



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République Algérienne Démocratique Et Populaire  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
Ministère De L'enseignement Supérieur Et De La Recherche Scientifique

Université Constantine 1 Frères Mentouri  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة قسنطينة 1 الإخوة منتوري  
كلية علوم الطبيعة والحياة

Département : Biologie Appliquée

قسم : البيولوجيا التطبيقية

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Biotechnologies

Spécialité : Biotechnologie et Contrôle Qualité.

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

---

## Évaluation du processus de production et de la qualité du Montekast 10 mg

---

• **Présenté par :**

Le 24/06/2025

- Bouhali Maya Rania
- Belalit Asma

• **Jury d'évaluation :**

- **Encadrante :** Dr. Halmi Sihem (Maitre de conférences classe A-UFM Constantine 1).
- **Présidente :** Dr Nemouchi Sara (Maitre de conférences classe A-UFM Constantine 1).
- **Examinatrice :** Dr Boudjemaa sonia (Maitre de conférences classe B-UFM Constantine 1).

Année universitaire  
2024/2025

# REMERCIEMENTS

Avant toute chose, Nous exprimons notre profonde gratitude à Allah le Tout-Puissant, pour nous avoir accordé la santé, la patience et la force nécessaires à l'accomplissement de ce travail.

Nous tenons à adresser nos sincères remerciements à **Madame Dr. Halmi Sihem**, notre enseignante et encadrante, pour son encadrement rigoureux, sa disponibilité, ses conseils précieux et son accompagnement tout au long de ce mémoire.

Nous remercions également **Monsieur Pr. Kacem Chaouch N**, professeur et directeur du département de biologie appliquée, pour son appui et l'intérêt qu'il porte à la formation des étudiants.

Nous tenons à exprimer nos plus sincères remerciements à **Madame Dr. Nemouchi Sara**, Présidente du jury, pour avoir accepté d'évaluer ce travail de fin d'études. Nous lui sommes profondément reconnaissantes pour l'intérêt qu'elle y a porté ainsi que pour ses remarques enrichissantes et constructives.

Nos remerciements vont également à **Madame Dr. Boudjemaa Sonia**, Examinatrice, pour le temps qu'elle a consacré à la lecture de ce mémoire et pour la qualité de ses observations.

Nous exprimons aussi notre reconnaissance au laboratoire LDM, pour nous avoir accueillis et permis de réaliser notre stage dans de bonnes conditions, ainsi que pour l'aide technique et les moyens mis à notre disposition.

Enfin, nous remercions chaleureusement nos amis et camarades de la promotion M2 BCQ 2025, pour leur soutien, leur bonne humeur et les souvenirs partagés tout au long de notre parcours universitaire.

# DÉDICACE

*Louange à Dieu, le Tout-Puissant, pour m'avoir guidée, soutenue et accordé la force et la patience tout au long de ce parcours. Sans Sa volonté, rien n'aurait été possible.*

*Je dédie ce mémoire avec un amour profond à **mes chers parents** bien-aimés, ma mère (**Yasmina**) et mon père (**Saleh**). Vous êtes mon pilier, mon refuge et ma source d'inspiration. Merci pour votre amour inconditionnel, vos prières, votre patience et votre soutien moral à chaque étape de ma vie. Qu'Allah vous protège et vous récompense pour tous vos sacrifices.*

*À **mes frères** (**Nassim et Houcem**) et à **mes sœurs** (**Mouna et Samia**), merci pour votre affection, vos encouragements et votre présence qui ont été d'un grand réconfort dans les moments difficiles.*

*À **moi-même**, je me permets également de me remercier. Oui, à moi, pour avoir tenu bon, pour ne pas avoir abandonné face aux difficultés, pour avoir cru en mes capacités même quand la fatigue ou le doute prenaient le dessus. Ce mémoire est aussi le fruit de ma persévérance, de mes efforts et de ma volonté d'aller jusqu'au bout.*

*Enfin, une pensée particulière à ma collègue et **binôme Asmaa**, pour sa collaboration, son soutien et les efforts partagés tout au long de cette aventure.*

*Maya*

## Dédicace

*Louange à Allah, Seigneur des mondes, Celui qui exauce les invocations et qui soutient les cœurs. C'est par Sa grâce que j'ai pu surmonter chaque épreuve de ce travail, et c'est vers Lui que je retourne toute reconnaissance.*

*À mon cher père « **Abdelwahab** », le pilier et la force inébranlable de ma vie, je te dédie ce travail en signe de profonde gratitude pour tous les efforts et sacrifices que tu as faits pour moi. Tu as toujours été mon exemple de patience et de persévérance, merci pour ton amour inconditionnel et ton soutien constant.*

*À ma tendre mère « **Yasmina** », le battement de mon cœur et l'âme de notre maison, je te dédie ce travail en reconnaissance de ta bonté et de ton amour inépuisable. Tu as toujours été mon refuge dans les moments difficiles, Merci pour chaque instant de patience, chaque mot d'encouragement, et pour l'amour qui remplit ma vie de chaleur et de paix. Ta présence dans ma vie est la plus grande bénédiction et le plus beau cadeau.*

*À mon frère « **Abderraouf** », mon ami avant d'être mon frère : Tu as toujours été mon repère*

*À ma chère sœur « **Belkais** », la fleur de la maison et l'âme pure, celle qui sème la joie partout où elle passe.*

*À ma belle-sœur « **Yasmine** », pour sa gentillesse et sa bienveillance.*

*À **moi-même**, je dédie ce travail en reconnaissance de chaque moment de fatigue et de veille, Pour chaque fois où j'ai ressenti du découragement sans jamais abandonner, pour chaque fois où j'ai choisi de continuer et d'aller jusqu'au bout, je suis fier du chemin parcouru.*

*À mon binôme « **Maya** », avec qui j'ai partagé les joies, les défis et les efforts de ce chemin académique, merci du fond du cœur pour cette belle complicité.*

*À toute ma famille proche et mes fidèles amies, qui m'ont soutenue de près ou de loin, par une parole, un geste, une pensée ou une prière : je vous porte tous dans mon cœur avec reconnaissance*

*.« **Wissal, Salsabil, Abir , Ibtihel, Chaima, Ghada**».*

*Asmaâ*

## **Résumé :**

Le développement des médicaments représente l'une des avancées majeures dans le domaine des sciences médicales et pharmaceutiques. Ces produits jouent un rôle essentiel dans l'amélioration de la qualité de vie des patients en assurant la prévention et le traitement des maladies chroniques. La production d'un médicament efficace et sûr nécessite une chaîne complète d'étapes allant de la recherche scientifique à la fabrication et au conditionnement, jusqu'au contrôle qualité et à la commercialisation, le tout selon des normes rigoureuses garantissant la qualité du produit final.

Notre étude s'inscrit dans ce cadre et vise à analyser le processus de fabrication et de contrôle qualité du Montekast 10 mg, un médicament antagoniste des récepteurs des leucotriènes, utilisé comme traitement adjuvant dans les cas d'asthme allergique et de rhinite saisonnière. Ce travail a été réalisé dans le cadre d'un stage pratique au sein des laboratoires LDM, nous permettant de suivre de près le processus de production et de contrôle de ce médicament.

L'étude comprend une description précise des différentes étapes de fabrication, depuis la réception et le stockage des matières premières jusqu'au conditionnement final, avec un accent particulier sur les tests *in-process* qui assurent la qualité à chaque étape. La phase de contrôle final a également été abordée, incluant des essais physiques, chimiques et microbiologiques afin de vérifier la conformité des comprimés aux spécifications pharmaceutiques en vigueur.

Les résultats de notre étude ont montré que le Montekast 10 mg produit dans les laboratoires LDM présente une qualité acceptable en termes d'aspect, d'efficacité et de sécurité microbiologique, ce qui le rend apte à être administré dans le traitement de l'asthme allergique chronique.

## **Mots clés :**

Montekast , Contrôle qualité , Pharmacopée Européenne , LDM , Norme

**Abstract:**

The development of medicines is considered one of the most significant achievements in the field of medical and pharmaceutical sciences. These products contribute greatly to improving patients' quality of life by preventing and treating chronic illnesses. Producing a safe and effective drug requires a complete chain of steps, from scientific research through manufacturing and packaging, to quality control and marketing, all in accordance with strict standards to ensure the quality of the final product.

Our study falls within this context and aims to examine the manufacturing and quality control process of Montekast 10 mg, a leukotriene receptor antagonist used as an adjuvant treatment for allergic asthma and seasonal rhinitis. This work was carried out as part of a practical internship at LDM laboratories, allowing us to closely follow the production and quality assurance path of the drug.

The study includes a detailed description of the various manufacturing steps, from the reception and storage of raw materials to final packaging, with a particular focus on *in-process* tests used to ensure product quality at each stage. The final control phase was also addressed through physical, chemical, and microbiological tests to verify the compliance of the tablets with official pharmaceutical specifications.

Our study results showed that Montekast 10 mg produced by LDM laboratories demonstrates acceptable quality in terms of appearance, effectiveness, and microbiological safety, making it suitable for the treatment of chronic allergic asthma.

**Keywords:**

Montekast, Quality Control, European Pharmacopoeia, LDM, Standard

## ملخص :

يُعد تطوير الأدوية من أهم الإنجازات في مجال العلوم الطبية والصيدلانية، حيث تُساهم هذه المستحضرات في تحسين نوعية حياة المرضى من خلال الوقاية من الأمراض المزمنة وعلاجها. ويتطلب إنتاج دواء فعال وآمن المرور بسلسلة متكاملة من الخطوات تبدأ من البحث العلمي مروراً بالتصنيع والتعبئة، وصولاً إلى مراقبة الجودة والتسويق، وفقاً لمعايير دقيقة تضمن جودة المنتج النهائي.

تندرج دراستنا ضمن هذا الإطار، حيث تهدف إلى دراسة عملية تصنيع ومراقبة الجودة لدواء Montekast 10 mg، وهو دواء مضاد لمستقبلات اللوكوترينات يُستخدم كعلاج مساعد في حالات الربو التحسسي والالتهاب الأنفي الموسمي. وقد أُنجز هذا العمل في إطار تربص ميداني داخل مخابر LDM، مما أتاح لنا فرصة متابعة المسار الإنتاجي والرقابي للدواء عن قرب.

شملت الدراسة وصفاً دقيقاً لمختلف مراحل التصنيع، بداية من استقبال وتخزين المواد الأولية، إلى التغليف، مع التركيز على أهم الاختبارات *In-process* لضبط جودة المنتج خلال كل مرحلة. كما تم التطرق إلى مرحلة المراقبة النهائية للمنتج النهائي عبر اختبارات فيزيائية وكيميائية وميكروبيولوجية، للتحقق من مطابقة الأقراص للمواصفات الصيدلانية المعتمدة.

أظهرت نتائج دراستنا أن Montekast 10 mg المنتج في مخابر LDM يتمتع بجودة مقبولة من حيث الشكل، الفعالية، والسلامة الميكروبيولوجية، مما يجعله مؤهلاً للاستخدام في علاج حالات الربو التحسسي المزمن.

## الكلمات الرئيسية :

مونتيكاست، مراقبة الجودة، دستور الأدوية الأوروبي، LDM، معيار

## Liste des figures

- <b>Figure 1</b> : Structure du Montelukast sodique.....	37
- <b>Figure 2</b> : Noyau aromatique .....	37
- <b>Figure 3</b> : Groupe carboxylique.....	37
- <b>Figure 4</b> : La chaîne latérale sulfonamide.....	37
- <b>Figure 5</b> : Cellulose microcristalline .....	38
- <b>Figure 6</b> : Supertab 11SD.....	40
- <b>Figure 7</b> : Croscarmellose de sodium vivasol .....	42
- <b>Figure 8</b> : Ligamed MF-2-V.....	43
- <b>Figure 9</b> : Klucel™ LXF pharm.....	44
- <b>Figure 10</b> : Mécanisme d'action du Montelukast.....	47
- <b>Figure 11</b> : La pharmacodynamie du Montelukast.....	48
- <b>Figure 12</b> : La pharmacocinétique du Montelukast.....	49
- <b>Figure 13</b> : La libération du Montelukast .....	50
- <b>Figure 14</b> : Le site LDM.....	55
- <b>Figure 15</b> : La localisation du site LDM.....	55
- <b>Figure 16</b> : Etapes de la production du Montekast 10 mg.....	58
- <b>Figure 17</b> : Salle de stockage.....	60
- <b>Figure 18</b> : Salle de stockage de la matière première .....	60
- <b>Figure 19</b> : Tamis .....	61
- <b>Figure 20</b> : Mélangeur 400 L.....	62
- <b>Figure 21</b> : Comprimeuse.....	64
- <b>Figure 22</b> : Salle de compression .....	64
- <b>Figure 23</b> : Balance .....	65
- <b>Figure 24</b> : Appareil de désagrégation.....	65
- <b>Figure 25</b> : Duromètre.....	65
- <b>Figure 26</b> : Pied à coulisse.....	65
- <b>Figure 27</b> : Friabilimètre.....	66
- <b>Figure 28</b> : Pelliculeuse.....	66
- <b>Figure 29</b> : Montekast après le pelliculage.....	66
- <b>Figure 30</b> : Conditionnement primaire.....	67



- <b>Figure 31</b> : Test de bleu de méthylène.....	<b>68</b>
- <b>Figure 32</b> : Conditionnement secondaire.....	<b>69</b>
- <b>Figure 33</b> : Chromatographie liquide à haute performance (HPLC)....	<b>72</b>
- <b>Figure 34</b> : Appareil de dissolution.....	<b>75</b>
- <b>Figure 35</b> : Chromatogrammes de dosage du principe actif ...	<b>89</b>
- <b>Figure 36</b> : Chromatogrammes de dissolution du Montekast 10 mg.....	<b>90</b>
- <b>Figure 37</b> : Chromatogrammes de dosage des substances apparentées du Montekast	<b>92</b>

## Liste des tableaux

- <b>Tableau 1</b> : Présentation de médicament.....	<b>35</b>
- <b>Tableau 2</b> : Les propriétés physico-chimiques du Montekast 10 mg.....	<b>50</b>
- <b>Tableau 3</b> : Test en cours du mélange.....	<b>63</b>
- <b>Tableau 4</b> : Test en cours du compression.....	<b>64</b>
- <b>Tableau 5</b> : Test en cours du pelliculage.....	<b>67</b>
- <b>Tableau 6</b> : Test en cours du conditionnement secondaire.....	<b>68</b>
- <b>Tableau 7</b> : Les conditions chromatographiques pour le dosage.....	<b>72</b>
- <b>Tableau 8</b> : Séquences d'injection.....	<b>73</b>
- <b>Tableau 9</b> : Conditions opératoires.....	<b>74</b>
- <b>Tableau 10</b> : Conditions chromatographiques de la dissolution .....	<b>75</b>
- <b>Tableau 11</b> : Séquences d'injection.....	<b>76</b>
- <b>Tableau 12</b> : Conditions chromatographiques des substances apparentées.....	<b>77</b>
- <b>Tableau 13</b> : Séquences d'injection.....	<b>79</b>
- <b>Tableau 14</b> : Normes.....	<b>79</b>
- <b>Tableau 15</b> : Normes des tests physico-chimiques du produit fini Montekast LDM 10 mg.....	<b>80</b>
- <b>Tableau 16</b> : Milieux utilisés, la durée d'incubation et normes pour le dénombrement .....	<b>82</b>
- <b>Tableau 17</b> : Résultats du test en cours du mélange.....	<b>84</b>
- <b>Tableau 18</b> : Résultats du test en cours du compression.....	<b>85</b>
- <b>Tableau 19</b> : Résultats du test en cours du pelliculage.....	<b>86</b>
- <b>Tableau 20</b> : Résultats de l'aspect du Montekast 10 mg.....	<b>87</b>
- <b>Tableau 21</b> : Résultats de l'identification du Montekast 10 mg.....	<b>87</b>
- <b>Tableau 22</b> : Résultats de la masse moyenne du Montekast.....	<b>87</b>
- <b>Tableau 23</b> : Résultats de l'uniformité de masse du Montekast.....	<b>88</b>
- <b>Tableau 24</b> : Résultats du dosage du Montekast 10 mg.....	<b>88</b>
- <b>Tableau 25</b> : Résultats de la dissolution du Montekast 10 mg.....	<b>90</b>
- <b>Tableau 26</b> : Résultats des substances apparentées du Montekast 10 mg.....	<b>91</b>
- <b>Tableau 27</b> : Résultats du contrôle microbiologique du Montekast 10 mg.....	<b>92</b>

## Liste des abréviations

- **PA** : Principe actif.
- **PF** : Produit fini.
- **IV** : Injections intraveineuses.
- **IM** : Injections intramusculaires.
- **SC** : Injections sous-cutanées.
- **DCI** : Dénomination Commune Internationale..
- **AQ** : Assurance qualité.
- **ISO** : l'Organisation internationale de normalisation.
- **pH**: Potentiel hydrogène.
- **HPLC** : Chromatographie liquide à haute performance.
- **UV/Vis** : Ultraviolet Visible.
- **NPP** : Nombre le plus probable.
- **Ph. Eu.** : Pharmacopée Européenne .
- **BPL** : Bonnes Pratiques de Laboratoire.
- **BPF** : Bonnes pratiques de fabrication .
- **OMS** : l'Organisation Mondiale de la Santé .
- **BPD** : Bonnes pratiques de distribution .
- **AMM** : l'Autorisation de mise sur le marché.
- **MCC** : Cellulose microcristalline.
- **CQ** : Contrôle qualité.
- **LDM** : Laboratoire de Diagnostic Magrébin.
- **IPC** : In-Process Control .
- **MP** : Matières Premières.
- **mm** : Millimètre.
- **mg** : milligramme.
- **rpm** : Rotations par minute.
- $\lambda$  : Longueur d'onde.
- **µl** : Microlitre.
- **M** : Molarité..
- **STD** : Solution Standard.
- **Ae** : Aires moyennes du pic de Montelukast dans la solution Essai .

- **As** : Aires moyennes du pic de Montelukast dans la solution standard .
- **Cs** : Concentration de la solution standard .
- **Ce** : Concentration de la solution Essai .
- **Mm** : Masses moyenne des comprimés.
- **LOD** : Teneur en eau.
- **Ts** : Titre de Montelukast .
- **MD** : Milieu de dissolution.
- **DGAT** : Dénombrement des germes aérobies totaux.
- **DMLT** : Le dénombrement des moisissures et des levures totales.
- **TSA** : Tryptic soy agar.
- **SDA** : sabouraud dextrose agar.
- **E. coli** : *Escherichia coli*.
- **TSB** : Tryptic soy broth.
- **MCA** : Milieu gélosé de MacConkey.
- **MCB** : Milieu liquide de MacConkey.
- **UFC** : Unité formant colonie.
- **TR** : Temps de Rétention.
- **RSD** : Relative standard déviation.

## Table des matières

- Remerciements	
- Dédicaces	
- Résumé	
- Abstract	
- ملخص	
- Liste des figures	
- Liste des tableaux	
- Liste des abréviations	
- Introduction.....	1

## Partie I synthèse bibliographique

### Chapitre 01 Généralités sur les médicaments

I. La pharmacologie générale .....	5
1. Définition .....	5
2. Catégories .....	5
2.1 La Pharmacodynamie .....	5
2.2 La Pharmacocinétique .....	5
2.3 La Pharmacogénétique.....	5
2.4 La Pharmacovigilance .....	6
2.5 La Pharmacologie clinique.....	6
2.6 La Pharmacologie moléculaire.....	6
2.7 La Neuropharmacologie.....	6
2.8 La Psychopharmacologie.....	6
II. Définition du médicament.....	6
III. Classification des médicaments .....	7
1. Selon l'origine .....	7
1.1 Médicaments d'origine naturelle .....	7
1.2 Médicaments d'origine synthétique et semi-synthétique.....	7
2. Selon la forme.....	8
2.1 La Forme solide.....	8
2.2 La Forme liquide.....	8
2.3 La Forme semi-solide.....	9
2.4 La Forme gazeuse.....	9
2.5 La Forme injectable.....	10
2.6 La Forme transdermique.....	10

3. Selon la voie d'administration.....	10
3.1 La Voie orale.....	10
3.2 La Voie parentérale.....	11
3.3 La Voie respiratoire.....	11
3.4 La Voie cutanée et transdermique.....	12
3.5 La Voie rectale .....	12
3.6 La Voie vaginale.....	12
3.7 La Voie ophtalmique, auriculaire et nasale.....	12
4. Selon les effets thérapeutiques .....	13
4.1 Analgésiques.....	13
4.2 Antibiotiques .....	13
4.3 Antiviraux.....	13
4.4 Anti-inflammatoires .....	13
4.5 Antihypertenseurs.....	13
4.6 Hypoglycémiants .....	13
4.7 Antidépresseurs.....	14
4.8 Antihistaminiques .....	14
5. Selon la disponibilité.....	14
5.1 Médicaments de Prescription (Sous Ordonnance).....	14
5.2 Médicaments de Vente Libre (Sans Ordonnance) .....	14
5.3 Médicaments Hospitaliers.....	14
5.4 Médicaments Réservés à une Prescription Restreinte .....	14
5.5 Médicaments à Prescription Médicale Obligatoire avec Surveillance Particulière.....	15
6. Selon la composition .....	15
6.1 Le principe actif .....	15
6.2 Les Excipients et leurs types.....	15
6.2.1 Diluants.....	15
6.2.2 Liants.....	15
6.2.3 Lubrifiants.....	16
6.2.4 Agents de désintégration.....	16
6.2.5 Agents de conservation.....	16
6.2.6 Colorants.....	16
6.2.7 Édulcorants.....	16
6.2.8 Arômes.....	16
6.2.9 Agents de suspension.....	17
7. Selon le statut économique.....	17

7.1	Médicaments Princeps .....	17
7.2	Médicaments Génériques .....	17
7.3	Médicaments Bio-similaires .....	17
8.	Selon le mode de préparation .....	18
8.1	Préparations Magistrales .....	18
8.2	Préparations Officinales .....	18
8.3	Préparations Hospitalières .....	18
9.	Selon la dénomination .....	18
9.1	Dénomination chimique .....	18
9.2	Dénomination Commune Internationale (DCI) .....	19
9.3	Dénomination commerciale (nom de marque) .....	19
9.4	Noms propres des médicaments bio-similaires .....	19

## **Chapitre 02 : Assurance qualité**

1.	L'assurance qualité.....	21
2.	La qualité.....	21
3.	Contrôle qualité.....	21
4.	Objectif du Contrôle qualité.....	22
5.	La qualité pharmaceutique.....	23
6.	La règle des 5M.....	23
7.	Types de Contrôle qualité.....	24
7.1	Contrôle qualité physico-chimique.....	24
7.2	Contrôle qualité microbiologique .....	25
8.	Les références de la qualité d'un médicament.....	27
8.1	La Pharmacopée.....	27
8.2	Les Normes ISO.....	28
8.3	Les BPL.....	29
8.4	Les BPF.....	30
8.5	Les BPD.....	31
8.6	AMM.....	32
9.	l'auto-inspection.....	32

## **Chapitre 03 : Présentation du Montekast 10 mg**

I.	Introduction.....	35
----	-------------------	----

1. Présentation de médicament .....	35
2. Les composants .....	36
2.1 Principe actif .....	36
2.2 Les Excipients .....	38
2.2.1 Cellulose microcristalline (MCC).....	38
2.2.2 SuperTab 11 SD .....	39
2.2.3 Croscarmellose de sodium Vivasol.....	40
2.2.4 Ligamed MF-2-V.....	42
2.2.5 Klucel™ LXF Pharm.....	43
2.2.6 Aquapolish® P Brown.....	44
3. Mécanisme d'action du Montelukast .....	46
4. Pharmacodynamie du Montelukast .....	47
5. Pharmacocinétique du Montelukast.....	48
6. Libération du Montekast dans le corps (Montekast 10 mg).....	49
7. Les propriétés physico-chimiques du Montekast 10 mg .....	50
8. L'utilisation du Montekast 10 mg .....	51
9. Effets secondaires du Montelukast (Montekast 10 mg) .....	52

## **Partie 02 : Partie Expérimentale**

• Présentation du site LDM .....	55
----------------------------------	----

### **Chapitre 01 : La production de Montekast 10 mg**

1. Opérations préliminaires .....	58
2. La réception de la matière première .....	59
3. La pesée .....	60
4. Le Tamisage et Le Mélange .....	60
4.1 Le Tamisage .....	60
4.1.1 Premier tamisage .....	61
4.1.2 Deuxième tamisage .....	61
4.2 Le Mélange .....	61
4.2.1 Pré-mélange (premier mélange) .....	62
4.2.2 Mélange final (deuxième mlangé) .....	62
4.3 La lubrification.....	62
• Contrôle physico-chimique au cours du mélange (IPC) .....	63
5. La Compression.....	63
• Contrôle physico-chimique au cours du compression (IPC) .....	64
6. Le Pelliculage.....	66



• Contrôle physico-chimique au cours du pelliculage (IPC) .....	67
7. Le Conditionnement primaire.....	67
• Contrôle physico-chimique au cours du conditionnement primaire (IPC) .....	68
8. Le Conditionnement secondaire .....	68

## **Chapitre 02 : Le contrôle qualité du Montekast 10 mg**

### **« produit fini »**

I. Contrôle physico-chimique du Montekast 10 mg (PF).....	71
1. Aspect .....	71
2. Identification du principe actif par HPLC .....	71
3. Masse moyenne et Uniformité de masse .....	71
4. Le Dosage .....	72
5. Test de dissolution .....	74
6. Substances apparentées .....	77
- Les normes des tests réalisées pour le contrôle physico-chimique du produit fini (Montekast 10 mg) .....	80
II. Contrôle microbiologique du Montekast 10 mg (PF) .....	80
1. Préparation de l'échantillon .....	81
2. Dénombrement des germes aérobies totaux (DGAT) et levures et moisissures (DMLT).....	81
3. Recherche <i>Escherichia coli</i> .....	82

## **Chapitre 03 : Interprétation des résultats**

I. Résultats du Contrôle physico-chimique du Montekast 10 mg .....	84
1. Contrôle physico-chimique au cours de fabrication (IPC) .....	84
1.1 Test d'uniformité de mélange .....	84
1.2 Test au cours du compression .....	84
1.3 Tests au cours du pelliculage .....	85
1.4 Test au cours du conditionnement .....	86
2. Contrôle physico-chimique du Montekast 10 mg (produit fini ) .....	86
2.1 Aspect .....	86
2.2 Identification du principe actif par HPLC .....	87
2.3 Masse moyenne .....	87
2.4 Uniformité de masse.....	88
2.5 Le Dosage .....	88
2.6 Test de dissolution .....	89
2.7 Substances apparentées .....	91

II.	Résultats du Contrôle microbiologique du Montekast 10 mg .....	<b>92</b>
-	Conclusion .....	<b>93</b>
-	Référence bibliographique	
-	Annexes	

## **Introduction**

La fabrication des médicaments est un processus complexe et rigoureusement encadré, visant à produire des substances sûres, efficaces et de qualité constante. Ce processus englobe plusieurs étapes, allant du développement pharmaceutique à la mise sur le marché du produit fini. Chaque phase de fabrication, depuis la synthèse de la substance active jusqu'au conditionnement final, doit répondre à des normes strictes pour garantir la conformité aux exigences de santé publique [1]

Parallèlement, le contrôle qualité joue un rôle central dans l'industrie pharmaceutique. Il permet de vérifier que chaque lot de médicament respecte les spécifications établies, en assurant des analyses physiques, chimiques, biologiques et microbiologiques à différents stades de la production. Le processus de fabrication, quant à lui, suit des protocoles définis par les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), qui garantissent l'homogénéité et la traçabilité des produits pharmaceutiques [2]


L'assurance qualité, complémentaire au contrôle qualité, vise à instaurer un système global de maîtrise de la qualité. Elle englobe l'organisation, les procédures et les ressources nécessaires pour garantir que le médicament est adapté à son usage prévu. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) joue un rôle fondamental dans l'élaboration de standards internationaux, tandis que l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) conditionne la commercialisation des médicaments après évaluation de leur qualité, efficacité et sécurité. Par ailleurs, la pharmacopée constitue une référence légale regroupant les normes de qualité applicables aux substances pharmaceutiques [3]

Les médicaments, en tant que produits de santé, occupent une place essentielle dans la prévention et le traitement des maladies. Parmi eux, le Montelukast, commercialisé sous le nom de Montekast 10 mg, est un antagoniste des récepteurs aux leucotriènes prescrit principalement dans le traitement de l'asthme et des symptômes allergiques. Il se distingue par sa forme solide (comprimé pelliculé), sa posologie bien définie et son importance croissante dans la prise en charge des affections respiratoires. L'étude approfondie de son processus de fabrication et de son contrôle qualité, réalisée au sein de l'entreprise pharmaceutique LDM Constantine, permet de mieux comprendre les exigences réglementaires et techniques liées à la production de médicaments modernes. [4]

La première partie de ce mémoire constitue la synthèse bibliographique et regroupe trois chapitres essentiels. Le premier chapitre présente des généralités sur les médicaments, en

mettant l'accent sur leur définition, leurs formes pharmaceutiques, leur rôle thérapeutique, ainsi que les exigences de qualité et de sécurité auxquelles ils doivent répondre. Le deuxième chapitre est consacré à l'assurance qualité, un pilier fondamental de l'industrie pharmaceutique, abordant ses principes, son importance, ses outils et son lien direct avec la conformité réglementaire. Enfin, le troisième chapitre porte sur la présentation du Montekast 10 mg, incluant sa composition, son principe actif (le Montelukast), son mécanisme d'action, ses indications, ainsi que ses caractéristiques pharmacotechniques. Cette partie théorique vise à fournir les bases scientifiques et réglementaires nécessaires à la compréhension du processus de fabrication et de contrôle qualité du médicament étudié.

La deuxième partie de ce mémoire repose sur notre stage pratique effectué au sein du Laboratoire des Médicaments (LDM). Elle commence par une présentation détaillée du site LDM. Ensuite, elle décrit les différentes étapes du processus de fabrication du Montekast 10 mg, depuis la réception des matières premières jusqu'au conditionnement du produit fini. Cette partie met également en lumière les tests In-process réalisés tout au long de la production pour garantir la conformité des lots intermédiaires. Elle se poursuit par le contrôle qualité du produit fini, incluant des analyses physico-chimiques (aspect, dosage, dissolution, etc.) et microbiologiques. Enfin, les résultats obtenus sont comparés aux normes spécifiées par la pharmacopée, permettant une interprétation rigoureuse de la conformité du médicament. Cette approche permet de démontrer l'importance du respect rigoureux des normes pharmaceutiques pour garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit destiné au patient.



# Partie 01 :

## *Synthèse bibliographique*

# Chapitre 01 : Généralités sur les médicaments

## **I. La pharmacologie générale**

### **1. Définition**

La pharmacologie est la science qui étudie les interactions entre les substances chimiques, qu'elles soient d'origine naturelle ou synthétique, et les systèmes biologiques, afin de comprendre les effets de ces substances sur l'organisme. Elle se concentre sur la manière dont les substances influencent les processus physiologiques, ainsi que sur leur utilisation dans le traitement, la prévention et le diagnostic des maladies. La pharmacologie explore également les mécanismes d'action des médicaments, leur efficacité, leur sécurité, ainsi que leurs effets indésirables. Ce domaine englobe la recherche sur les substances thérapeutiques ainsi que sur les agents toxiques, et vise à développer de nouvelles approches pour améliorer la santé humaine. [5]

### **2. Catégories**

#### **2.1 La Pharmacodynamie**

La pharmacodynamie étudie les effets des médicaments sur l'organisme, ainsi que les mécanismes par lesquels ces effets sont produits. Elle explore comment les médicaments interagissent avec leurs cibles biologiques, telles que les récepteurs, les enzymes ou les canaux ioniques, et la manière dont ces interactions conduisent à des changements physiologiques. [6]

#### **2.2 La Pharmacocinétique :**

La pharmacocinétique s'intéresse au devenir des médicaments dans l'organisme, c'est-à-dire leur absorption, distribution, métabolisme et excrétion (ADME). Elle permet de comprendre comment un médicament est transporté dans le corps, où il se diffuse, et comment il est éliminé. [7]

#### **2.3 La Pharmacogénétique**

La pharmacogénétique examine comment les variations génétiques individuelles influencent la réponse aux médicaments. Elle étudie l'influence des gènes sur l'efficacité et la toxicité des médicaments, permettant une approche plus personnalisée des traitements. [8]

## **2.4 La Pharmacovigilance**

La pharmacovigilance est la surveillance des effets indésirables et des problèmes de sécurité liés aux médicaments après leur mise sur le marché. Elle permet de détecter, évaluer, et prévenir les effets indésirables afin de garantir l'utilisation sûre des médicaments. [9]

## **2.5 La Pharmacologie clinique**

La pharmacologie clinique s'intéresse à l'application des connaissances pharmacologiques aux patients dans le cadre des essais cliniques et de la pratique médicale. Elle vise à optimiser les traitements médicamenteux en étudiant leur efficacité, leur sécurité et leur tolérance dans la population humaine [10]

## **2.6 La Pharmacologie moléculaire**

La pharmacologie moléculaire se concentre sur l'étude des interactions entre les médicaments et les molécules biologiques à un niveau moléculaire, incluant les mécanismes de signalisation cellulaire et les interactions ligand-récepteur. Elle utilise des techniques de biologie moléculaire pour comprendre les bases moléculaires des effets des médicaments [11]

## **2.7 La Neuropharmacologie**

La neuropharmacologie est l'étude des effets des médicaments sur le système nerveux, y compris le cerveau, la moelle épinière, et les nerfs périphériques. Elle examine comment les médicaments affectent les neurotransmetteurs, les synapses et les voies neuronales pour traiter des troubles neurologiques ou psychiatriques. [12]

## **2.8 La Psychopharmacologie**

La psychopharmacologie est une sous-discipline de la neuropharmacologie qui étudie les effets des médicaments sur les fonctions mentales, l'humeur et le comportement. Elle s'intéresse particulièrement aux substances psychotropes utilisées dans le traitement des troubles psychiatriques. [13]

# **II. Définition du 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, est considérée comme un médicament. [14]

### III. Classification des médicaments

#### 1. Selon l'origine

##### 1.1 Médicaments d'origine naturelle

Ces médicaments proviennent directement de sources naturelles et peuvent être extraits de différents organismes vivants. [15]

- **Origine végétale** : Ils sont issus des plantes médicinales, sous forme d'extraits, d'huiles essentielles ou de principes actifs isolés.  
Exemples : Morphine (Pavot somnifère - *Papaver somniferum*), Quinine (Quinquina *Cinchona*), Atropine (*Atropa belladonna*).
- **Origine animale** : Médicaments obtenus à partir d'organismes animaux ou de leurs sécrétions.  
Exemples : Héparine (extraite de la muqueuse intestinale de porc), Insuline (anciennement extraite du pancréas de bœuf ou de porc).
- **Origine minérale** : Ils sont issus de minéraux naturels.  
Exemples : Hydroxyde d'aluminium (antiacide), Carbonate de lithium (utilisé dans le traitement des troubles bipolaires).
- **Origine microbiologique** : Médicaments produits à partir de micro-organismes, notamment des antibiotiques.  
Exemples : Pénicilline (*Penicillium*), Streptomycine (*Streptomyces*).

##### 1.2 Médicaments d'origine synthétique et semi-synthétique

- **Origine synthétique** : Ces médicaments sont entièrement synthétisés en laboratoire par des réactions chimiques. Ils permettent de produire des molécules identiques ou améliorées par rapport aux substances naturelles. [16]  
Exemples : Paracétamol (antalgique), Aspirine (dérivé synthétique de l'acide salicylique).

- **Origine semi-synthétique** : Ils sont issus de molécules naturelles modifiées chimiquement afin d'améliorer leur efficacité, leur stabilité ou leur biodisponibilité. [14]

Exemples : Amoxicilline (dérivée de la pénicilline), Artéméther (dérivé de l'artémisinine).

## **2. Selon la forme**

### **2.1 La forme solide**

Les formes solides sont les plus courantes et incluent des substances actives associées à des excipients. Elles sont souvent destinées à une administration par voie orale.

- **Comprimés** : Préparations solides contenant une dose de substance active, souvent compressées pour faciliter la prise par voie orale. Les comprimés peuvent être enrobés pour masquer le goût ou protéger la substance active contre l'action des acides gastriques. [17]
- **Capsules** : Médicaments sous forme solide ou liquide enfermés dans une coque gélatineuse. Les capsules peuvent être dures ou molles et sont généralement utilisées pour des substances sensibles à la lumière ou à l'humidité. [18]
- **Poudres** : Médicaments sous forme sèche et divisée, à prendre directement ou à dissoudre dans un liquide avant administration. [1]
- **Granulés** : Petites particules solides de médicament, souvent administrées sous forme de sachets à dissoudre ou avaler directement. Les granulés sont utilisés pour des libérations immédiates ou prolongées. [19]

### **2.2 La Forme liquide**

Les formes liquides sont utilisées pour les patients qui ont des difficultés à avaler des comprimés ou des capsules, ou lorsque des formes solides ne permettent pas une libération rapide de la substance active.

- **Solutions** : Préparations liquides dans lesquelles la substance active est dissoute dans un solvant approprié. Elles sont souvent utilisées pour l'administration orale, injectable ou cutanée. [17]
- **Suspensions** : Formes liquides dans lesquelles la substance active est dispersée, mais non dissoute, dans un liquide. Elles nécessitent généralement une agitation avant usage afin d'homogénéiser la répartition de la substance active. [20]
- **Émulsions** : Préparations liquides constituées de deux phases non miscibles, dont l'une est dispersée sous forme de fines gouttelettes dans l'autre. Elles peuvent être administrées par voie orale, cutanée ou injectable. [19]
- **Sirops** : Solutions sucrées contenant des médicaments, souvent utilisées pour l'administration orale. Ils masquent le goût désagréable de certaines substances actives et sont fréquemment prescrits aux enfants. [1]

## 2.3 La forme semi-solide

Les formes semi-solides sont principalement destinées à l'administration cutanée, mais elles peuvent aussi être appliquées sur les muqueuses.

- **Crèmes** : Préparations semi-solides contenant une phase aqueuse et une phase huileuse, souvent utilisées pour une application topique sur la peau. Les crèmes peuvent être utilisées pour délivrer des substances actives localement. [18]
- **Pommades** : Préparations semi-solides homogènes, principalement lipophiles, destinées à l'application cutanée. Elles sont utilisées pour créer une barrière protectrice ou délivrer des médicaments à travers la peau. [17]
- **Gels** : Préparations semi-solides contenant des substances actives dispersées dans un liquide gélifié. Les gels sont utilisés pour une application cutanée ou muqueuse et permettent une libération rapide de la substance active. [20]

## 2.4 La Forme gazeuse

Les formes gazeuses sont généralement utilisées pour une administration par inhalation.

- **Aérosols** : Médicaments sous forme de fines particules ou de gouttelettes en suspension dans un gaz, administrés par inhalation pour un effet direct sur les voies respiratoires. [17]

## 2.5 La Forme injectable

Les formes injectables sont administrées directement dans les tissus corporels ou la circulation sanguine pour une action rapide ou localisée.

- **Injections intraveineuses (IV) :** Médicaments administrés directement dans la circulation sanguine via une veine. Elles permettent une action immédiate et sont utilisées pour des substances nécessitant une distribution rapide. [20]
- **Injections intramusculaires (IM) :** Médicaments injectés dans un muscle, où la substance est absorbée lentement dans le sang. Elles sont utilisées pour des traitements qui nécessitent une libération prolongée. [17]
- **Injections sous-cutanées (SC) :** Médicaments injectés sous la peau, dans le tissu adipeux, pour une absorption plus lente que les injections intraveineuses mais plus rapide que les injections intramusculaires [7]

## 2.6 La Forme transdermique

Les formes transdermiques permettent une administration à travers la peau pour une libération prolongée de la substance active.

- **Patchs transdermiques :** Dispositifs adhésifs appliqués sur la peau, qui libèrent progressivement un médicament dans la circulation systémique. Ils sont utilisés pour des traitements de longue durée, comme la délivrance continue de nicotine ou d'hormones. [19]

## 3. Selon la voie d'administration

Les médicaments peuvent être classés en fonction de leur voie d'administration, c'est-à-dire la manière dont ils sont introduits dans l'organisme. Chaque voie a ses avantages et inconvénients en termes de biodisponibilité, rapidité d'action et effets secondaires.

### 3.1 La Voie orale

C'est la voie la plus courante, où le médicament est avalé puis absorbé dans le tube digestif. [5]

- **Formes pharmaceutiques :** Comprimés, gélules, solutions buvables, sirops.
- **Avantages :** Facile à administrer, économique, souvent bien tolérée.

- **Inconvénients** : Effet retardé, absorption variable selon le pH gastrique et la présence d'aliments.
- **Exemples** : Paracétamol en comprimés, sirop

### 3.2 La Voie parentérale

Les médicaments sont administrés directement dans le corps via une injection, évitant le tube digestif. [16]

**Les Types :**

- **Intraveineuse (IV)** : Injection directe dans la circulation sanguine.  
**Exemple** : Antibiotiques injectables (Ceftriaxone)
- **Intramusculaire (IM)** : Injection dans un muscle (absorption plus lente).  
**Exemple** : Vaccins, pénicilline retard.
- **Sous-cutanée (SC)** : Injection sous la peau (absorption progressive).  
**Exemple** : Insuline, héparine.
- **Avantages** : Action rapide (IV), biodisponibilité élevée, administration possible en urgence.
- **Inconvénients** : Risque d'infection, douleur, nécessite un professionnel de santé.

### 3.3 La Voie respiratoire (inhalation, aérosol)

**Administration du médicament sous forme de gaz, de vapeurs ou de particules inhalables. [6]**

- **Formes pharmaceutiques** : Aérosols doseurs, poudres à inhaler, nébuliseurs.
- **Avantages** : Action rapide, absorption directe dans les poumons.
- **Inconvénients** : Difficulté d'utilisation correcte, effets locaux (irritation bronchique).
- **Exemples** : Salbutamol (Ventoline®), corticoïdes inhalés pour l'asthme.

### 3.4 La Voie cutanée et transdermique

Application d'un médicament directement sur la peau. [16]

**Les Types :**

- **Voie cutanée :** Action locale (exemple : pommades, crèmes, gels).
- **Voie transdermique :** Absorption systémique à travers la peau (exemple : patchs médicamenteux).
- **Avantages :** Moins d'effets secondaires systémiques, libération prolongée (patchs)
- **Inconvénients :** Absorption lente, irritation possible.
- **Exemples :** Pommade corticoïde, patch de nicotine.

### 3.5 La Voie rectale

Administration via le rectum sous forme de suppositoires, gels ou solutions. [5]

- **Avantages :** Alternative en cas de vomissements, effet local ou systémique possible.
- **Inconvénients :** Acceptabilité parfois difficile, absorption irrégulière
- **Exemples :** Suppositoires de paracétamol, laxatifs.

### 3.6 La Voie vaginale

Administration de médicaments sous forme d'ovules, de gels ou de crèmes dans le vagin. [15]

- **Avantages :** Effet local ciblé, bonne tolérance.
- **Inconvénients :** Peu adapté aux traitements systémiques.
- **Exemples :** Antifongiques vaginaux (éconazole)

### 3.7 La Voie ophtalmique, auriculaire et nasale

Administration locale dans les yeux, les oreilles ou le nez. [16]

- **Formes :** Collyres, pommades ophtalmiques, gouttes auriculaires, sprays nasaux.

**Exemples :** Larmes artificielles (ophtalmique), gouttes antibiotiques (auriculaire), corticoïdes nasaux pour rhinite allergique.

## **4. Selon les effets thérapeutiques**

### **4.1 Analgésiques**

Les analgésiques sont utilisés pour soulager la douleur. Ils agissent en inhibant les signaux de douleur envoyés au cerveau ou en modifiant la perception de la douleur. [7]

### **4.2 Antibiotiques**

Les antibiotiques sont des médicaments qui tuent ou inhibent la croissance des bactéries. Ils sont utilisés pour traiter les infections bactériennes et doivent être sélectionnés en fonction de la sensibilité de l'organisme infectant. [5]

### **4.3 Antiviraux**

Les antiviraux sont utilisés pour traiter les infections virales en inhibant la réplication virale ou en augmentant la réponse immunitaire contre le virus. Chaque antiviral est spécifique à un type de virus. [6]

### **4.4 Anti-inflammatoires**

Ces médicaments réduisent l'inflammation en inhibant des médiateurs inflammatoires comme les prostaglandines. Ils sont souvent utilisés dans des conditions comme l'arthrite, les entorses et les douleurs musculaires. [7]

### **4.5 Antihypertenseurs**

Les antihypertenseurs sont utilisés pour traiter l'hypertension (pression artérielle élevée). Ils comprennent plusieurs sous-classes telles que les bêta-bloquants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, et les diurétiques.[5]

### **4.6 Hypoglycémiants**

Les médicaments hypoglycémiants sont utilisés pour abaisser les niveaux de glucose dans le sang, principalement dans le traitement du diabète sucré. Ils incluent l'insuline et les agents oraux comme les sulfonylurées et les biguanides. [6]

## **4.7 Antidépresseurs**

Les antidépresseurs sont utilisés pour traiter la dépression et d'autres troubles de l'humeur. Ils agissent sur les neurotransmetteurs du cerveau, comme la sérotonine, la dopamine et la noradrénaline. [7]

## **4.8 Antihistaminiques**

Les antihistaminiques sont utilisés pour traiter les réactions allergiques en bloquant l'action de l'histamine. Ils sont utilisés pour soulager les symptômes de rhinite allergique, d'urticaire et d'autres allergies.[6]

# **5. Selon la disponibilité**

## **5.1 Médicaments de Prescription (Sous Ordonnance)**

Ces médicaments nécessitent une ordonnance d'un professionnel de santé habilité (médecin, dentiste, sage-femme). Ils sont délivrés uniquement en pharmacie et soumis à un contrôle strict. [21]

**Exemples :** Antibiotiques, médicaments psychotropes, certains anti-inflammatoires puissants.

## **5.2 Médicaments de Vente Libre (Sans Ordonnance)**

Aussi appelés médicaments en accès direct ou en vente libre (OTC – Over The Counter).

Disponibles sans prescription médicale, mais leur usage doit être conforme aux recommandations du fabricant ou du pharmacien. [22]

**Exemples :** Paracétamol, ibuprofène à faible dose, certains antihistaminiques.

## **5.3 Médicaments Hospitaliers**

Médicaments réservés à l'usage hospitalier, délivrés uniquement en établissement de santé. Certains peuvent être administrés en ambulatoire mais sous supervision médicale. [14]

**Exemples :** Anticancéreux, immunosuppresseurs, certains antibiotiques puissants.

## **5.4 Médicaments Réservés à une Prescription Restreinte**

Prescription et dispensation limitées à certaines catégories de médecins spécialistes. [23]

**Exemples :** certains traitements psychiatriques, neurologiques, ou anticancéreux.



## **5.5 Médicaments à Prescription Médicale Obligatoire avec Surveillance Particulière**

Médicaments nécessitant une surveillance rigoureuse en raison d'effets secondaires graves. [23]

**Exemples :** Isotrétinoïne (traitement de l'acné sévère), certains anticoagulants oraux.

## **6. Selon la composition**

### **6.1 Le principe actif**

Les principes actifs (PA) sont les substances pharmacologiquement actives responsables des effets thérapeutiques du médicament. Ils peuvent être classés en plusieurs catégories selon leur nature chimique ou biologique [24]

### **6.2 Les Excipients et leurs types**

Les excipients sont des substances inactives qui accompagnent le principe actif dans une formulation pharmaceutique. Ils servent à plusieurs fonctions, telles que stabiliser la forme, permettre une administration plus facile, ou améliorer la durée de conservation.

#### **Les principaux types d'excipients**

##### **6.2.1 Diluants**

Les diluants sont utilisés pour augmenter le volume d'une formulation afin de faciliter la manipulation ou le dosage, surtout dans les comprimés et les gélules. [18]

**Exemples :** Lactose, cellulose microcristalline.

##### **6.2.2 Liants**

Les liants aident à maintenir les particules ensemble dans les comprimés. Ils favorisent l'adhésion des ingrédients pour former une masse compacte. [17]

**Exemples :** Amidon, polyvinylpyrrolidone (PVP).

### **6.2.3 Lubrifiants**

Les lubrifiants facilitent la fabrication des comprimés en réduisant la friction entre les poudres et les machines de fabrication. [18]

**Exemples :** Stéarate de magnésium, talc.

### **6.2.4 Agents de désintégration**

Ces excipients aident à la désintégration des comprimés dans le tractus gastro-intestinal, facilitant ainsi la libération du principe actif. [17]

**Exemples :** Amidon, croscarmellose.

### **6.2.5 Agents de conservation**

Les agents de conservation empêchent la dégradation du médicament due à des micro-organismes, prolongeant ainsi la durée de conservation.

**Exemples :** Parabènes, chlorure de benzalkonium. [25]

### **6.2.6 Colorants**

Les colorants sont utilisés pour donner une apparence spécifique aux médicaments, souvent pour différencier les doses ou améliorer l'attrait visuel. [17]

**Exemples :** Dioxyde de titane, tartrazine.

### **6.2.7 Édulcorants**

Les édulcorants améliorent le goût des médicaments oraux, surtout pour les formulations destinées aux enfants. [25]

**Exemples :** Saccharine, sucralose.

### **6.2.8 Arômes**

Les arômes sont utilisés pour masquer les goûts désagréables des principes actifs, rendant ainsi les médicaments plus agréables à consommer. [17]

**Exemples :** Arôme de fraise, menthe.

### **6.2.9 Agents de suspension**

Ces excipients maintiennent les principes actifs en suspension dans des formulations liquides afin d'assurer une distribution uniforme lors de l'administration. [18]

**Exemples :** Gomme xanthane, cellulose sodique.

## **7. Selon le statut économique**

### **7.1 Médicaments Princeps**

Un médicament princeps est le médicament original développé par un laboratoire pharmaceutique. Il est protégé par un brevet qui confère au laboratoire une exclusivité de commercialisation pendant une période déterminée. Durant cette période, aucun autre laboratoire ne peut produire ou vendre une copie de ce médicament. Le princeps est le premier à être mis sur le marché et sert souvent de référence pour les études comparatives avec les génériques et les biosimilaires. [26]

### **7.2 Médicaments Génériques**

Un médicament générique est une copie d'un médicament princeps dont le brevet est expiré. Il contient la même composition qualitative et quantitative en principes actifs et possède la même forme pharmaceutique que le médicament de référence. La bioéquivalence entre le générique et le princeps doit être démontrée par des études appropriées de biodisponibilité. Les excipients, la forme, la couleur des comprimés ou des gélules peuvent toutefois différer. D'un point de vue économique, pour qu'un médicament soit accepté comme générique et remboursé par les caisses d'assurance maladie, son prix doit être au moins 25 % inférieur à celui du médicament original. [26]

### **7.3 Médicaments Bio-similaires**

Les médicaments biosimilaires sont des produits biologiques similaires à un médicament biologique de référence (princeps). Ils contiennent des substances actives similaires en termes de composition qualitative et quantitative et partagent la même forme pharmaceutique que le médicament de référence. Cependant, en raison de la complexité des molécules biologiques et des procédés de fabrication, les biosimilaires ne remplissent pas toutes les conditions requises pour être considérés comme des génériques. Des études spécifiques sont donc nécessaires pour

démontrer leur similarité en termes de qualité, de sécurité et d'efficacité par rapport au médicament biologique de référence. [26]

## **8. Selon le mode de préparation**

### **8.1 Préparations Magistrales**

Les préparations magistrales sont des médicaments réalisés pour un patient déterminé, selon une prescription médicale spécifique, en l'absence de spécialité pharmaceutique disponible ou adaptée. Elles sont préparées extemporanément par le pharmacien, garantissant une formulation personnalisée pour répondre aux besoins particuliers du patient. Ces préparations sont encadrées par des réglementations strictes pour assurer leur qualité et leur sécurité. [27]

### **8.2 Préparations Officinales**

Les préparations officinales sont des médicaments élaborés en pharmacie, inscrits à la pharmacopée ou au formulaire national, et destinés à être dispensés directement aux patients sans prescription médicale spécifique. Elles sont préparées à l'avance pour répondre aux besoins courants et sont conformes aux formules établies par les autorités de santé. Ces préparations permettent de fournir des traitements standardisés pour des affections courantes. [28]

### **8.3 Préparations Hospitalières**

Les préparations hospitalières sont des médicaments préparés au sein des pharmacies à usage intérieur des établissements de santé. Elles sont réalisées en l'absence de spécialité pharmaceutique disponible ou adaptée, selon les besoins spécifiques des patients hospitalisés. Ces préparations doivent respecter les normes de qualité et de sécurité établies par les autorités sanitaires et sont soumises à des contrôles rigoureux pour garantir leur conformité. [21]

## **9. Selon la dénomination**

### **9.1 Dénomination chimique**

La dénomination chimique d'un médicament décrit la structure chimique exacte du principe actif. Ce nom est généralement long et complexe, reflétant la composition moléculaire et les caractéristiques chimiques de la substance. Ce type de nom est principalement utilisé dans les laboratoires ou dans les publications scientifiques. [29]

**Exemple : L'acide acétylsalicylique est la dénomination chimique de l'aspirine.**

## **9.2 Dénomination Commune Internationale (DCI)**

La DCI est un nom générique établi par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) pour un médicament. Il est utilisé dans le monde entier pour permettre une identification universelle du médicament, indépendamment de la marque ou du fabricant. Les DCI facilitent l'identification des médicaments dans les systèmes de soins de santé et la recherche. Les DCI suivent des règles de nomenclature définies pour chaque classe thérapeutique. [16]

**Exemple : Le paracétamol (DCI) est également connu sous le nom commercial Tylenol.**

## **9.3 Dénomination commerciale (nom de marque)**

La dénomination commerciale, ou nom de marque, est attribuée par le fabricant et est protégée par une marque déposée. Un même principe actif peut être commercialisé sous plusieurs noms de marque, selon le fabricant ou le marché géographique. Les noms de marque sont souvent choisis pour être mémorables et refléter l'usage thérapeutique ou les avantages du médicament. [30]

**Exemple : L'ibuprofène est commercialisé sous les noms de marque Advil, Nurofen,**

## **9.4 Noms propres des médicaments bio-similaires**

Les médicaments biosimilaires, bien que dérivés de produits biologiques originaux, doivent également porter une DCI accompagnée d'un suffixe spécifique pour différencier le biosimilaire du produit original. Exemple : Infliximab (Remicade) et son biosimilaire infliximab-dyyb. [31]

# Chapitre 02 : Assurance Qualité

## **1. L'assurance qualité**

L'assurance qualité (AQ) est un ensemble de processus systématiques mis en place dans les industries afin de garantir que les produits ou services répondent à des normes prédéfinies de qualité. Elle vise à prévenir les défauts tout au long du processus de production, en s'assurant que chaque étape du développement est conforme aux spécifications établies. Selon l'Organisation internationale de normalisation (ISO), l'assurance qualité est définie comme “une partie du management de la qualité axée sur la fourniture de la confiance que les exigences relatives à la qualité seront satisfaites” (ISO 9000 :2015). Elle repose sur la mise en œuvre de méthodes, de procédures et d'activités visant à vérifier la conformité aux normes, tout en offrant une approche proactive pour l'amélioration continue des processus.

- **L'objectif**

L'objectif principal de l'assurance qualité est de minimiser les risques de non-conformité, d'optimiser l'efficacité des processus et d'assurer la satisfaction des clients. Elle diffère du contrôle qualité, qui se concentre sur la détection des défauts à la fin du processus de production, tandis que l'AQ vise à prévenir ces défauts dès le début du cycle de vie d'un produit ou service. Ce système repose sur des audits, des inspections, ainsi que la formation du personnel pour maintenir une surveillance continue et améliorer la qualité de manière systématique et documentée. [32]

## **2. La qualité :**

- **Définition selon l'ISO 9000**

L'ISO (Organisation Internationale de Normalisation) définit la qualité comme : « L'aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques à satisfaire des exigences. » [33]

## **3. Contrôle qualité**

Le contrôle qualité désigne l'ensemble des activités visant à vérifier et garantir que les produits ou services respectent des normes et des critères prédéfinis. Ce processus permet de détecter les défauts et d'assurer que les produits soient conformes aux exigences réglementaires, techniques et clients, afin de garantir leur efficacité et leur sécurité. [33]

## **4. Objectif du Contrôle qualité :**

### **4.1 Assurer la Sécurité des Produits**

Garantir que les produits pharmaceutiques ne présentent aucun danger pour les patients. Cela inclut l'identification des impuretés, la vérification de la pureté et l'absence de contaminants. Chaque lot doit répondre aux critères de sécurité établis par les autorités sanitaires. [22]

### **4.2 Garantir l'Efficacité Thérapeutique**

Le contrôle qualité veille à ce que la substance active du produit pharmaceutique soit présente en quantité adéquate pour assurer l'efficacité thérapeutique. Cela inclut les tests de dissolution, la vérification de la stabilité des principes actifs, et la conformité à la dose indiquée. [34]

### **4.3 Assurer la Conformité aux Normes de Pureté et de Composition**

Les produits doivent être conformes aux spécifications en matière de pureté, de composition chimique et d'intégrité physique. Les analyses physico-chimiques, telles que la chromatographie, sont utilisées pour évaluer la composition précise du produit fini. [35]

### **4.4 Maintenir la Cohérence de la Qualité d'un Lot à l'Autre**

Le contrôle qualité doit garantir que chaque lot de production est homogène et conforme aux spécifications établies. Cela permet d'assurer que les patients recevront des produits ayant des caractéristiques constantes, sans variations [36]

### **4.5 Prévenir les Défaillances et Réduire les Risques**

En contrôlant les produits à chaque étape du processus de fabrication, les entreprises pharmaceutiques peuvent identifier les problèmes avant que les produits ne soient mis sur le marché. Cela permet de prévenir les rappels de produits, d'améliorer l'efficacité du processus et de protéger la réputation de l'entreprise. [22]



## 5. La qualité pharmaceutique

La qualité pharmaceutique est l'ensemble des propriétés et caractéristiques d'un médicament qui garantissent sa sécurité, son efficacité, et sa conformité aux exigences réglementaires tout au long de son cycle de vie, de la production à la distribution. Cette qualité repose sur des critères tels que la pureté, la puissance, la stabilité, la biodisponibilité, et la reproductibilité des lots. Les systèmes de contrôle qualité et d'assurance qualité (BPF) sont essentiels pour maintenir ces standards et éviter toute altération ou contamination des produits pharmaceutiques.

La qualité pharmaceutique implique également le respect des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), qui encadrent les processus de production pour assurer la constance et la conformité aux spécifications prédéfinies. [37]

## 6. La règle des 5M

La règle des 5 M est une méthode d'analyse utilisée dans l'industrie pharmaceutique pour identifier et contrôler les facteurs influençant la qualité des produits, notamment les médicaments. Cette méthode est basée sur cinq éléments majeurs qui doivent être maîtrisés pour assurer une production conforme et sûre [42]

### 6.1 Matières

Les matières premières utilisées doivent être de qualité optimale et conformes aux normes, car elles impactent directement l'efficacité et la sécurité du produit final.

### 6.2 Matériels

Les équipements et machines utilisés dans le processus de fabrication doivent être fiables et bien entretenus pour éviter toute contamination ou défaut de production.

### 6.3 Méthodes

Les procédures de fabrication doivent être validées et suivies rigoureusement pour garantir la reproductibilité et la conformité des produits.

## 6.4 Main-d'œuvre

Le personnel doit être bien formé et compétent pour réaliser les tâches assignées, en minimisant les erreurs humaines.

## 6.5 Milieu

L'environnement de production (température, humidité, propreté, etc.) doit être contrôlé pour éviter toute altération ou contamination des produits.

## 7. Types de Contrôle qualité

### 7.1 Contrôle qualité physico-chimique

Le contrôle qualité physico-chimique vise à analyser les propriétés physiques et chimiques des matières premières, des produits en cours de fabrication et des produits finis pour s'assurer de leur conformité aux normes établies. [35]

#### 7.1.1 Objectifs du contrôle physico-chimique :

- Vérification de la conformité : S'assurer que les produits respectent les spécifications définies par les pharmacopées ou les normes industrielles.
- Détection des impuretés : Identifier et quantifier les substances indésirables pouvant affecter la qualité ou la sécurité du produit.
- Assurance de la stabilité : Évaluer la durée pendant laquelle le produit conserve ses propriétés initiales sous des conditions spécifiques.

#### 7.1.2 Paramètres analysés

- **pH** : Mesure de l'acidité ou de l'alcalinité d'une solution.
- **Densité** : Rapport entre la masse volumique d'une substance et celle de l'eau.
- **Indice de réfraction** : Capacité d'une substance à dévier la lumière, utilisée pour déterminer la pureté ou la concentration
- **Viscosité** : Résistance d'un liquide à l'écoulement, essentielle pour les formulations liquides

- **Solubilité** : Capacité d'une substance à se dissoudre dans un solvant donné.
- **Point de fusion** : Température à laquelle une substance passe de l'état solide à l'état liquide.

### 7.1.3 Méthodes d'analyse courantes

- **Spectrophotométrie UV/Vis** :

Utilisée pour déterminer la concentration d'une substance en mesurant l'absorption de la lumière ultraviolette ou visible.

- **Chromatographie liquide à haute performance (HPLC)** :

Technique de séparation et de quantification des composants d'un mélange.

- **Spectroscopie infrarouge (IR)** :

Permet d'identifier les groupes fonctionnels présents dans une molécule en analysant les vibrations moléculaires

- **Titrimétrie** :

Méthode de dosage basée sur la réaction entre l'analyte et un réactif titré.

## 7.2 Contrôle qualité microbiologique

Le Contrôle qualité microbiologique vise à garantir que les produits sont exempts de contaminants microbiens nuisibles et répondent aux normes de sécurité et de qualité établies.  
[38]

### 7.2.1 Objectifs du contrôle qualité microbiologique

- Assurer la sécurité sanitaire : Prévenir la présence de micro-organismes pathogènes pouvant affecter le produit pharmaceutique.
- Maintenir la qualité du produit : Eviter les altérations organoleptiques pour la matière première (goût, odeur, texture) et prolonger la durée de conservation.
- Respecter les normes réglementaires : Se conformer aux critères microbiologiques établis par les autorités compétentes.

## **7.2.2 Méthodes de contrôle microbiologique**

Les techniques de contrôle microbiologique peuvent être classées en méthodes traditionnelles et méthodes rapides/modernes.

### **7.2.2.1 Méthodes traditionnelles**

#### **7.2.2.1.1 Culture sur milieu solide**

Ensemencement de l'échantillon sur des milieux gélosés spécifiques pour isoler et dénombrer les colonies bactériennes.

- **Numération sur milieu liquide**

Utilisation de milieux de culture liquides pour estimer la concentration microbienne par des techniques telles que le nombre le plus probable (NPP).

- **Examen microscopique**

Observation directe des micro-organismes au microscope après coloration appropriée.

### **7.2.2.2 Méthodes rapides/modernes**

- **Techniques immunologiques**

Utilisation d'anticorps spécifiques pour détecter des antigènes microbiens, par exemple, la méthode ELISA.

- **Méthodes moléculaires :**

Détection de matériel génétique microbien par PCR (Polymerase Chain Reaction) ou autres techniques d'amplification génique.

## **8. Les références de la qualité d'un médicament**

### **8.1 la pharmacopée**

#### **8.1.1 Définition**

La pharmacopée est un recueil officiel qui contient des normes et des spécifications relatives à la qualité, à la pureté, à la composition et aux méthodes d'essai des substances pharmaceutiques, ainsi que des médicaments fabriqués. C'est une référence légale pour l'industrie pharmaceutique, les laboratoires de contrôle qualité et les autorités de régulation. Elle couvre les exigences pour les matières premières, les excipients, les préparations pharmaceutiques, ainsi que des procédures analytiques pour contrôler leur conformité. [22]

#### **8.1.2 Le but**

Le but de la pharmacopée est d'assurer que les médicaments, ainsi que leurs ingrédients, respectent des normes strictes de qualité, garantissant ainsi leur efficacité, leur sécurité et leur conformité. Elle vise également à protéger la santé publique en fournissant des bases réglementaires solides et en facilitant l'harmonisation des standards de qualité à l'échelle nationale et internationale.

#### **8.1.3 pharmacopée européenne (Ph. Eur.)**

La pharmacopée européenne est un recueil harmonisé de normes de qualité pour les médicaments, les substances actives, les excipients, et les méthodes d'essai. Publiée par le Conseil de l'Europe, la pharmacopée européenne est utilisée dans plus de 40 pays, dont l'Algérie, qui se réfère à la 11e édition en vigueur depuis 2023. Chaque monographie de la Ph. Eur. précise les exigences de qualité pour les substances et produits pharmaceutiques, incluant des méthodes d'analyse, de contrôle de la pureté et de stabilité.

La Ph. Eur. joue un rôle crucial dans l'harmonisation des standards de qualité à travers les différents États membres, en garantissant que les médicaments produits ou commercialisés respectent des exigences de sécurité et d'efficacité uniformes.

#### **8.1.4 Exemples d'autres pharmacopées**

- Pharmacopée des États-Unis (USP)

- Pharmacopée Japonaise (JP)
- Pharmacopée Brésilienne (Farmacopéia Brasileira)
- Pharmacopée Britannique (BP)
- Pharmacopée Indienne (IP)

## **8.2 Les normes ISO**

Les normes ISO jouent un rôle crucial dans l'industrie pharmaceutique en établissant des standards internationaux pour assurer la qualité, la sécurité et l'efficacité des produits et des processus. [33]

### **8.2.1 ISO 9001 : Systèmes de management de la qualité**

La norme ISO 9001 définit les critères pour un système de management de la qualité efficace. Elle est conçue pour aider les organisations à s'assurer qu'elles répondent aux besoins des clients et aux exigences réglementaires tout en améliorant continuellement leurs processus. Dans le secteur pharmaceutique, l'adoption de l'ISO 9001 garantit que les produits sont fabriqués de manière cohérente selon des standards de qualité élevés.

### **8.2.2 ISO 14001 : Systèmes de management environnemental**

La norme ISO 14001 fournit un cadre pour la gestion environnementale, aidant les entreprises à minimiser leur impact sur l'environnement. Pour les industries pharmaceutiques, cela implique la gestion responsable des déchets, la réduction des émissions et l'utilisation efficace des ressources naturelles, contribuant ainsi à des pratiques de production durables.

### **8.2.3 ISO 45001 : Systèmes de management de la santé et de la sécurité au travail**

ISO 45001 établit les exigences pour un système de management de la santé et de la sécurité au travail. Dans le contexte pharmaceutique, cette norme aide à identifier et à contrôler les risques liés à la santé et à la sécurité des employés, garantissant un environnement de travail sûr et conforme aux réglementations en vigueur.

### **8.2.4 Normes IDMP (Identification of Medicinal Products)**

Les normes IDMP, telles que l'ISO 11615 et l'ISO 11616, fournissent un cadre pour l'identification unique des médicaments à l'échelle mondiale. Ces normes facilitent l'échange d'informations entre les autorités réglementaires et les organisations de santé, améliorant ainsi la traçabilité et la sécurité des produits pharmaceutiques.

## **8.3 Les BPL (Bonnes Pratiques de Laboratoire)**

Les Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL) sont un ensemble de principes et de lignes directrices qui régissent l'organisation des laboratoires ainsi que la réalisation des études non cliniques (en particulier les études de sécurité) afin d'assurer la qualité, l'intégrité et la fiabilité des données. Ces pratiques s'appliquent principalement aux études qui testent la sécurité des produits pharmaceutiques, des produits chimiques, des pesticides, et autres substances destinées à être utilisées chez l'humain ou dans l'environnement.

Les BPL couvrent la planification des études, la documentation des processus, la maintenance des équipements, la gestion des ressources humaines, et l'archivage des données. Elles exigent que les essais soient exécutés de manière contrôlée et reproductible pour garantir que les résultats obtenus soient fiables et acceptés par les autorités réglementaires internationales. Ces pratiques sont essentielles pour protéger la santé publique et l'environnement, notamment en fournissant des résultats qui peuvent être utilisés pour l'évaluation des risques. [39]

### **8.3.1 Exemples des BPL**

- **Contrôle des équipements** : Les instruments utilisés dans les laboratoires (par exemple, les balances, les centrifugeuses, les spectrophotomètres) doivent être régulièrement calibrés et entretenus pour garantir qu'ils fonctionnent correctement. Des journaux de maintenance doivent être tenus à jour pour documenter toutes les interventions.
- **Gestion des documents** : La documentation doit être rigoureuse. Chaque phase d'une étude (conception, expérimentation, analyse des données, etc.) doit être correctement enregistrée et traçable. Les protocoles expérimentaux, ainsi que les résultats et observations, doivent être stockés de manière organisée et sécurisée.

- **Formation du personnel** : Les BPL imposent que tout le personnel impliqué dans les essais non cliniques soit formé et qualifié pour les tâches qu'il effectue. Les formations doivent être documentées et périodiquement mises à jour pour s'assurer que les pratiques suivent les dernières normes et technologies.
- **Etudes de toxicité** : Lorsqu'un laboratoire effectue une étude de toxicité sur un produit chimique ou un médicament potentiel, les BPL garantissent que toutes les étapes, de l'échantillonnage à l'analyse, sont bien définies et exécutées de manière standardisée, permettant ainsi la reproductibilité des résultats dans d'autres laboratoires.

## 8.4 Les BPF (les bonnes pratiques de fabrication)

### 8.4.1 Définition

Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), les BPF sont définies comme « un des éléments de l'assurance de la qualité ; elles garantissent que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon uniforme et selon des normes de qualité adaptées à leur utilisation et spécifiées dans l'autorisation de mise sur le marché ». [22]

### 8.4.2 Objectifs des BPF

- Assurance de la qualité : Veiller à ce que les produits soient fabriqués de manière cohérente et contrôlée, conformément aux normes de qualité appropriées.
- Prévention des risques : Réduire les risques de contamination, d'erreurs et de confusion lors des processus de production.
- Conformité réglementaire : S'assurer que les processus de fabrication respectent les réglementations en vigueur et les exigences des autorités de santé.

### 8.4.3 Exemples des BPF

- Contrôle des matières premières.
- Qualification et maintenance des équipements.
- Hygiène et formation du personnel.
- Contrôle en cours de production.
- Traçabilité et documentation.



- Stockage et distribution des médicaments : Les médicaments doivent être stockés dans des conditions contrôlées et transportés en respectant des normes strictes de température et d'humidité.
- Gestion des réclamations et des rappels de lot : Les entreprises pharmaceutiques doivent avoir un système efficace pour gérer les plaintes des patients et retirer rapidement du marché les lots défectueux.

## **8.5 Les BPD (les bonnes pratiques de distribution)**

### **8.5.1 Définition des BPD**

Les BPD sont des lignes directrices qui encadrent les activités de distribution en gros des médicaments à usage humain. Elles s'appliquent aux fabricants, importateurs, dépositaires, grossistes répartiteurs et tout autre établissement pharmaceutique impliqué dans la distribution de médicaments. Ces pratiques visent à maintenir un haut niveau de qualité tout au long du réseau de distribution du médicament. [21]

### **8.5.2 Objectifs des BPD dans l'industrie pharmaceutique**

- Assurance de la qualité : Veiller à ce que les médicaments conservent leur qualité, sécurité et efficacité tout au long de la chaîne de distribution.
- Prévention des contrefaçons : Éviter l'introduction de médicaments falsifiés ou de qualité inférieure dans la chaîne d'approvisionnement.
- Traçabilité : Maintenir des enregistrements détaillés pour assurer la traçabilité complète des médicaments, facilitant ainsi les rappels si nécessaire.

### **8.5.3 Exemples des BPD**

- Contrôle des conditions de stockage : Les médicaments doivent être stockés dans des environnements contrôlés respectant les exigences de température et d'humidité spécifiques à chaque produit.
- Qualification des fournisseurs : Les distributeurs doivent s'assurer que leurs fournisseurs sont dûment autorisés et respectent les normes de qualité requises.
- Gestion des retours de produits : Les médicaments retournés doivent être évalués pour déterminer s'ils peuvent être remis en stock ou doivent être détruits.

- Formation du personnel : Les employés impliqués dans la distribution doivent être formés aux procédures des BPD pour garantir la manipulation appropriée des médicaments.

## **8.6 AMM (l'autorisation de mise sur le marché)**

L'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) est une procédure réglementaire par laquelle une autorité de santé publique autorise la commercialisation d'un médicament après une évaluation rigoureuse de sa qualité, de son efficacité et de sa sécurité. En Algérie, cette autorisation est délivrée par l'Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques (ANPP).

Pour obtenir une AMM, le fabricant doit soumettre un dossier complet comprenant les résultats des essais cliniques, les procédés de fabrication, ainsi que des informations sur la pharmacovigilance. L'AMM garantit que le médicament présente un rapport bénéfice/risque favorable pour les patients. Une fois accordée, l'AMM permet la mise en vente du médicament sur le marché algérien. Toutefois, elle peut être réévaluée, suspendue ou retirée si de nouveaux risques sont identifiés.

L'AMM a pour objectif d'assurer que seuls les médicaments conformes aux normes strictes de sécurité, d'efficacité et de qualité soient accessibles aux patients, en protégeant ainsi la santé publique. [40]

## **9. l'auto-inspection**

L'auto-inspection est un processus interne par lequel une entreprise ou un établissement pharmaceutique évalue de manière autonome la conformité de ses activités, installations, et processus aux réglementations, aux normes de qualité, et aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF). L'objectif de l'auto-inspection est d'identifier les écarts ou non-conformités, d'améliorer les pratiques internes, et de garantir que l'entreprise fonctionne conformément aux exigences légales et réglementaires.

Cette procédure permet également de préparer les inspections externes réalisées par les autorités de régulation ou des auditeurs indépendants. Les auto-inspections peuvent couvrir divers

aspects, tels que la gestion des documents, la production, le contrôle qualité, l'entretien des équipements, et la formation du personnel [22].

# Chapitre 03 : Présentation du Montekast 10 mg

## I. Introduction

Le Montekast 10 mg, à base de Montelukast sodique, est un médicament couramment prescrit pour le traitement de l'asthme persistant léger à modéré ainsi que de la rhinite allergique, qu'elle soit saisonnière ou perannuelle. Il appartient à la classe des antagonistes des récepteurs des leucotriènes, agissant en bloquant les effets inflammatoires de ces médiateurs, ce qui aide à prévenir la bronchoconstriction et à améliorer le confort respiratoire des patients. Grâce à son action ciblée et sa facilité d'administration (une prise orale quotidienne), Montekast s'est imposé comme une option thérapeutique complémentaire ou alternative aux corticostéroïdes inhalés. [4]

### 1. Présentation de médicament (Montekast)

Les caractéristiques d'identification de Montekast 10mg sont montrées dans le tableau 1.

**Tableau (1):** Présentation de médicament (Montekast)

- <b>Nom commercial</b>	- Montekast 10 mg
- <b>DCI</b>	- Montelukast sodique
- <b>Laboratoire</b>	- Groupe LDM
- <b>La forme pharmaceutique</b>	- Comprimé pelliculé
- <b>La voie d'administration</b>	- Voie orale
- <b>La classe thérapeutique</b>	- Antagoniste des récepteurs des leucotriènes( anti-inflammatoire non stéroïdien)
- <b>Posologie</b>	- Adulte et adolescent > 15 ans : 1 comprimé de 10 mg une fois par jour le soir
- <b>Contre-indications</b>	- Hypersensibilité au Montelukast ou à un des excipients
- <b>Les composants</b>	- PA : Montelukast sodique - 6 Excipients
- <b>Condition de stockage</b>	- Doit être conservé à température ambiante (15°-30°), à l'abri de l'humidité et de la lumière, dans son emballage d'origine. Il ne doit pas être congelé et doit rester hors de portée des enfants.
- <b>Statut réglementaire</b>	- Médicament sur ordonnance - Disponible sous forme générique
- <b>Remboursable</b>	- Oui
- <b>Excrétion</b>	- Par voie biliaire (foie - bile - selles) avec une très faible élimination urinaire

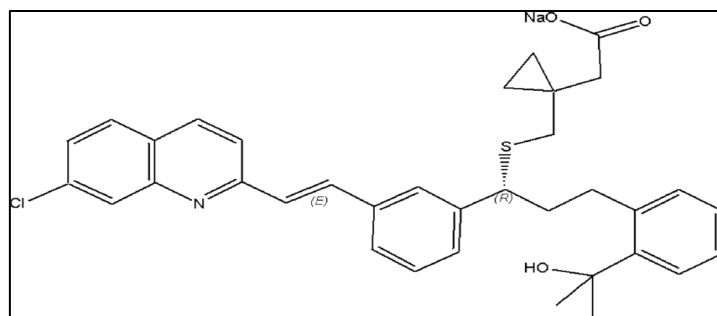
## 2. Les composants

### 2.1 Principe actif

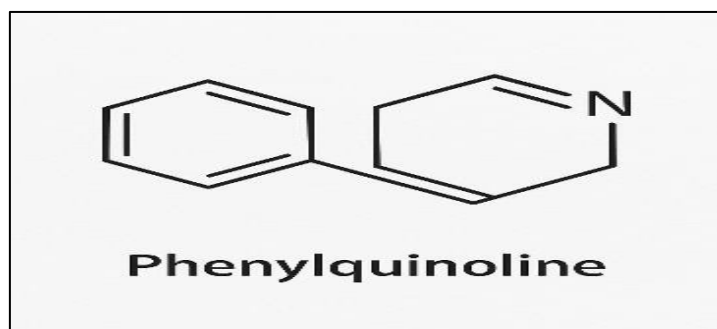
- Nom international (DCI) : Montelukast Sodique
  - Nom commercial : Montekast, Singulair
  - Famille chimique : Dérivé d'acide quinoléine (le Montelukast est une molécule de synthèse, pas un produit naturel)
  - Formule chimique :  $C_{35}H_{36}ClNO_3S$
  - Masse molaire : 586.18 g/mol [23]
- **Structure chimique** : Le Montelukast est une molécule complexe, contenant :
    - Un noyau aromatique (phényl, quinoléine)
    - Une chaîne latérale sulfonamide
    - Un groupe carboxylique (sous forme de sel sodique dans les médicaments)

Forme utilisée dans les médicaments : Montelukast sodique (sel de sodium), qui améliore sa solubilité. [23]

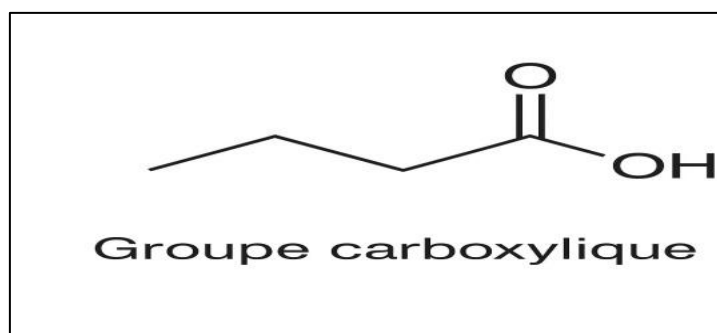
- **Propriétés physico-chimiques**
  - Aspect : poudre blanche ou légèrement beige
  - Solubilité : facilement soluble dans l'eau purifiée, très soluble dans les solvants organiques comme le dichlorométhane et l'éthanol (96%)
  - PH de solution aqueuse : neutre à légèrement basique [23]
- **Stabilité** : Le Montelukast est photosensible et peut se dégrader sous l'effet de la lumière, de l'humidité ou de la chaleur. C'est pourquoi les comprimés sont pelliculés et conditionnés dans des blisters opaques. [23]



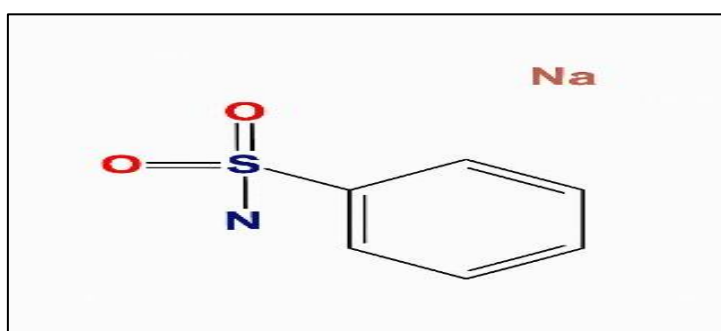
**Figure (1) :** Structure du Montelukast sodique [49]



**Figure (2) :** Noyau aromatique. [50]



**Figure (3):** Groupe carboxylique. [51]



**Figure (4) :** La chaîne latérale sulfonamide [52]

## 2.2 les excipients

### 2.2.1 Cellulose microcristalline (MCC)

Synonymes : MCC, microcrystalline cellulose

- **Origine :** C'est un excipient d'origine naturelle (polysaccharide), obtenu à partir de la pâte de bois purifiée. La cellulose est partiellement hydrolysée à l'aide d'un acide pour enlever les chaînes amorphes, ne laissant que les régions cristallines. [25]
- **Rôle technologique dans Montekast :**

Dans les comprimés pelliculés de Montekast, la cellulose microcristalline est utilisée comme :

- Agent de charge : elle permet d'augmenter le volume du comprimé si la quantité de principe actif est faible (comme ici, seulement 10 mg de Montelukast).
- Agent de liaison : elle améliore la cohésion du mélange poudres/comprimés.
- Agent de compression directe : elle facilite la fabrication des comprimés sans étape de granulation. [18]
- **Propriétés physico-chimiques :**
  - Aspect : poudre blanche, inodore, sans goût
  - Solubilité : insoluble dans l'eau, mais forme une suspension colloïdale
  - PH (en suspension aqueuse) : neutre (5–7)
  - Taille des particules : généralement entre 20 et 200 µm [35]
- **Sécurité et compatibilité**
  - Classée GRAS (Generally Recognized As Safe) par la FDA
  - Non toxique, non absorbée dans le tractus digestif
  - Utilisée depuis des décennies dans des formulations orales solides [41]



Figure (5) : Cellulose microcristalline. [53]



### **2.2.2 SuperTab 11 SD**

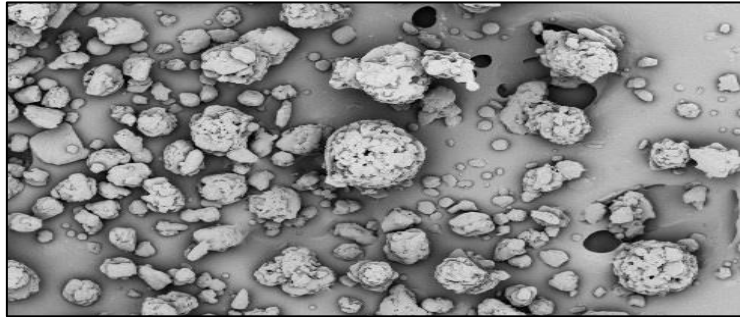
Synonymes : Cellulose microcristalline modifiée (Lactose monohydrate), excipient de compression directe

- **Origine** : Le SuperTab 11 SD est un excipient d'origine synthétique. Il est dérivé de la cellulose microcristalline (MCC), qui provient de la pâte de bois purifiée, et est ensuite traité et modifié pour améliorer ses propriétés en tant qu'agent de compression directe. Ce traitement améliore la fluidité et la compaction des poudres, ce qui permet une compression directe des comprimés sans besoin de granulation préalable. [42]
- **Rôle technologique dans Montekast** :

Dans les comprimés de Montekast, le SuperTab 11 SD joue plusieurs rôles technologiques :

- Agent de compression directe : Il permet la fabrication des comprimés par compression directe, sans avoir besoin d'une étape de granulation. Cela simplifie le processus de fabrication des comprimés et améliore l'efficacité de la production.
- Agent de charge et de liaison : Comme la cellulose microcristalline, il aide à lier les ingrédients ensemble et à maintenir la cohésion du comprimé.
- Amélioration de la fluidité : Il améliore la fluidité de la poudre, ce qui est essentiel pour obtenir des comprimés uniformes.[18]
- **Propriétés physico-chimiques**
  - Aspect : Poudre blanche ou légèrement beige, fine et fluide.
  - Solubilité : Insoluble dans l'eau, mais forme une suspension colloïdale.
  - pH (en suspension aqueuse) : La suspension de SuperTab 11 SD a un pH neutre ou légèrement acide, généralement entre 6 et 7
  - Taille des particules : Les particules sont généralement comprises entre 40 et 150 µm, offrant une bonne fluidité et facilitant la compaction des comprimés.[42]
- **Sécurité et compatibilité**
  - GRAS (Generally Recognized As Safe) : Le SuperTab 11 SD est classé comme sûr par la FDA pour une utilisation dans les formulations pharmaceutiques.

- Non toxique : Il n'est pas absorbé dans le tractus gastro-intestinal et est reconnu pour sa basse toxicité.
- Compatibilité : Il est compatible avec la plupart des autres excipients couramment utilisés dans les comprimés et ne réagit généralement pas avec les principes actifs, comme le montelukast. [41]



**Figure (6) :SuperTab 11 SD. [54]**

### **2.2.3 Croscarmellose de sodium Vivasol**

Synonymes : Croscarmellose sodium, CCS, Sodium Croscarmellose, E468.

- **Origine :**

Le Croscarmellose de sodium est un excipient d'origine synthétique. Il est dérivé de la cellulose, qui est un polysaccharide naturel extrait principalement de la pâte de bois ou de plantes. La cellulose est modifiée chimiquement en remplaçant certains groupes hydroxyles par des groupes carboxyméthyles. Cette modification donne au Croscarmellose de sodium des propriétés uniques qui le rendent particulièrement utile dans la formulation de médicaments.

Le Vivasol est une version spécifique de Croscarmellose de sodium produite et distribuée par certains fabricants d'excipients, et il est formulé pour avoir une plus grande capacité de désintégration et de dispersion dans les formulations pharmaceutiques. [25]

- **Rôle technologique dans Montekast**

Dans les comprimés de Montekast, le Croscarmellose de sodium Vivasol remplit les fonctions suivantes :

- Agent de délitant : Il facilite la désintégration rapide du comprimé une fois ingéré, ce qui permet la libération rapide du montelukast dans l'organisme. Il aide à briser la

structure du comprimé en petites particules, assurant ainsi une libération uniforme du principe actif.

- Amélioration de la dissolution : En favorisant une dégradation rapide du comprimé, il permet au médicament de se dissoudre rapidement et d'atteindre son efficacité plus rapidement
- Optimisation de la biodisponibilité : Grâce à sa capacité à accélérer la désintégration, le Croscarmellose de sodium permet d'optimiser la biodisponibilité du montelukast, garantissant ainsi que le médicament est efficacement absorbé par l'organisme. [18]

- **Propriétés physico-chimiques**

- Aspect : Poudre blanche, fine et légère.
- Solubilité : Le Croscarmellose de sodium est insoluble dans l'eau, mais forme des suspensions colloïdales qui se dispersent bien dans l'eau.
- pH (en suspension aqueuse) : Le pH de la suspension est neutre ou légèrement acide, habituellement entre 6 et 7.
- Taille des particules : Les particules de Croscarmellose de sodium ont une taille moyenne d'environ 10 à 150 µm, ce qui facilite leur dispersion et leur capacité de désintégration. [42]

- **Sécurité et compatibilité**

- GRAS (Generally Recognized As Safe) : Le Croscarmellose de sodium est classé comme GRAS par la FDA, ce qui signifie qu'il est considéré comme sûr pour une utilisation dans les formulations pharmaceutiques.
- Non toxique : Il n'est pas absorbé de manière significative dans le tractus gastro-intestinal et est donc sans danger pour la consommation.
- Compatibilité : Le Croscarmellose de sodium est compatible avec une large gamme d'excipients utilisés dans les comprimés et ne réagit généralement pas avec les principes actifs comme le montelukast. [41]



**Figure (7) : Croscarmellose de sodium Vivasol. [55]**

#### **2.2.4 Ligamed MF-2-V**

Synonymes : Stéarate de magnésium, E470b

- **Origine**

Le Ligamed MF-2-V est un excipient d'origine végétale, dérivé des acides gras issus de l'huile de palme. Il est produit selon des normes strictes de durabilité, utilisant des matières premières certifiées par la RSPO (Roundtable on Sustainable Palm Oil), garantissant une production respectueuse de l'environnement et des communautés locales. [43]

- **Rôle technologique dans Montekast**

Dans la formulation de Montekast, le Ligamed MF-2-V remplit plusieurs fonctions essentielles :

- Lubrifiant : Il réduit la friction lors de la compression des comprimés, facilitant ainsi leur formation et évitant l'adhésion de la matière active aux équipements de fabrication.
- Agent de fluidité : Il améliore la fluidité des mélanges de poudres, assurant une distribution homogène des ingrédients actifs et excipients.
- Agent de séparation : Il empêche les ingrédients de coller aux surfaces de compression, garantissant une production efficace et de qualité des comprimés. [43]

- **Propriétés physico-chimiques**

- Aspect : Poudre blanche, fine et légère, avec une texture légèrement grasse au toucher.
- Solubilité : Insoluble dans l'eau et l'éthanol.
- pH : Neutre, généralement autour de 7.
- Taille des particules : Taille médiane des particules (D50) de 7 à 11 µm, offrant une surface [43]

- **Sécurité et compatibilité**

- GRAS (Generally Recognized As Safe) : Classé comme sûr par la FDA pour une utilisation dans les formulations pharmaceutiques.
- Certifications : Conforme aux pharmacopées européennes (Ph. Eur.), américaine (USP/NF), japonaise (JP) et britannique (BP)
- Certifications supplémentaires : Certifié Halal, Kasher, et conforme aux normes ISO 9001 et ISO 14001, garantissant des standards de qualité et de gestion environnementale élevés. [43]



**Figure (8) : Ligamed MF-2-V. [56]**

### **2.2.5 Klucel™ LXF Pharm**

Synonymes : Hydroxypropyl cellulose (HPC)

- **Origine**

Le Klucel™ LXF Pharm est un excipient d'origine synthétique. Il s'agit d'un éther de cellulose non ionique, obtenu par modification chimique de la cellulose naturelle. Cette modification consiste à introduire des groupes hydroxypropyles sur la structure de la cellulose, conférant ainsi au Klucel™ LXF Pharm des propriétés uniques adaptées aux formulations pharmaceutiques. [43]

- **Rôle technologique dans Montekast**

Dans les comprimés de Montekast, le Klucel™ LXF Pharm remplit plusieurs fonctions essentielles

- Agent de liaison (binder) : Il assure la cohésion des particules de la formulation, permettant la formation de comprimés solides et homogènes

- Agent de libération modifiée : En formant une matrice hydrophile, il contrôle la libération du principe actif, assurant une diffusion prolongée du montelukast.
  - Amélioration de la compressibilité : Sa fine granulométrie permet une compression directe efficace, réduisant le besoin en autres excipients. [43]
- **Propriétés physico-chimiques**
    - Aspect : Poudre blanche, inodore et sans goût.
    - Solubilité : Soluble dans l'eau froide, formant une solution visqueuse.
    - Propriétés thermoplastiques : Possède des caractéristiques thermoplastiques, permettant son utilisation dans des procédés tels que l'extrusion à chaud.
    - Taille des particules : La version "LXF" indique une granulométrie fine, améliorant la fluidité et la compaction. [43]
  - **Sécurité et compatibilité**
    - GRAS (Generally Recognized As Safe) : Classé comme sûr par la FDA pour une utilisation dans les formulations pharmaceutiques.
    - Conformité pharmacopéique : Conforme aux monographies des pharmacopées européenne (Ph. Eur.), japonaise (JP) et américaine (USP).
    - Compatibilité : Compatible avec une large gamme d'excipients et de principes actifs, assurant une stabilité et une efficacité optimales de la formulation. [43]



**Figure (9) : Klucel™ LXF Pharm [57]**

### **2.2.6 Aquapolish P Brown**

Synonymes : Système de film de revêtement prêt à l'emploi, excipient de pelliculage

- **Origine**

Aquapolish P Brown est un excipient d'origine synthétique. Il s'agit d'un système de revêtement de film prêt à l'emploi, formulé à partir de polymères filmogènes sélectionnés, notamment des éthers de cellulose tels que l'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC) et l'hydroxypropylcellulose (HPC). Ce système est conçu pour être utilisé directement, sans nécessiter de préparation complexe, ce qui simplifie le processus de fabrication des comprimés pelliculés. [43]

- **Rôle technologique dans Montekast**

Dans les comprimés de Montekast, Aquapolish P Brown remplit plusieurs fonctions essentielles

- Revêtement esthétique : Il confère aux comprimés une couleur brune uniforme, améliorant leur apparence et facilitant l'identification du produit.
- Amélioration de la déglutition : Le film lisse et homogène facilite l'ingestion des comprimés, ce qui est particulièrement important pour les patients ayant des difficultés à avaler.
- Protection du principe actif : Le revêtement offre une barrière contre l'humidité et l'oxygène, contribuant à la stabilité et à la durée de conservation du Montelukast.
- Masquage des goûts indésirables : Il aide à masquer les saveurs désagréables du principe actif, améliorant ainsi l'acceptabilité du médicament par les patients. [43]

- **Propriétés physico-chimiques**

- Aspect : Poudre fine, de couleur brune, utilisée pour préparer une suspension aqueuse.
- Solubilité : Soluble dans l'eau, formant une solution visqueuse qui peut être utilisée pour enrober les comprimés.
- Propriétés filmogènes : Forme un film lisse et uniforme sur la surface des comprimés, assurant une couverture complète et esthétique.
- Compatibilité : Compatible avec une large gamme de principes actifs et d'autres excipients, permettant une intégration facile dans diverses formulations pharmaceutiques. [43]

- **Sécurité et compatibilité**

- GRAS (Generally Recognized As Safe) : Classé comme sûr par la FDA pour une utilisation dans les formulations pharmaceutiques.

- Conformité pharmacopéique : Conforme aux normes des pharmacopées européenne (Ph. Eur.), américaine (USP) et japonaise (JP), garantissant sa qualité et sa sécurité.
- Certifications supplémentaires : Peut être disponible en versions certifiées Halal et Kasher, selon le fabricant, répondant ainsi aux exigences spécifiques de certains marchés. [43]

### **3. Mécanisme d'action du Montelukast**

Le montelukast est un antagoniste compétitif sélectif des récepteurs CysLT1, qui sont activés par les leucotriènes cystéinyles LTC4, LTD4 et LTE4. Ces leucotriènes sont libérés principalement par les mastocytes, éosinophiles et macrophages dans les voies respiratoires lors d'une réaction allergique ou d'une inflammation. [4]

#### **Étapes du mécanisme :**

##### **1. Libération des leucotriènes**

Lors d'un stimulus allergique, les cellules immunitaires (mastocytes, éosinophiles) libèrent des leucotriènes cystéinyles (LTC4, LTD4, LTE4).

##### **2. Action des leucotriènes**

Ces médiateurs se lient aux récepteurs CysLT1 situés sur :

- les cellules musculaires lisses bronchiques,
- les cellules endothéliales vasculaires,
- les cellules épithéliales respiratoires.

#### **Conséquences :**

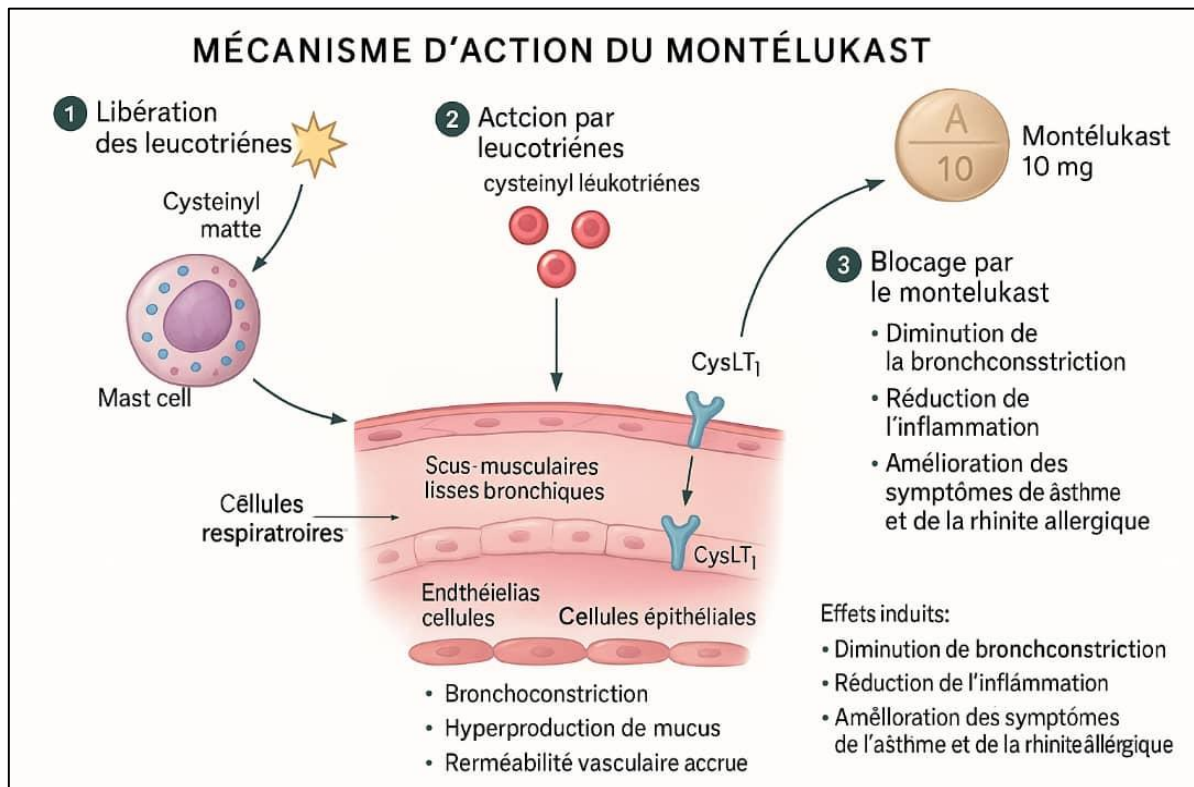
- Bronchoconstriction
- Sécrétion accrue de mucus
- Augmentation de la perméabilité vasculaire
- Recrutement des cellules inflammatoires

##### **3. Blocage par le Montelukast**

Le Montelukast se lie de façon compétitive aux récepteurs CysLT1, empêchant les leucotriènes de s'y fixer, ce qui bloque leur effet physiopathologique :



- diminution de la bronchoconstriction,
- réduction de l'inflammation,
- amélioration des symptômes de l'asthme et de la rhinite allergique.

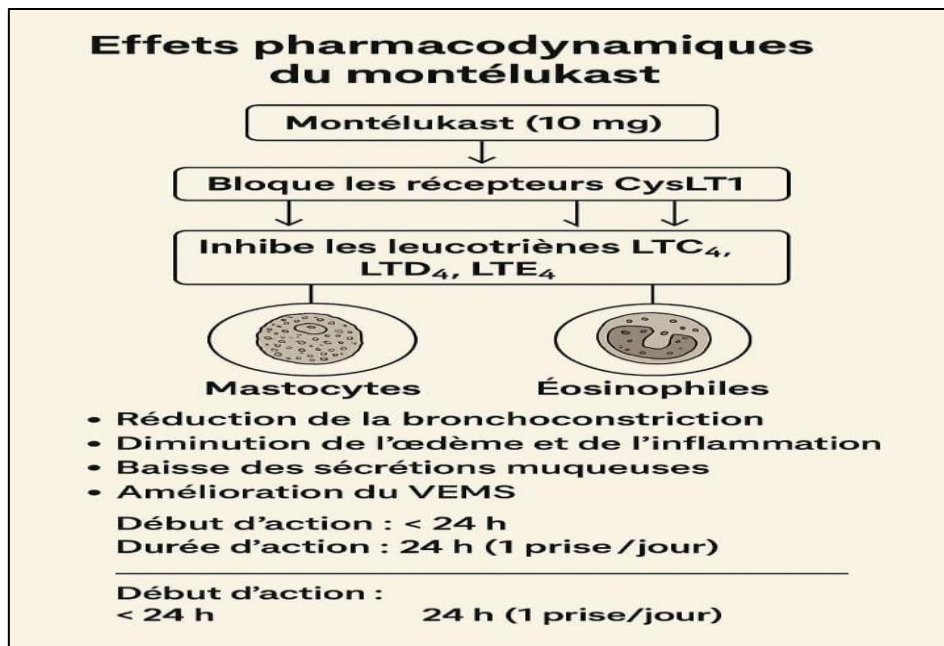


**Figure (10) : Mécanisme d'action du Montelukast. [58]**

#### **4. Pharmacodynamie du Montelukast :**

Le montelukast est un antagoniste sélectif des récepteurs CysLT<sub>1</sub>. Il inhibe l'action des leucotriènes cystéinyles (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>), des médiateurs puissants de l'inflammation produits par les cellules immunitaires (mastocytes, éosinophiles). Ces leucotriènes sont impliqués dans la pathogénie de l'asthme et de la rhinite allergique.

L'effet commence en moins d'une journée et persiste pendant 24 heures après une dose unique quotidienne. [44]



**Figure (11) : La pharmacodynamie du Montelukast. [59]**

## 5. Pharmacocinétique du Montelukast :

- Voie d'administration : orale (per os)
- Biodisponibilité orale : environ 64 % pour les comprimés de 10 mg.
- Temps au pic plasmatique (T<sub>max</sub>) : 2 à 4 heures après administration.
- Fixation aux protéines plasmatiques : > 99 %
- Métabolisme : hépatique, principalement par le cytochrome P450 (CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9)
- Demi-vie d'élimination (T<sub>1/2</sub>) : 2,7 à 5,5 heures
- Élimination : surtout fécale (86 %), le reste dans l'urine.

Le Montelukast n'a pas d'effet d'accumulation significatif après administration répétée. [45]

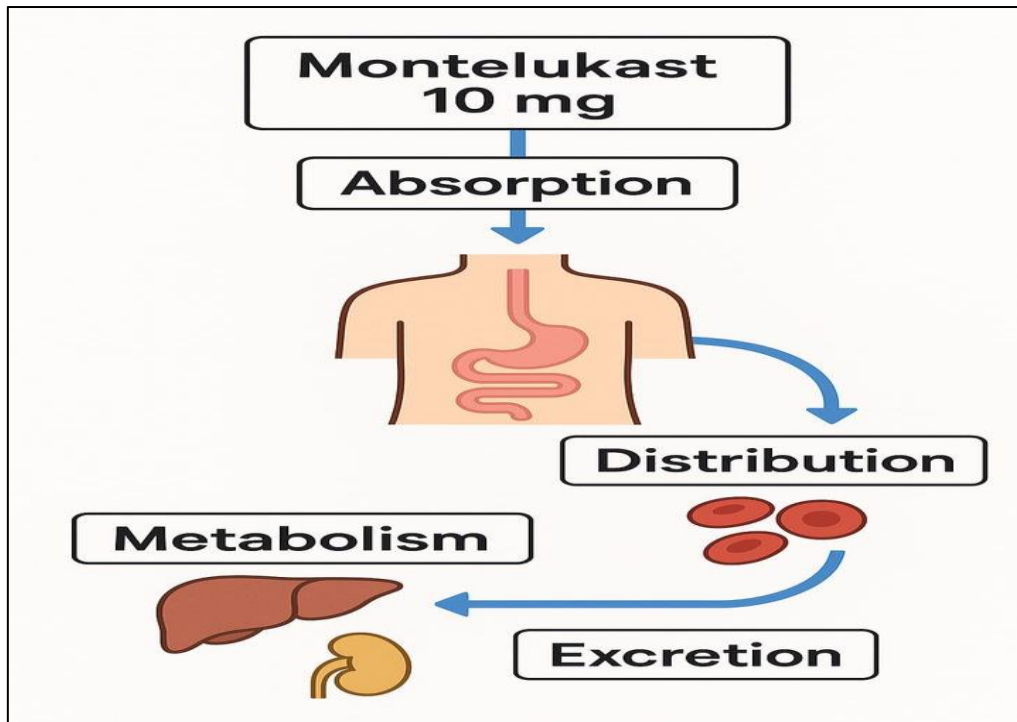


Figure (12) : La pharmacocinétique du Montelukast. [60]

## 6. Libération du Montekast dans le corps (Montekast 10 mg)

Après la prise orale du comprimé de Montekast [45] :

### A. Libération dans le tube digestif :

- Le comprimé est avalé → il passe dans l'estomac, puis dans l'intestin → la substance active (montélukast) est libérée dans le tube digestif.

### B. Absorption

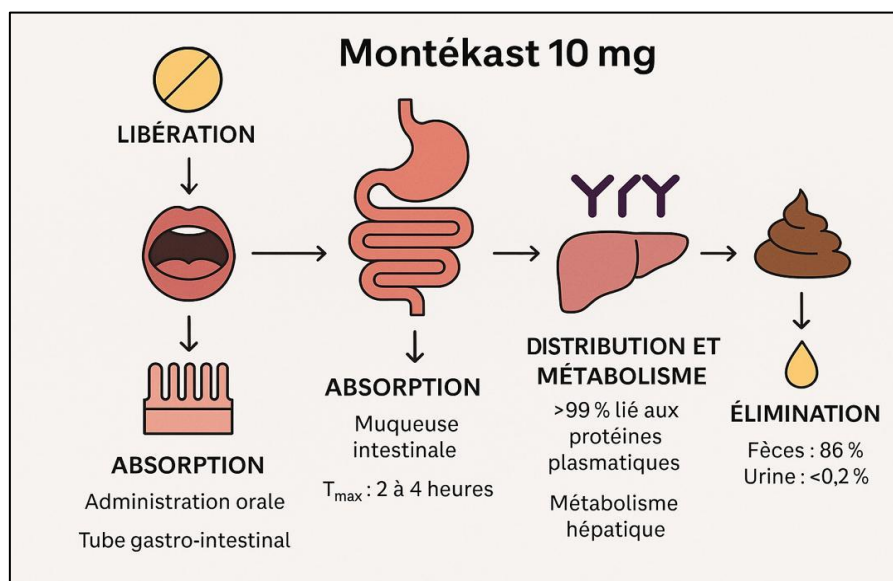
- Le montélukast est absorbée à travers la muqueuse intestinale.
- Le Tmax (temps pour atteindre la concentration maximale dans le sang) est d'environ 2 à 4 heures.

### C. Distribution et métabolisme

- Il est très lié aux protéines plasmatiques (>99 %)
- Il est métabolisé dans le foie par des enzymes du cytochrome P450 (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8)

### D. Élimination

- Principalement par les fèces (86 %)
- Moins de 0,2 % est retrouvé inchangé dans l'urine.



**Figure (13) : La libération du Montekast. [59]**

## 7. Les propriétés physico-chimiques d Montekast 10 mg

Les propriétés physico-chimiques de Montekast sont présentes dans le tableau 2.

**Tableau (2) : Les propriétés physico-chimiques de Montekast 10 mg.**

• <b>Aspect</b>	• Comprimé rond, pelliculé généralement beige à brun clair
• <b>Formule brute</b>	• <b>C<sub>35</sub>H<sub>35</sub>CINNaO<sub>3</sub>S</b>
• <b>Solubilité</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Modérément soluble dans l'eau</li> <li>• Soluble dans l'éthanol, méthanol</li> </ul>
• <b>Poids moléculaire</b>	• 586.18 g/mol ( montelukast sodique)
• <b>Point de fusion</b>	• Environ 147 -150 °C
• <b>PKa</b>	• Environ 5.7
• <b>Durée de conservation</b>	• 2 ans

## **8. L'utilisation du Montekast 10 mg :**

### **a) Asthme persistant léger à modéré**

- **Cause**
  - Inflammation chronique des voies respiratoires entraînant une hypersensibilité bronchique.
  - Déclenchée par des allergènes (poussière, pollen), le froid, l'effort physique ou des infections respiratoires.
- **Symptômes**
  - Toux (souvent nocturne)
  - Sifflements respiratoires (wheezing)
  - Difficulté à respirer (dyspnée)
  - Oppression thoracique
- **Rôle de Montekast**
  - Anti-inflammatoire non stéroïdien, il bloque les leucotriènes responsables de la constriction bronchique et de l'inflammation.
  - Réduction de la fréquence et de l'intensité des crises. [4]

### **b) Asthme d'effort**

- **Cause**
  - Réaction des bronches à l'exercice physique, surtout chez les adolescents et les jeunes adultes.
- **Symptômes**
  - Toux sèche pendant ou après l'effort
  - Essoufflement disproportionné
  - Douleur ou oppression thoracique
- **Rôle de Montekast**
  - Prévention de la bronchoconstriction liée à l'exercice.
  - À prendre 2 heures avant l'effort si besoin. [46]

### **c) Rhinite allergique (saisonnière ou perannuelle )**

- **Cause**
  - Réaction allergique aux allergènes comme le pollen (rhinite saisonnière) ou les acariens, poils d'animaux (rhinite perannuelle).

- **Symptômes**

- Éternuements répétés
- Nez qui coule ou bouché
- Démangeaisons nasales ou oculaires

- **Rôle de Montekast**

- Soulagement des symptômes allergiques en bloquant les leucotriènes.
- Alternative ou complément aux antihistaminiques. [47]

**d) Prévention de la récurrence des symptômes allergiques nocturnes**

- **Cause**

- Asthme ou rhinite mal contrôlés, surtout la nuit.

- **Symptômes**

- Réveil nocturne par toux ou difficulté respiratoire
- Fatigue matinale due à un sommeil perturbé

- **Rôle de Montekast**

- Administré le soir pour prévenir les symptômes nocturnes. [47]

## **9. Effets secondaires du Montekast 10 mg**

Les effets secondaires du Montélukast sont généralement rares et modérés, mais certains peuvent survenir. [48]

- **Effets indésirables fréquents**

- Céphalées (maux de tête)
- Douleurs abdominales
- Nausées
- Dyspepsie (troubles digestifs)
- Pharyngite (maux de gorge)

- **Effets indésirables moins fréquents mais graves**

- Réactions allergiques sévères (urticaires, éruption cutanée, œdème de Quincke)
- Troubles psychiatriques : anxiété, insomnie, agitation, hallucinations, comportements anormaux, surtout chez les enfants.
- Effets cardiovasculaires : palpitations, tachycardie (battements cardiaques rapides).

- **Effets secondaires rares mais graves**
  - Syndrome de Churg-Strauss : une rare condition vasculaire inflammatoire associée à des symptômes comme la fièvre, des douleurs articulaires et une éosinophilie sanguine.
  - Hépatotoxicité : altération des fonctions hépatiques, bien que cela soit extrêmement rare



# **Partie 02 :**

# **Partie**

# **Expérimentale**



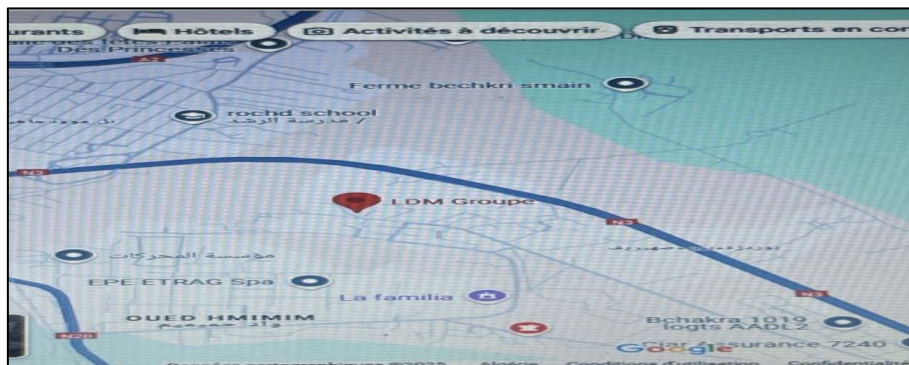
# Présentation du site LDM

**LDM** est une entreprise algérienne avec plus de 700 collaborateurs de différents profils. Spécialisée dans la fabrication et la distribution de produits de santé avec toutes les formes usuelles fabriquées à savoir les formes sèches (comprimés, capsules et sachets), les formes pâteuses (gels, crèmes et pommades) et les formes liquides.

L'usine est située au niveau de la zone industrielle d'Oued Hamimime à El Khroub, wilaya de Constantine. Il s'agit d'un gros investissement qui date de 1997. L'unité de production répond aux normes internationales avec un strict respect des standards mondiaux en la matière.



**Figure (14) :** Le site LDM.



**Figure (15) :** La localisation du site LDM.

Le site de LDM dispose d'une unité de production ainsi que d'un laboratoire de contrôle qualité. L'unité de production comprend des salles classées (salles blanches) organisées selon un enchaînement logique des opérations : réception des matières premières, pesée, mélange, compression, pelliculage et conditionnement primaire et secondaire. Bien que le procédé varie

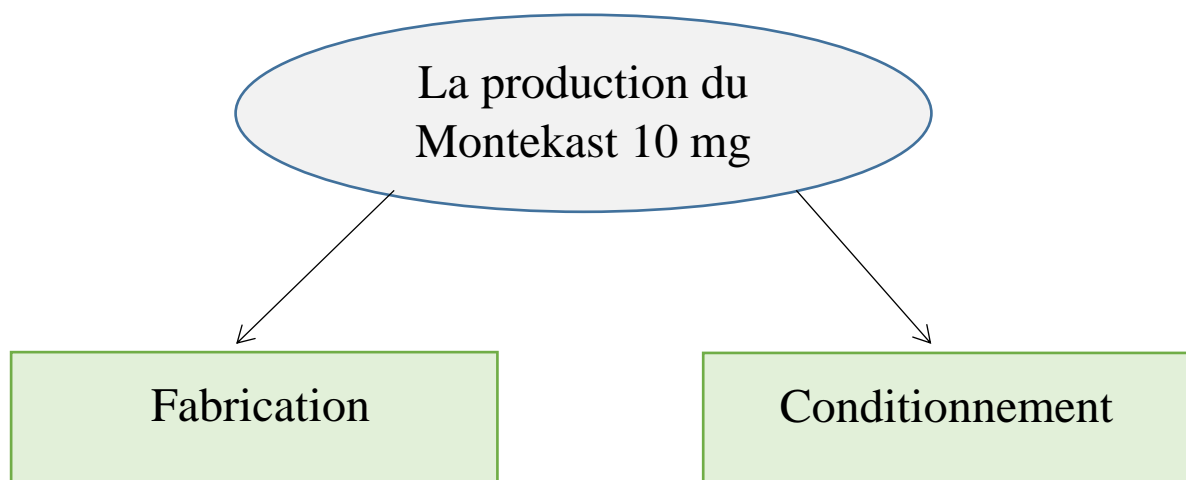
selon le type de médicament, certaines étapes, comme la granulation et le séchage peuvent être incluses. Le département de production intègre également les activités de développement ainsi que le contrôle en cours de fabrication (IPC, In-Process Control), qui permet de vérifier la conformité du produit à chaque étape critique du processus. Parallèlement, le laboratoire de contrôle qualité est divisé en deux compartiments distincts : l'un dédié aux analyses physico-chimiques, l'autre aux contrôles microbiologiques.

# Chapitre 01 :

## La production du Montekast 10 mg

## La production du Montekast 10 mg avec le Contrôle physico-chimique au cours de fabrication IPC (*In-process control*)

La production de Montekast 10 mg se déroule selon un enchaînement précis d'étapes comprenant la pesée, le mélange, le tamisage, la compression, le pelliculage, ainsi que le conditionnement primaire et secondaire. Chaque étape de fabrication est suivie d'un contrôle physico-chimique en cours de fabrication (*In-Process Control*), permettant de vérifier la conformité du produit à chaque phase critique du processus, conformément aux exigences des Bonnes Pratiques de Fabrication.



**Figure (16) :** Étapes de la production du Montekast 10mg.

### 1. Opérations préliminaires

Le superviseur doit procéder aux vérifications suivantes avant le démarrage de chaque opération de fabrication :

- ✓ Le vide de ligne : est une procédure essentielle des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) qui consiste à éliminer tous les résidus de produits, matériaux d'emballage et documents de la production précédente avant de commencer une nouvelle fabrication. Cette opération vise à prévenir toute contamination croisée entre les lots de production. Elle est généralement effectuée par le personnel formé, avec une traçabilité assurée via des check-lists vérifiées par les chefs de ligne et l'assurance qualité *in-process*.

- ✓ Nettoyage : Vérifier que le nettoyage des salles et des équipements est effectué selon la procédure de nettoyage en vigueur et que les étiquettes de nettoyage soient jointes à l'instruction de fabrication
- ✓ Identification : Vérifier que les locaux et les machines sont identifiés ; le nom du produit et le N° de lot sont mentionnés sur la fiche d'identification correspondante.
- ✓ Calibrage des balances (si applicable) : Vérifier que le calibrage des balances est effectué et renseigné sur la fiche correspondante selon la procédure en vigueur.
- ✓ Paramètre du milieu : Vérifier que la température (°C), l'humidité (%) et la pression différentielle des locaux sont documentées sur la page correspondante.
- ✓ Personnel : vérifier que le nom et le prénom des intervenants durant la fabrication de ce produit sont notés sur la fiche de suivi du personnel.
- ✓ Matières premières : Vérifier la propreté et l'intégrité des matières réceptionnées, et s'assurer que la page de réception est correctement remplie.
- ✓ Machines: Vérifier que les paramètres des machines sont dans l'intervalle correspondant.
- ✓ Ordre de fabrication: Vérifier la validité de l'ordre de fabrication.

## **2. La réception de la matière première**

Dès l'arrivée de la matière première (MP) au laboratoire LDM, elle est immédiatement réceptionnée dans une vaste salle de stockage dédiée, spécialement conçue pour les conserver dans des conditions optimales. Une fois entreposée, cette matière ne peut pas être utilisée

directement : elle est ensuite transférée au laboratoire de contrôle qualité, où elle doit passer par plusieurs étapes rigoureuses d'analyse.



**Figure (17) :** Salle de stockage(LDM).



**Figure (18) :** Salle de stockage de la matière première(LDM).

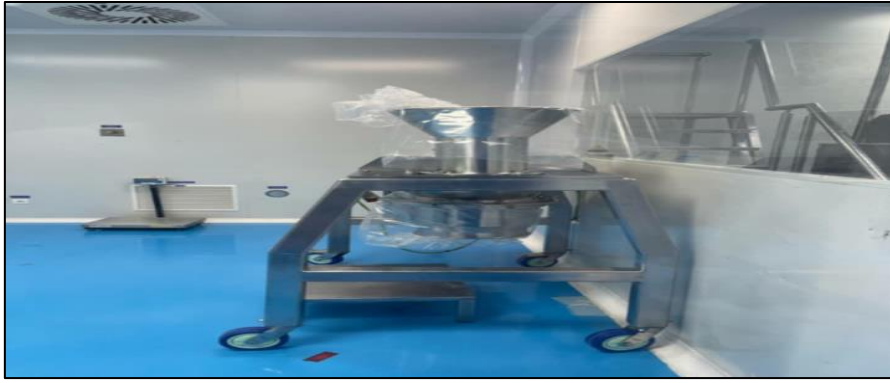
### **3. La pesée**

La pesée est la première étape où les quantités exactes des matières premières, y compris le principe actif et les excipients, sont mesurées avant de commencer la fabrication du Montekast 10 mg. Cette étape est cruciale pour garantir la précision et la qualité du produit final.

## **4. Le Tamisage et Le Mélange**

### **4.1 Le Tamisage**

C'est une étape qui consiste à faire passer les poudres à travers un tamis pour éliminer les agglomérats et uniformiser la taille des particules. Cela permet d'assurer un mélange homogène.



**Figure (19) : Tamis (LDM)**

- Le processus de tamisage de Montekast 10 mg est divisé en deux étapes distinctes :

#### **4.1.1. Premier tamisage**

Cinq matières premières sont tamisées à l'aide d'un tamis de maille 0,5 mm :

- Montelukast sodique (MOREPEN)
- Cellulose microcristalline PH102
- Lactose monohydraté 11SD
- Croscarmellose sodique (VIVASOL)
- Hydroxypropylcellulose LXF (Klucel LXF)

Ce tamisage permet d'uniformiser la granulométrie des poudres, d'éliminer les grumeaux et de garantir une meilleure homogénéité du futur mélange.

#### **4.1.2. Deuxième tamisage**

- Le stéarate de magnésium (Ligamed MF-2-V) est tamisé séparément à l'aide d'un tamis de maille 0,25 mm.

Cette étape spécifique est réalisée pour cette matière afin d'obtenir une granulométrie plus fine, facilitant sa dispersion homogène dans le mélange final.

### **4.2 Le Mélange**

Le mélange consiste à combiner le principe actif (montelukast) avec les excipients de manière homogène, afin que chaque comprimé contienne la même quantité de chaque composant.

- L'étape de mélange dans la fabrication du Montekast 10 mg se déroule en deux phases successives :

#### **4.2.1 Pré-mélange (premier mélange) :**

- Le Montelukast sodique (MOREPEN) est mélangé avec le lactose monohydraté 11SD dans un mélangeur de 100 litres, pendant 10 minutes à 15 rotations par minute (rpm).

Cette étape permet une dispersion homogène du principe actif dans l'excipient diluant.

#### **4.2.2 Mélange final (deuxième mélange) :**

Au premier mélange sont ajoutés :

- La cellulose microcristalline PH102
- Le croscarmellose sodique (VIVASOL)
- L'hydroxypropylcellulose LXF (Klucel LXF)

Ce mélange est réalisé dans un mélangeur de 400 litres, également pendant 10 minutes à 15 rpm. Il permet d'obtenir une poudre homogène, prête à être comprimée, assurant une répartition uniforme de tous les composants dans chaque comprimé.



**Figure (20) :** Mélangeur 400L (LDM).

### **4.3 La lubrification**

La lubrification est l'étape où l'on ajoute un lubrifiant au mélange final pour améliorer la fluidité de la poudre et éviter qu'elle ne colle aux outils de compression. Elle assure un bon déroulement de la compression et la qualité des comprimés.



- À cette étape, on ajoute le stéarate de magnésium dans le mélangeur de 400 litres (mélangeur 2), contenant déjà le mélange final.
- Ce mélange est ensuite lubrifié pendant 5 min à une vitesse de 15 rotations par minute (rpm).

Cette opération permet d'enrober les particules de poudre pour améliorer la fluidité et garantir un bon déroulement de la compression, tout en évitant une sur lubrification qui pourrait nuire à la cohésion des comprimés.

➤ **Contrôle physico-chimique en cours de mélange (IPC) :**

- **Test d'uniformité de mélange :**

La vérification de la distribution homogène du PA dans le mélange est présentée dans le tableau 3.

**Tableau (3) :** Test en cours de mélange.

<b>Position de prélèvement</b>	<b>Masse prélevée (g)</b>	<b>Intervalle d'acceptation (%)</b>
Haut	100	95,00%-105,0%
Centre	100	95,00%-105,0%
Bas	100	95,00%-105,0%

## **5. La Compression**

L'étape de compression consiste à transformer le mélange homogène de poudres (principe actif + excipients) en comprimés solides.

C'est une étape critique du procédé de fabrication, car elle influence directement la qualité finale du médicament : poids, dureté, uniformité et dissolution.

Cette opération est réalisée dans une presse rotative équipée de poinçons et de matrices spécifiques à la forme du comprimé.



**Figure (21) : Comprimeuse (LDM)**



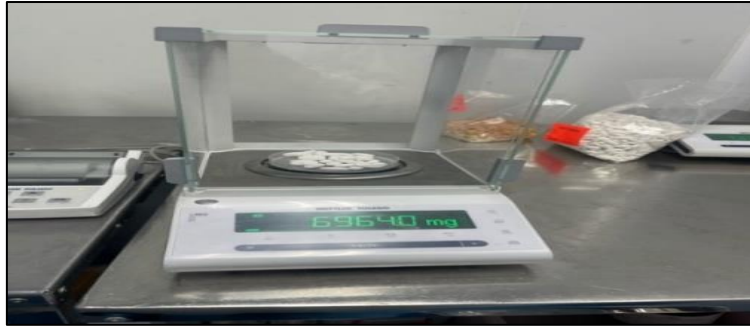
**Figure (22) : Salle de compression (LDM)**

➤ **Contrôle physico-chimique en cours du compression (IPC) :**

Les tests effectués de l'étape de compression sont mentionnés dans le tableau 4.

**Tableau (4) : Test en cours du compression.**

Les tests	Taille de l'échantillon	Normes
Aspect visuel	20 comprimés	-couleur blanche -absence de points noirs, fissures, cassures ou éraflures
Masse	20 comprimés	Max : 190 mg +5 % Min : 210 mg -5 %
Dureté	10 comprimés	39,24- 78,48 N
Friabilité	10 comprimés	Ne dépasse pas 1 %
Désagréation	06 comprimés	Moins de 30 min
Epaisseur	20 comprimés	Entre 4 et 7 mm



**Figure (23) :** Une balance (LDM).



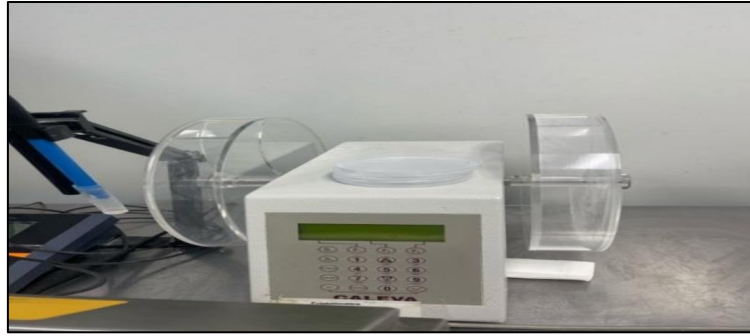
**Figure (24) :** Appareil de désagrégation (LDM).



**Figure (25) :** Duromètre (LDM).



**Figure (26) :** Pied à coulisse (LDM).



**Figure (27) : Friabilimètre(LDM).**

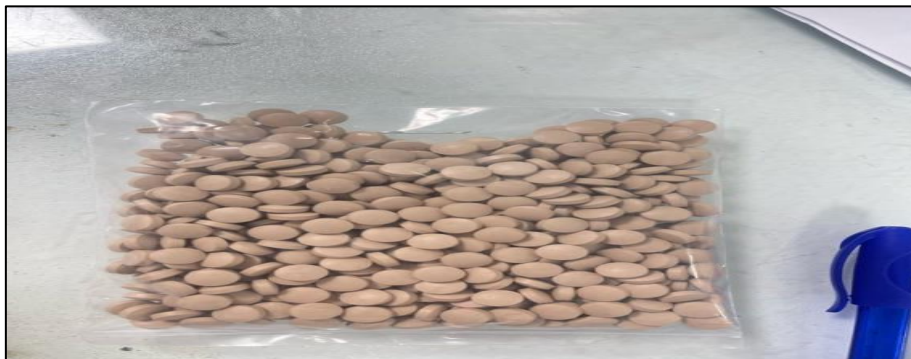
## **6. Le Pelliculage**

Le pelliculage est un procédé consistant à appliquer une pellicule protectrice sur un comprimé pour le protéger, faciliter son ingestion et contrôler la libération du principe actif.

Dans le cas du Montekast, le pelliculage est réalisé avec l'excipient Aqua polish P Brown 081.22, qui est un excipient filmogène. Ce type de pellicule permet de contrôler la libération du médicament et de garantir sa stabilité pendant le stockage.



**Figure (28) : Pelliculeuse (LDM).**



**Figure (29) : Montekast après le pelliculage (LDM).**

## ➤ Contrôle physico-chimique en cours du pelliculage (IPC)

Les tests effectués de l'étape de pelliculage sont mentionnés dans le tableau 5.

**Tableau (5) :** Test en cours du pelliculage.

Tests	Taille de l'échantillon	Normes
Désagréation	06 comprimés	Inférieur à 30 min
Masse	20 comprimés	$206 \pm 7.5 \%$
Aspect	20 comprimés	Comprimés uniformes sans défauts visibles avec une couleur homogène marron

## 7. Le Conditionnement primaire

Après l'étape du pelliculage, les comprimés de Montekast 10 mg sont dirigés vers la ligne de conditionnement primaire. Cette étape consiste à insérer les comprimés dans des blisters en PVC (plastique thermoformé formant des alvéoles) / Aluminium, qui les protègent contre l'humidité, l'air, la lumière et toute contamination extérieure. Les comprimés sont d'abord automatiquement acheminés vers des alvéoles thermoformées dans une feuille de PVC. Ensuite, une feuille d'aluminium est apposée et soudée thermiquement pour sceller chaque alvéole. Le blister ainsi formé est ensuite perforé ou découpé selon le format souhaité.

Enfin, le blister est imprimé avec les informations obligatoires telles que le nom du produit, le dosage, le numéro de lot et la date de péremption. Cette étape est accompagnée de contrôles en ligne (caméras, capteurs) pour vérifier la présence, l'intégrité et la conformité de chaque comprimé emballé.



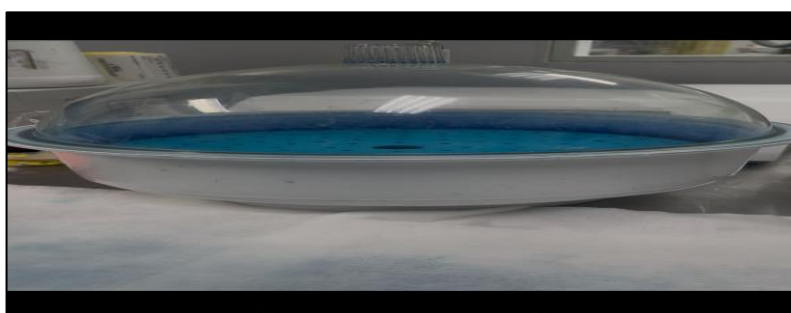
**Figure (30) :** Conditionnement primaire (LDM).

➤ **Contrôle physico-chimique en cours du conditionnement primaire (IPC)**

Le test d'étanchéité est une étape cruciale du contrôle qualité du conditionnement primaire (blister) du Montekast 10 mg, car il permet de s'assurer que les comprimés sont correctement protégés contre l'humidité, de l'air et les contaminations extérieures.

**Tableau (6) : Test en cours de conditionnement primaire .**

Paramètres	Détails
Objectif	Vérifier l'étanchéité des blisters
Méthode	Immersion dans une solution de bleu de méthylène
Critère de conformité	Absence de coloration bleue à l'intérieur des alvéoles du blister
Durée	10 à 15 min sous vide



**Figure (31) : Test du bleu de méthylène(LDM).**

## **8. Le Conditionnement secondaire**

Une fois les blisters réalisés, ils sont transférés vers l'unité de conditionnement secondaire. Cette phase consiste à insérer les blisters dans des boîtes en carton, accompagnés d'une notice d'information destinée au patient. Le tout est assemblé automatiquement : insertion du blister, ajout de la notice, fermeture de la boîte puis impression ou apposition d'étiquettes portant le nom du médicament, le dosage, le numéro de lot, la date de péremption et parfois un code-barres ou QR code pour la traçabilité. Ce conditionnement assure la protection physique du produit pendant le stockage et le transport, facilite la distribution et garantit la conformité aux exigences réglementaires. Des contrôles sont effectués pour vérifier que chaque boîte contient le bon nombre de blisters et la notice, et que l'étiquetage est correct.





**Figure (32) :** Conditionnement secondaire (LDM).

Le contrôle qualité de Montekast 10 mg  
« Produit fini »

# Chapitre 02 :

## Le contrôle qualité du Montekast10mg « Produit fini »



## **I. Contrôle physico-chimique du Montekast 10 mg (PF)**

Le contrôle physico-chimique du MONTEKAST 10 mg comprimé pelliculé a pour objectif de vérifier la conformité du produit fini aux spécifications pharmaceutiques établies. Il comprend l'évaluation de plusieurs paramètres essentiels tels que l'aspect, la masse moyenne, le dosage, la dissolution ainsi que l'identification du montelukast sodique.

Ces analyses permettent de s'assurer que chaque comprimé délivre la quantité correcte de substance active, possède une stabilité physique adéquate, et répond aux critères de performance attendus pour garantir son efficacité thérapeutique. Toute non-conformité à ces exigences peut compromettre la qualité, la sécurité ou l'efficacité du médicament

### **1. Aspect**

Comprimés pelliculés, ronds de couleur marron.

### **2. Identification du principe actif par HPLC**

L'identification du montelukast sodique dans le produit fini est réalisée par chromatographie liquide haute performance (HPLC). Elle repose sur la comparaison du temps de rétention du pic principal obtenu dans le chromatogramme de la solution d'essai avec celui du pic principal de la solution standard. La conformité est établie lorsque les deux temps de rétention sont identiques, ce qui confirme la présence du principe actif dans le produit fini.

### **3. Masse moyenne et Uniformité de masse**

Pour évaluer la masse moyenne et l'uniformité de masse des comprimés Montekast 10 mg, vingt (20) comprimés sont pesés individuellement à l'aide d'une balance analytique. La masse moyenne est ensuite calculée en faisant la moyenne des poids obtenus.

Selon les spécifications en vigueur (Pharmacopée Européenne), la masse moyenne théorique est de 206 mg. La tolérance autorisée est de  $\pm 7,5 \%$ , soit une masse comprise entre 190,6 mg et 221,5 mg.

➤ Le test est conforme si :

- Au maximum deux comprimés peuvent s'écarter de la masse moyenne de  $\pm 7,5 \%$  .

- Aucun comprimé ne doit présenter un écart supérieur à  $\pm 15\%$  par rapport à la masse moyenne.

#### **4. Dosage**

- Toutes les solutions doivent être préparées à l'abri de la lumière
- La solution standard et essai sont stables pendant 5 jours à température ambiante
- Ajouter quelques gouttes de méthanol aux solutions d'essai afin de faire disparaître la mousse

##### **4.1 Conditions chromatographiques :**

Les conditions chromatographiques du dosage sont présentées dans le tableau 7.

**Tableau (7) :** Les conditions chromatographiques pour le dosage.

<b>Colonne</b>	ACT, Ace 3 C18 (50 x 2.1 mm), 3 $\mu$ m
<b>Phase mobile</b>	Acétonitrile / solution tampon (45 :55, V/V)
<b>Débit</b>	1 ml / min
<b>Longueur d'onde</b>	285 nm
<b>Volume d'injection</b>	30 $\mu$ l
<b>Température de la colonne</b>	35°C
<b>Temps d'analyse</b>	6 minutes



**Figure (33) :** Chromatographie liquide à haute performance (HPLC)(LDM).

## 4.2 Préparation des solutions

- **Solution tampon 0.05 M, pH 3.0 :**

- Dissoudre 6.8 g de phosphate monobasique de potassium dans 900 mL d'eau
- Ajuster le pH à 3.0 avec acide phosphorique
- Compléter à 1000 mL, puis filtrer sur une membrane de 0.20 µm

- **Diluant**

- Dans une fiole jaugée de 1000 ml dissoudre 5 g de sodium lauryl sulfate
- Agiter et chauffer pour dissoudre

- **Solution standard (STD) :**

- Dissoudre 21 mg de Montelukast standard dans 100 ml de diluant dans une fiole de 200 ml
- Bien mélanger puis compléter au volume avec le même solvant
- Diluer 10 ml de la solution obtenue dans 50 ml de diluant
- $C_{\text{Montelukast sodium}} = 21 \mu\text{g/ml}$

- **Solution d'Essai:**

- Introduire 5 comprimés dans une fiole de 2000 ml puis ajouter 100 ml de diluant.
- Mettre dans un bain à ultrason pendant 30 min en agitant manuellement chaque 5 min, laisser refroidir
- Agiter magnétiquement pendant 30 min puis compléter au volume avec le diluant
- Agiter magnétiquement pendant 10 min puis filtrer sur une membrane de 0.45 µm
- $C_{\text{Montelukast sodium}} = 25 \mu\text{g/mL}$

## 4.3 Séquence d'injection :

- Injecter séparément 30 µl de diluant ; du standard et d'essai

**Tableau (8) :** Séquences d'injection.

N°	Injection	Nombre d'injection
1	Diluant	1
2	STD	6
3	Essai	3

### La formule de calcul :

$$\text{Montelukast}(\%) = \frac{Ae}{As} \times \frac{Cs}{Ce} \times Mm \times \frac{100 - LOD}{100} \times \frac{586.20}{608.18} \times \frac{Ts}{100} \times \frac{100}{10}$$

- Ae : aires moyennes du pic de Montelukast dans la solution Essai
- As : aires moyennes du pic de Montelukast dans la solution standard
- Cs : Concentration de la solution standard
- Ce : Concentration de la solution essai
- Mm : masse moyenne des comprimés
- LOD : teneur en eau de Montelukast
- Ts : titre de Montelukast (m/m)
- 586.20 : masse moléculaire de Montelukast
- 608.18 : masse moléculaire de Montelukast sodium

➤ **Norme : 95 - 105 %**

## 5. Test de dissolution

- Toutes les solutions doivent être préparées à l'abri de la lumière
- Ajouter quelques gouttes de MeOH pour éliminer la mousse (le volume ajouté ne doit pas dépasser 20 ml / L).
- Les solutions standard et essai sont stables pendant 3 jours à température ambiante.

### 5.1 Conditions opératoires

**Tableau (9) :** Conditions opératoires.

<b>Appareil</b>	Appareil a palettes
<b>Vitesse de rotation</b>	50 rpm
<b>Volume</b>	900 ml
<b>Température</b>	37°C
<b>Durée</b>	30 min

## 5.2 Conditions chromatographiques

Les conditions chromatographiques de la dissolution sont présentées dans le tableau 10.

**Tableau (10) :** Conditions chromatographiques de la dissolution.

<b>Colonne</b>	ACT, Ace 3 C18 (50 x 2.1 mm), 3 $\mu$ m
<b>Phase mobile</b>	Solution tampon : acétonitrile 45m55 (V/V)
<b>Débit</b>	1 ml/min
<b>Longueur d'onde</b>	285 nm
<b>Volume d'injection</b>	50 $\mu$ l
<b>Température colonne</b>	35°C
<b>Temps d'analyse</b>	6 min



**Figure 34:** Appareil de dissolution(LDM).

## 5.3 Préparation des solutions

- **Solution tampon : 0.05 M, pH 3.0**
  - Dans une fiole jaugée de 1000 mL, dissoudre 6.8 g de potassium phosphate monobasique dans 900 mL d'eau.
  - Ajuster le pH à  $3,00 \pm 0,05$  avec une solution d'acide phosphorique. Bien mélanger puis compléter au volume avec de l'eau.
  - Filtrer à travers un filtre à membrane de 0.20  $\mu$ m.
- **Milieu de dissolution (MD)**
  - Dissoudre 30 g de sodium lauryl sulfate dans 6000 mL d'eau.
  - Agiter et chauffer pour dissoudre si nécessaire.

- **Solution standard (STD)**

- Dans une fiole jaugée de 200 mL, introduire 21 mg de montelukast sodium standard
- Ajouter 100 mL du milieu de dissolution. Bien mélanger.
- Compléter au volume avec le même solvant.
- Diluer rapidement 10 mL de la solution obtenue dans 100 mL de diluant.
- C Montelukast sodium = 10.5 µg/mL

- **Solution Essai (E)**

- Mettre 900 mL de milieu de dissolution dans chaque récipient et laisser l'appareil s'équilibrer à une température de  $37 \pm 0.5$  °C.
- Opérer à une vitesse de 50 rpm.
- Mettre un comprimé dans chaque récipient.
- Prélever 10 mL de chaque récipient après 30 min.
- Filtrer à travers un filtre à membrane de 0.45 µm.
- C Montelukast sodium = 11.11 µg/ml

## 5.4 Séquence d'injection

- Injecter séparément 50 µL de diluant, de la solution standard et de la solution essai

**Tableau (11) :** Séquences d'injections

N°	Injection	Nombre d'injection
1	MD	1
2	STD	6
3	Essai	1

### La formule de calcul :

$$\text{Montelukast}(\%) = \frac{Ae}{As} \times \frac{Cs}{Ce} \times \frac{100 - LOD}{100} \times \frac{586.20}{608.18} \times \frac{Ts}{100} \times \frac{100}{10}$$

- Ae : Aires moyennes du pic de montelukast dans la solution Essai
- As : Aires moyennes du pic de montelukast dans la solution standard
- Cs : Concentration de la solution standard
- Ce : Concentration de la solution essai
- LOD : teneur en eau de montelukast

- Ts : titre de Montelukast (m/m)
- 586.20 : masse moléculaire de Montelukast
- 608.18 : masse moléculaire de Montelukast sodium

➤ **Norme** :  $Q = 80\%$ ,  $(Q + 5 \geq 85)$  après 30 min.

## 6. Substances apparentées

- Toutes les solutions doivent être préparées à l'abri de la lumière.
- Les solutions standard et Essai sont stables pendant 3 jours à température ambiante

### 6.1 Conditions chromatographiques

Les conditions chromatographiques des substances apparentées sont présentées dans le tableau 12.

**Tableau (12) :** Conditions chromatographiques des substances apparentées.

<b>Colonne</b>	ACT, Ace 3 C18 (150 x 4.6 mm), 3 $\mu$ m
<b>Débit</b>	1.5 ml / min
<b>Longueur d'onde</b>	225 nm
<b>Volume d'injection</b>	35 $\mu$ l
<b>Température de la colonne</b>	40°C

### 6.2 Préparation des solutions

- **Solution tampon 0.02 M, pH 3.0**
  - Dans une fiole jaugée de 1000 mL, dissoudre 2.72 g de potassium phosphate monobasique dans 900 mL d'eau.
  - Ajuster le pH à  $3.00 \pm 0.05$  avec une solution d'acide phosphorique. Bien mélanger puis compléter au volume avec de l'eau. Filtrer à travers un filtre à membrane de 0.45  $\mu$ m.
- **Phase mobile A:**
  - **Solution tampon** : Acétonitrile (60: 40 V/V). Dégazer.

- **Phase mobile B**

- **Solution tampon :** Acétonitrile (35: 65 V/V). Dégazer.

- **Phase mobile C :**

- **Solution tampon :** Acétonitrile (25: 75 V/V). Dégazer.

- **Diluant**

- **Eau :** Acétonitrile (50:50 V/V).

- **Solution standard mère**

- Dans une fiole jaugée de 250 mL, introduire 20.8 mg de montelukast sodium standard.
- Dissoudre dans du Méthanol puis compléter au volume avec le même solvant
- $C_{\text{montelukast sodium}} = 80 \mu\text{g/mL}$ .

- **Solution d'identification du composé 8 (ID)**

- Introduire 50 mL de la solution standard mère dans une fiole jaugée
- Exposer à la lumière du jour de 4 à 6 h.
- Diluer 1 mL de la solution dans 50 mL de diluant.

- **Solution Standard (STD)**

- Diluer 1 mL de la solution standard mère dans 100 mL de diluant.
- $C_{\text{montelukast sodium}} = 0.8 \mu\text{g/mL}$ .

- **Solution Essai (E)**

- Déterminer la masse moyenne de 20 comprimés et les pulvériser en poudre fine.
- Dans une fiole jaugée de 50 mL introduire 414 mg du broyé (l'équivalent de 20 mg de montelukast).
- Ajouter 30 mL de diluant. Agiter pendant 30 min.
- Compléter au volume avec le même solvant.
- Filtrer à travers un filtre à membrane de  $0.45 \mu\text{m}$ .
- $C_{\text{montelukast sodium}} = 400 \mu\text{g/mL}$



➤ Utiliser une poudre fraîchement broyée.

- **Placebo**

- Dans une fiole jaugée de 50 mL, introduire 392 mg du placebo.
- Ajouter 30 ml de diluant. Agiter pendant 30 min.
- Compléter au volume avec le même solvant.
- Filtrer à travers un filtre à membrane de 0.45 µm.

### **6.3 Séquence d'injection :**

Injecter séparément en mode gradient 35 µL de diluant, du placebo, de la solution d'identification, de la solution standard et de la solution essai.

**Tableau (13) :** Séquences d'injection

N°	Injection	Nombre d'injection
1	Diluant	2
2	Placebo	2
3	ID	2
4	STD	6
5	Essai	2

**Tableau (14) :** Normes

Substances apparentées	Pourcentage
Composé 1	≤5.0%
Composé 2	≤5.0%
Impuretés non spécifiées	≤0.2%
Totale des impuretés	≤1.0%

- Les normes des tests réalisés pour le contrôle physico-chimique du produit fini (Montekast 10 mg) sont présentées dans le tableau 15.

**Tableau (15) :** Normes des tests physico-chimiques du produit fini (Montekast 10 mg).

Test	Norme
- Aspect	- Comprimés pelliculés ronds de couleur marron
- Identification du principe actif par HPLC	- Le temps de rétention du pic principal dans le chromatogramme de la solution essai du dosage correspond au temps de rétention du pic principal dans le chromatogramme de la solution standard
- Masse moyenne	- 206 mg $\pm$ 7.5 % ou (190 mg à 221.5mg)
- Uniformité de masse	18 /20 max : +ou -7.5% 20/20 max : + ou -15 %
- Dosage par HPLC	- 10 mg $\pm$ 5 % ou (9.5 à 10.5) mg/Cp ou (95%-105%) de la teneur déclarée de montelukast sodium
- Test de dissolution	- Q = 80% (Q+5 $\geq$ 85) après 30 min
Substances apparentées : -composé 1 : -composé 8 : -impuretés non spécifiques : -total impureté :	$\leq$ 0.5 % $\leq$ 0.5 % $\leq$ 0.2 % $\leq$ 1.0 %

## I. Contrôle microbiologique du Montekast 10 mg (PF)

Le contrôle microbiologique du Montekast 10 mg comprend la recherche de la charge microbienne totale, incluant les germes aérobies viables totaux, ainsi que les levures et moisissures, afin d'évaluer la propreté microbiologique globale du produit.

Ces tests permettent de s'assurer que la charge microbienne reste dans les limites autorisées par les pharmacopées. En parallèle, la recherche spécifique d'*Escherichia coli* est effectuée pour détecter toute contamination d'origine fécale. La présence de ce germe est strictement interdite, car elle indique un manquement aux conditions d'hygiène durant la fabrication.

L'absence de ces micro-organismes garantit la qualité, la sécurité et la conformité du médicament.

## **1. Préparation de l'échantillon**

- Pour chaque lot de Montekast 10 mg

### **• Préparation de la solution mère**

- Stériliser brièvement le blister à l'aide de la chaleur montante d'une flamme de bec Bunsen.
- Prélever 48 comprimés (soit l'équivalent de 10 g de MONTELUKAST 10 mg, avec une masse moyenne de  $207 \text{ mg} \pm 5 \%$ ).
- Dissoudre les comprimés dans 90 ml d'une solution tampon peptonée stérile, additionnée de 3 % de Tween 80 et 0,3 % de lécithine, ajustée à un pH de 7,0.
- Placer la solution au bain-marie à 40 °C pour faciliter la dissolution, en agitant régulièrement à l'aide d'un vortex.

## **2. Dénombrement des germes aérobies totaux (DGAT) et levures et moisissures (DMLT)**

Le dénombrement est réalisé par la technique suivante :

### **• L'ensemencement en profondeur**

Consiste à :

- Introduire 1 mL de l'échantillon préparé dans deux boîtes de Pétri par milieu
- Ajouter 15 à 20 mL de milieu gélosé liquéfié maintenu à 45 °C
  - TSA pour les bactéries,
  - SDA pour les levures et moisissures
- Après un mélange homogène par des mouvements en « C » et en « 8 », les boîtes sont inversées et incubées :
  - à 30–35 °C (médiane 33 °C) pendant 3 à 5 jours pour le TSA,
  - à 20–25 °C (médiane 23 °C) pendant 5 à 7 jours pour le SDA.
- Un témoin négatif est préparé pour chaque type de dénombrement.

Les milieux utilisés, la durée d'incubation et les normes pour le dénombrement des germes aérobies totaux (DGAT) et levures et moisissures sont présentées dans le tableau 16.

**Tableau (16) :** Milieux utilisés, la durée d'incubation et normes pour le dénombrement.

Dénombrement	Milieu	Incubation	Norme limite d'acceptation
Germe aérobies viables totaux	TCA	30-35°C 3-5 jours	< 10 <sup>3</sup> UFC/g
Levures et moisissures	SDA	20-25°C 5-7 jours	< 10 <sup>2</sup> UFC/g

### 3. Recherche *Escherichia coli*

- **Pré-incubation**

- Ajouter 10 mL d'échantillon préparé à 100 mL de milieu liquide TSB.
- Incuber à 30-35 °C (médiane 33 °C) pendant 18-24 heures.

- **Sélection et subculture**

- Transférer 1 mL dans 100 mL de milieu liquide MCB.
- Incuber à 42-44 °C (médiane 43 °C) pendant 24-48 heures
- Repiquer sur gélose MCA
- Incuber à 30-35 °C pendant 18-72 heures.

- **Critère de conformité**

- Conforme si aucune croissance observée ou si les tests d'identification sont négatifs

# Chapitre 03 :

## *Interprétation des Résultats*

- Tous les résultats obtenus sont confrontés aux critères définis par la Pharmacopée Européenne 9<sup>ème</sup> édition pour évaluer la conformité du Montekast 10 mg.

## ***I. Résultats du Contrôle physico-chimique du Montekast 10 mg***

### **1. Contrôle physico-chimique en cours de fabrication (IPC)**

#### **1.1 Test d'uniformité de mélange**

Les résultats de la distribution homogène du PA dans le mélange sont présentés dans le tableau 17.

**Tableau (17) : Résultats du test en cours de mélange**

<b>Position de prélèvement</b>	<b>Résultats</b>	<b>Normes</b>	<b>Conformité</b>
Haut	97.7%	95,00%-105,0%	Conforme
Centre	100.2%	95,00%-105,0%	Conforme
Bas	99.4%	95,00%-105,0%	Conforme

Les résultats obtenus pour les trois positions de prélèvement (haut, centre, bas) sont compris entre 95 % et 105 % de la teneur théorique en principe actif. Cette homogénéité indique une bonne répartition du montélukast dans le mélange poudreux, conforme aux spécifications des pharmacopées (Ph. Eur. et USP). Cela reflète une efficacité correcte de l'étape de mélange.

#### **1.2 Tests en cours de la compression**

Les résultats des tests en cours de la compression sont présentés dans le tableau 18.

**Tableau (18) :** Résultats du test en cours de la compression.

Tests	Résultats	Normes	Conformité
Aspect visuel	-couleur blanche -absence de points noirs, fissures, cassures ou éraflures	-couleur blanche -absence de points noirs, fissures, cassures ou éraflures	Conforme
Masse moyenne	201.3 mg	Max : 190 mg +5 % Min : 210 mg -5 %	Conforme
Dureté	68.5 N	39,24- 78,48 N	Conforme
Friabilité	0.21 %	Ne dépasse pas 1 %	Conforme
Désagrégation	7 min 45 s	Moins de 30 min	Conforme
Epaisseur	4.6 mm	Entre 4 à 7 mm	Conforme

Les résultats des essais réalisés après la compression des comprimés de Montekast 10 mg montrent une conformité totale aux spécifications internes du laboratoire LDM.

La masse moyenne, calculée sur 20 comprimés, est de 201,3 mg, soit dans l'intervalle toléré de 190 mg à 210 mg, ce qui reflète un bon remplissage des matrices.

La dureté moyenne de 68,5 N, mesurée sur 10 comprimés, garantit une résistance mécanique suffisante sans compromettre la désagrégation.

La friabilité, avec une perte de masse de seulement 0,21 %, reste bien en dessous du seuil de 1 %, indiquant une bonne cohésion du comprimé.

Le test de désagrégation, effectué sur 6 comprimés, montre une désintégration complète en moins de 8 minutes, conforme à la spécification de moins de 30 minutes.

Enfin, l'épaisseur moyenne, mesurée sur 20 comprimés, est de 4,6 mm, parfaitement dans la plage définie (4 à 7 mm). L'ensemble de ces résultats confirme que l'étape de compression est maîtrisée et que le produit respecte les critères de qualité requis.

### 1.3. Tests en cours de pelliculage

Les résultats des tests en cours de pelliculage sont présentés dans le tableau 19.

**Tableau (19) : Résultats du test en cours de pelliculage.**

Tests	Résultats	Normes	Conformité
Désagrégation	7 min 20 s	Inférieur à 30 min	Conforme
Masse moyenne	210 mg	$206 \pm 7.5 \%$	Conforme
Aspect	Comprimés uniformes sans défauts visibles avec une couleur homogène marron	Comprimés uniformes sans défauts visibles avec une couleur homogène marron	Conforme

Les tests réalisés au cours du pelliculage des comprimés de Montekast 10 mg montrent une désagrégation rapide (7 min 20 s), une masse moyenne conforme (210 mg), et un aspect visuel satisfaisant. Ces résultats assurent la qualité et la conformité du produit après pelliculage.

#### 1.4. Test en cours de conditionnement

Le test d'étanchéité au bleu de méthylène réalisé sur les blisters du Montekast 10 mg n'a montré aucune infiltration de la solution colorée à l'intérieur des alvéoles. Cela indique une intégrité parfaite du scellage et une bonne étanchéité du conditionnement primaire, garantissant ainsi la protection du produit contre l'humidité et les contaminants extérieurs. Le conditionnement est donc conforme aux exigences de qualité.

## 2. Contrôle physico-chimique de Montekast 10 mg (produit fini)

### 1.1 Aspect

L'examen visuel des comprimés montre qu'ils sont pelliculés, biconvexes et uniformes en couleur et en forme, sans défauts visibles. Ces caractéristiques sont conformes aux spécifications du produit fini ainsi qu'aux exigences de la Pharmacopée Européenne, 9ème édition, qui stipule que l'aspect des formes solides orales doit être constant, sans fissures, taches ni cassures.



**Tableau (20) :** Résultats de l'aspect du Montekast 10 mg.

Test	Norme	Conformité
Aspect	Comprimés pelliculés ronds de couleur marron	Conforme

## 1.2 Identification du PA par HPLC

L'identification du principe actif par HPLC montre que le temps de rétention du pic principal de l'échantillon est identique à celui du standard, conformément aux exigences de la Pharmacopée Européenne, 9ème édition. Le résultat est donc conforme, confirmant la présence de monteukast dans le produit fini.

**Tableau (21) :** Résultats de l'identification du Montekast 10 mg.

Test	Norme	Conformité
Identification	Le temps de rétention du pic principal de l'essai est compatible avec celui du standard.	Conforme

## 1.3 La masse moyenne

La masse moyenne des 20 comprimés est de 206,45 mg, ce qui se situe dans l'intervalle spécifié de  $206 \text{ mg} \pm 7,5 \%$  (soit 190,6 mg à 221,5 mg). Le résultat est donc conforme aux exigences de la Pharmacopée Européenne, 9ème édition.

**Tableau (22) :** Résultats de la masse moyenne du Montekast 10 mg

Test	Norme	Résultats	Conformité
Masse moyenne	$206 \text{ mg} \pm 7,5 \%$ ou (190 mg à 221.5mg)	206.45 mg	Conforme

### 1.4 L'uniformité de masse

Les résultats montrent que 18 comprimés sur 20 sont dans la limite de  $\pm 7,5 \%$ , et aucun comprimé ne dépasse  $\pm 15 \%$  de la masse moyenne. Le test est donc conforme aux exigences de la Pharmacopée Européenne, 9<sup>ème</sup> édition.

**Tableau (23) :** Résultats de l'uniformité de masse du Montekast 10 mg.

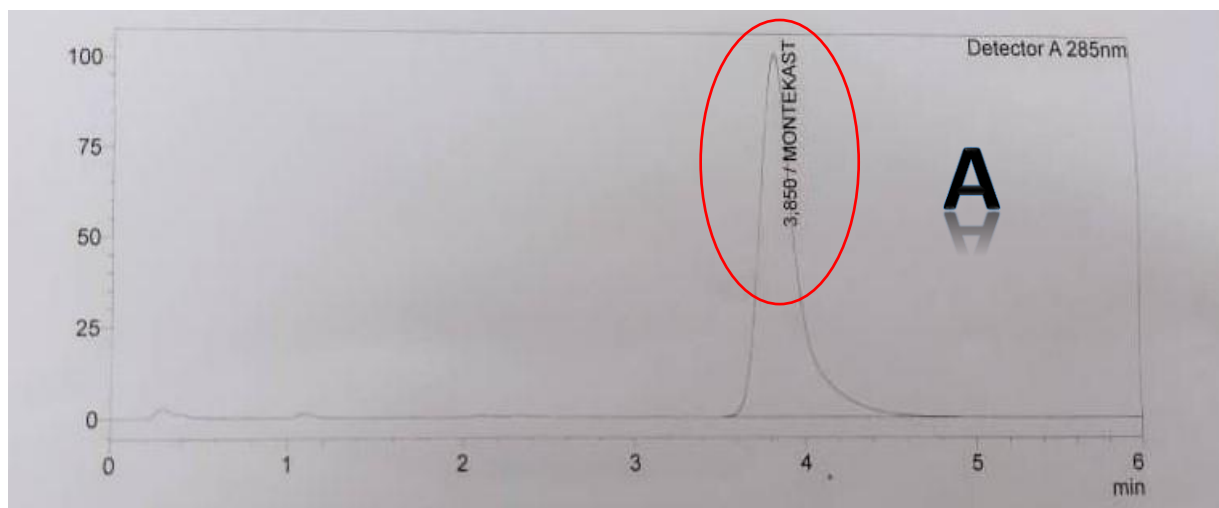
Test	Norme	Résultats	Conformité
Uniformité de masse	-Au maximum deux comprimés peuvent s'écarter de la masse moyenne de $\pm 7,5 \%$ ; -Aucun comprimé ne doit présenter un écart supérieur à $\pm 15 \%$ par rapport à la masse moyenne.	Min :201.2 mg Max :214.3 mg Moy : 206.45 mg	Conforme

### 2.5. Le dosage

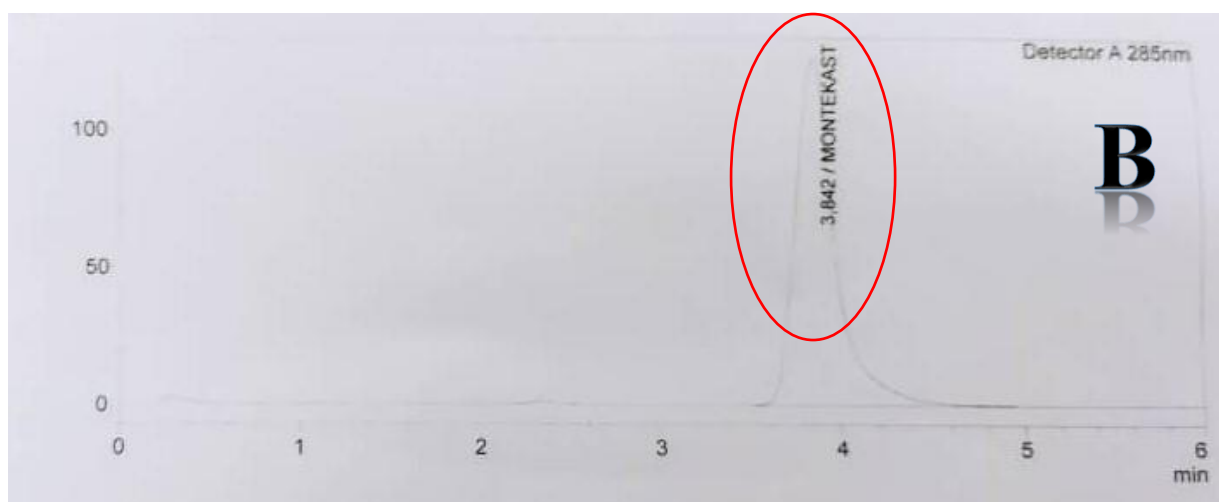
Le pourcentage obtenu du principe actif est de 99.95% Cette valeur appartient à l'intervalle (95% -105%) de la norme citée dans la Pharmacopée Européenne 9<sup>ème</sup> édition. Ainsi, la teneur de Montekast en principe actif est conforme. La solution d'essai (figure : 35 B) présente un temps de rétention similaire à la solution standard (figure : 35 A) (3.842 min pour l'essai et 3.850 min pour la solution standard), ce qui confirme l'identité du principe actif.

**Tableau (24) :** Résultats du dosage de Montekast 10 mg.

Test	Norme	Résultats	Conformité
Dosage	Facteur de trainé : $\leq 2.0$	1	Conforme
	Temps de rétention : Identique ou proche du TR du standard (3.850 min)	TR de la solution essai : 3.842 min	
	RSD : $\leq 2.0 \%$	1.28 %	
	Montélukast % : 95 % - 105 %	99.95 %	



**A** : solution standard.



**B** : solution Essai.

**Figure (35)** : Chromatogrammes de dosage du principe actif.

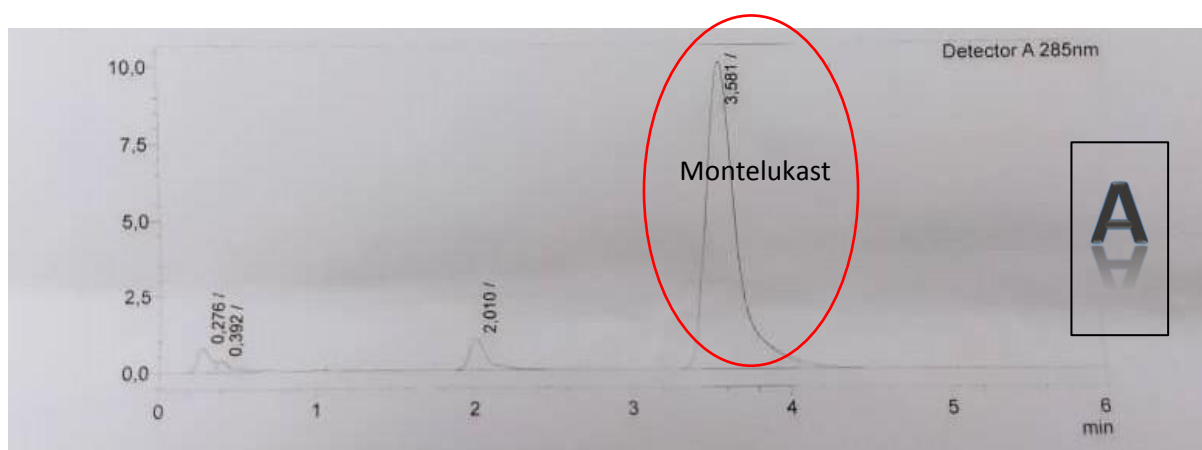
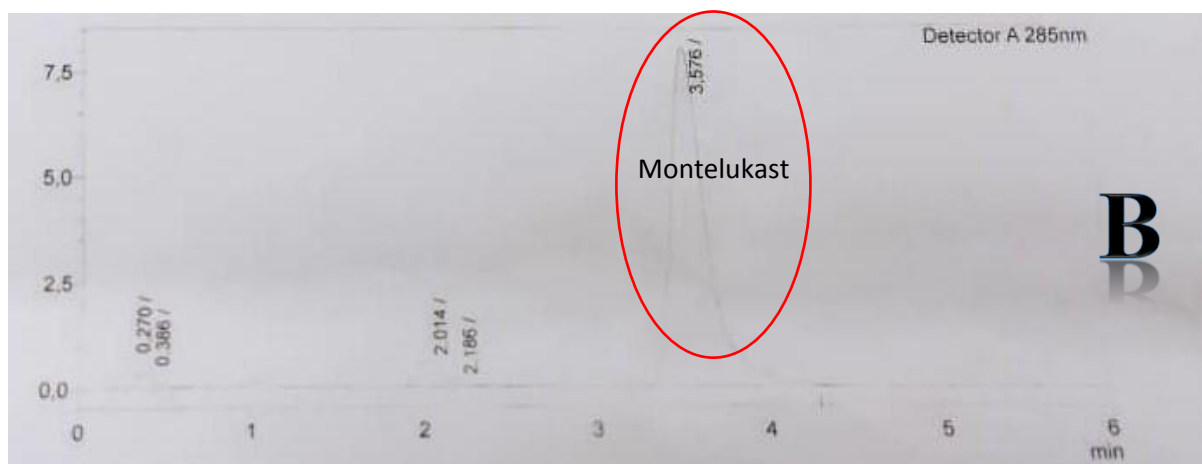
## 2.6. Test de dissolution

La durée moyenne de rétention des comprimés de Montekast 10 mg est de 3.576 min (Figure 36 B), ce qui est proche de celle de la solution standard, soit 3.581 min (Figure 36 A ), cette proximité confirme l'identité et la pureté du principe actif.

Par ailleurs, le pourcentage de montélukast dissous à 30 minutes est de 83,5 %, ce qui respecte la spécification fixée entre 80 % et 85 %. Ce résultat indique que le comprimé présente un profil de dissolution satisfaisant, assurant une libération régulière et contrôlée du principe actif dans l'organisme.

**Tableau ( 25 ) :** Résultats de la dissolution du Montekast 10 mg.

Test	Norme	Résultats	Conformité
Dissolution	Facteur de trainé : $\leq 2.0$	1	Conforme
	Temps de rétention : Identique ou proche du temps de rétention du standard ( 3.581min )	TR de la solution essai : 3.576 min	
	RSD : $\leq 2.0$ %	1.28 %	
	Q % : 80 % - 85 % après 30 min	83.5 %	

**A :** Solution standard.**B :** Solution Essai.**Figure (36) :** Chromatogrammes de dissolution de Montekast 10 mg

## 2.8 Test des substances apparentées

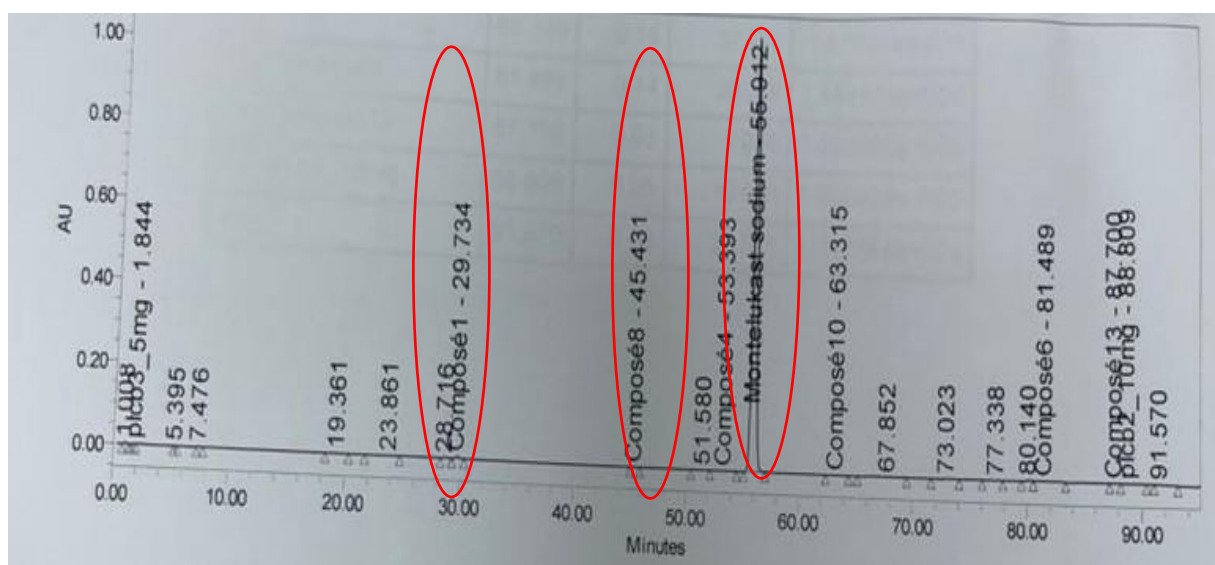
Le temps de rétention du montélukast a été mesuré à 55,912 minutes, se situant dans l'intervalle spécifié (48,8 – 59,6 minutes), ce qui confirme l'identité du principe actif. Le RSD associé à cette détermination est de 2,3 %, respectant la limite de < 5 %, témoignant de la reproductibilité et de la précision de la méthode analytique. Le facteur de traînée, mesuré à 1 %, est conforme à la spécification (< 2 %), indiquant une bonne symétrie du pic chromatographique.

Concernant les impuretés, les composés 1 et 8 présentent des teneurs respectivement de 0,38 % et 0,03 %, toutes deux inférieures à la limite de 0,5 %. Aucune impureté non spécifiée n'a été détectée (< 0,2 %), et la teneur totale en impuretés est de 0,41 %, bien inférieure à la limite maximale de 1 %.

L'ensemble de ces résultats confirme la pureté et la conformité du produit aux spécifications en vigueur.

**Tableau (26) :** Résultats des substances apparentées du Montekast 10 mg.

Test	Norme	Résultats	Conformité
Substances apparentées	Facteur de traîné : $\leq 2.0$	1	Conforme
	Temps de rétention : (48,8 – 59,6 minutes)	TR : 55,912 min	
	RSD : $\leq 5.0\%$	2.3 %	
	.Composé 1 : 0.5%	0.38%	
	.Composé 8 : 0.5%	0.03%	
	.Impuretés non spécifiées : 0.2%	Aucune impureté non spécifiée n'a été détectée	
	.Total des impuretés : 1%	0,41 %	



**Figure (37) :** Chromatogramme de dosage des substances apparentées du Montekast 10 mg.

## II. Résultats du Contrôle microbiologique du Montekast 10 mg :

Les données présentées dans le tableau 27 indiquent l'absence de germes viables, levures, moisissures et *E. coli*. Ces résultats sont conformes aux normes requises par la Pharmacopée Européenne 9<sup>ème</sup> édition, ce qui confirme la bonne qualité microbiologique du produit fini.

**Tableau (27) :** Résultats du contrôle microbiologique du Montekast 10 mg.

Test	Norme	Résultats	Conformité
Dénombrement de germes aérobies mésophiles viables totaux	$\leq 10^3$ UFC/g	0 UFC/g	Conforme
Dénombrement des levures et moisissures totales	$\leq 10^2$ UFC/g	0 UFC/g	
Recherche <i>E.coli</i>	Absence /g	Absence /g	

### Conclusion

La fabrication des médicaments constitue une activité à haute responsabilité, car elle concerne directement la santé humaine. À ce titre, elle requiert un encadrement rigoureux, une expertise technique pointue, ainsi qu'un respect strict des normes de qualité. Parmi les formes galéniques les plus répandues, les comprimés oraux tiennent une place prépondérante du fait de leur praticité, de leur acceptabilité et de leur efficacité, à condition que leur fabrication respecte des standards élevés.

À travers notre stage effectué au sein du Laboratoire de Diagnostic Maghrébins (LDM), nous avons eu l'opportunité d'observer et de participer aux différentes étapes de la fabrication du Montekast 10 mg, un médicament à base de montélukast utilisé principalement dans la prise en charge de l'asthme et des allergies. Ce travail pratique a enrichi nos connaissances théoriques par une immersion réelle dans le processus industriel pharmaceutique dans un environnement industriel conforme aux BPF.

Le processus étudié, allant de la pesée des matières premières jusqu'au conditionnement final, en passant par le mélange, la compression et le pelliculage, a été mené selon des protocoles bien définis. Cette rigueur est essentielle pour assurer la reproductibilité et la qualité du produit fini. Par ailleurs, les différents contrôles de qualité, aussi bien physicochimiques que microbiologiques, ont permis de valider la conformité du médicament aux exigences réglementaires en vigueur.

Les résultats obtenus lors de cette étude ont confirmé la fiabilité des méthodes de fabrication et de contrôle appliquées au sein du laboratoire. Montekast 10 mg répond pleinement aux critères de qualité requis, garantissant ainsi son efficacité thérapeutique et sa sécurité pour le patient.

Cette expérience professionnelle nous a permis de mieux comprendre les enjeux liés à la production pharmaceutique, de développer des compétences pratiques essentielles, et de mesurer l'importance capitale d'une assurance qualité rigoureuse. Elle marque une étape significative dans notre parcours de formation et renforce notre engagement à contribuer, demain, à une industrie pharmaceutique fiable et responsable.

# *Références bibliographiques*



- [1] Lachman, L., Lieberman, H. A., & Kanig, J. L. (1991). The Theory and Practice of Industrial Pharmacy. 3rd ed. Lea & Febiger.
- [2] World Health Organization (2003). Good manufacturing practices and inspection. WHO Technical Report Series.
- [3] WHO (2016). Quality assurance of pharmaceuticals: A compendium of guidelines and related materials.
- [4] Global Initiative for Asthma (GINA) (2022). Global Strategy for Asthma Management and Prevention.
- [5] Goodman, L. S., & Gilman, A. G. (2017). Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics (13th ed.). McGraw-Hill Education.
- [6] Rang, H. P., Dale, M. M., Ritter, J. M., Flower, R. J., & Henderson, G. (2015). Rang & Dale's Pharmacology (8th ed.). Elsevier.
- [7] Katzung, B. G., & Trevor, A. J. (2021). Basic and Clinical Pharmacology (15th ed.). McGraw-Hill Education.
- [8] Weinshilboum, R., & Wang, L. (2004). Pharmacogenetics: Inheritance and the Response to Drugs. Annual Review of Genomics and Human Genetics, 5, 9-52.
- [9] Mann, R., & Andrews, E. B. (Eds.). (2007). Pharmacovigilance (2nd ed.). Wiley.
- [10] Bertino, J. S. (2012). Pharmacology for the Primary Care Provider (4th ed.). Elsevier.
- [11] Kenakin, T. (2016). A Pharmacology Primer: Techniques for More Effective and Strategic Drug Discovery (4th ed.). Academic Press.
- [12] Siegel, G. J., Agranoff, B. W., Albers, R. W., & Fisher, S. K. (Eds.). (1999). Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular, and Medical Aspects (6th ed.). Lippincott Williams & Wilkins.
- [13] Meyer, J. S., & Quenzer, L. F. (2018). Psychopharmacology: Drugs, the Brain, and Behavior (3rd ed.). Oxford University Press.
- [14] l'Article L.5111-1 du Code de la santé publique (France)
- [15] Bruneton, J. (2009). Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales (4e éd.). Tec & Doc Lavoisier
- [16] Sweetman, S.C. (Ed.). (2020). Martindale: The Complete Drug Reference (40e éd.). Pharmaceutical Press.
- [17] Allen, L. V. (2013). Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (10th ed.). Lippincott Williams & Wilkins
- [18] Aulton, M. E., & Taylor, K. M. G. (2013). Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines (4th ed.). Churchill Livingstone.
- [19] Florence, A. T., & Attwood, D. (2006). Physicochemical Principles of Pharmacy (4th ed.). Pharmaceutical Press.

[20] Remington, J. P. (2006). Remington: The Science and Practice of Pharmacy (21st ed.). Lippincott Williams & Wilkins.

[21] Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM). (Consultable sur : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr))

[22] Organisation Mondiale de la Santé (OMS), Classification des Médicaments. (Disponible sur : [www.who.int](http://www.who.int))

[23] European Medicines Agency (EMA), Guidelines on Drug Classification. (Disponible sur : [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu))

[24] OMS. (2002). Stratégie de l'OMS pour la médecine traditionnelle 2002-2005. Organisation Mondiale de la Santé.

[25] Rowe, R. C., Sheskey, P. J., & Quinn, M. E. (2009). Handbook of Pharmaceutical Excipients (6th ed.). Pharmaceutical Press.

[26] Génériques, hybrides et biosimilaires : génériques – VIDAL

[27] Préparations magistrales en pharmacie d'officin (Les préparations magistrales dermatologiques en officine et à l'hôpital)

[28] Guide des Bonnes Pratiques Pharmaceutiques Officinales (Préparations magistrales, officinales et hospitalières - Ministère de la Santé)

[29] IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry). (1993). Nomenclature of Organic Chemistry (Recommendations 1993). Blackwell Scientific Publications.

[30] U.S. Food and Drug Administration (FDA). (2021). Drug Approval Process: The Brand Name Review. FDA.

[31] FDA. (2017). Nonproprietary Naming of Biological Products: Guidance for Industry. FDA.

[32] International Organization for Standardization. (2015). ISO 9000:2015, Quality management systems - Fundamentals and vocabulary. Geneva: ISO.

Oakland, J. S. (2014). Total Quality Management and Operational Excellence: Text with Cases. 4th ed. Routledge.

[33] (ISO 9000:2015, Systèmes de management de la qualité – Principes essentiels et vocabulaire)

[34] ICH Q6A - Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products.

[35] Pharmacopée Européenne (Ph. Eur.), United States Pharmacopeia (USP).

[36] WHO GMP guidelines, 21 CFR Part 210 & 211 (Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceuticals, FDA).

[37] International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH), ICH Q10: Pharmaceutical Quality System, 2008

[38] Techniques de contrôle microbiologique : cours de l'Université de Tlemcen

[39] Organisation de Coopération et de Développement Économiques (OCDE), Principes de Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL) et vérification de leur application, OCDE, Paris, 1998.

[40] Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques (ANPP), Règlementation relative à l'autorisation de mise sur le marché des médicaments en Algérie, 2023.

[41] FDA Inactive Ingredient Database <https://www.fda.gov>

[42] Fiches techniques des fabricants (par exemple, Roquette, DFE Pharma).

[43] Peter Greven Nederland C.V., LIGAMED MF-2-V-MB

[44] Peters-Golden M, Henderson WR Jr. Leukotrienes. New England Journal of Medicine. 2007;357(18):1841–1854.

[45] Singla N, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of montelukast sodium. Clinical Pharmacokinetics. 2003;42(2):141–158.

[46] Reiss TF, Chervinsky P, Dockhorn RJ, et al. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of mild asthma and exercise-induced bronchoconstriction. N Engl J Med. 1998;339(3):147-152.

[47] Wilson AM, O'Byrne PM, Parameswaran K. Leukotriene receptor antagonists for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. Am J Med. 2004;116(5):338-344.

[48] FDA Drug Label - Montelukast Sodium. U.S. Food and Drug Administration. <https://www.accessdata.fda.gov>

[49] [https://www.researchgate.net/figure/Structure-of-montelukast-sodium\\_fig1\\_5295726](https://www.researchgate.net/figure/Structure-of-montelukast-sodium_fig1_5295726)

[50] <https://www.sigmaaldrich.com/DZ/fr/product/aldrich/299650?srsId=AfmBOooo7LUUhZOk10dzlxgik5P48br5ekZssFrOG1eRTRodbc5CUz9w>

[51] [https://fr.freepik.com/vecteurs-premium/ingredient-du-chocolat-formule-moleculaire-acide-butyrique\\_247304989.htm](https://fr.freepik.com/vecteurs-premium/ingredient-du-chocolat-formule-moleculaire-acide-butyrique_247304989.htm)

[52] <https://www.aquaportail.com/dictionnaire/definition/11827/sulfonamide>

[53] <https://www.passeportsante.net/nutrition/additifs-alimentaires?doc=cellulose-microcristalline-faut-savoir>

[54] <https://estore.dfepharma.com/products/supertab-11sd>

[55] <https://images.app.goo.gl/Uo68mWkpaTqp2GjD7>

[56] <https://www.cphi-online.com/ligamed-mf-2-k-sg-prod1257836.html>

[57] <https://www.kremer-pigmente.com/fr/shop/mediums-liants-colles/63701-klucel-ef-pharm.html>

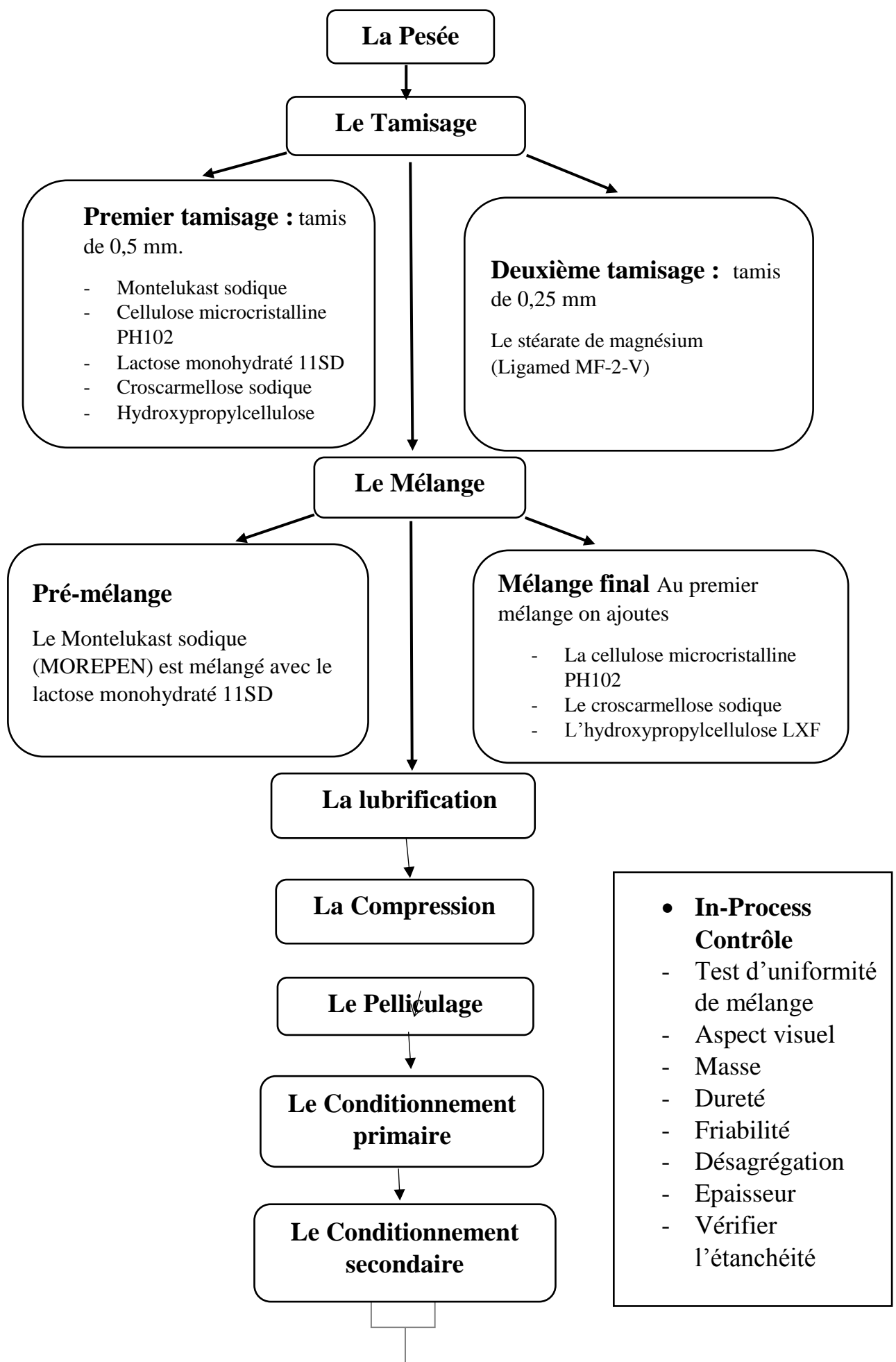
[58] Barnes, P. J., & Drazen, J. M. (2002). Pathophysiology of asthma. In: New England Journal of Medicine, 346(6), 420–429.

[59] Singh, D., & Murray, R. (2005). Pharmacodynamics and clinical efficacy of leukotriene receptor antagonists in asthma management. In: Journal of Asthma, 42(2), 85–94.

[60] Cingi C, Muluk NB, Scadding GK. Montelukast: a review of its therapeutic potential in allergic rhinitis. Ther Adv Respir Dis. 2011;5(5):271–278.

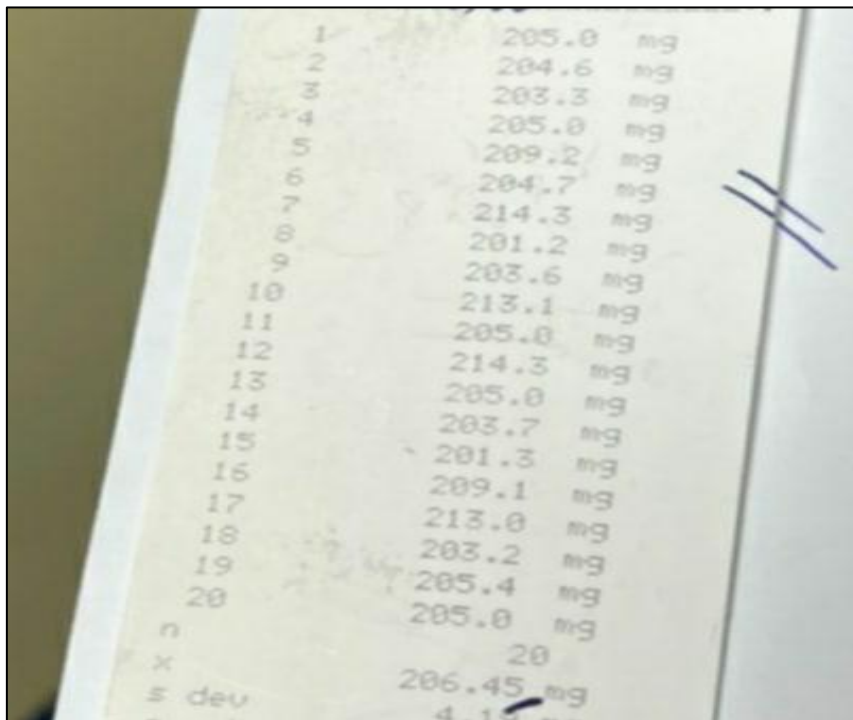
# *Annexes*

- Diagramme de processus de fabrication du Montekast LDM 10 mg



- Masse moyenne :

$$MM = \frac{\Sigma 20 \text{ comprimés}}{20} = 206.45$$



A handwritten table with 20 rows of data. The first column contains numbers 1 through 20. The second column contains numerical values in milligrams (mg). The third column contains the unit 'mg'. At the bottom, there are three rows: 'n' with the value 20, 'x' with the value 206.45 mg, and 's dev' with the value 4.1 mg. There is a blue checkmark to the right of the table.

1	205.0	mg
2	204.6	mg
3	203.3	mg
4	205.0	mg
5	209.2	mg
6	204.7	mg
7	214.3	mg
8	201.2	mg
9	203.6	mg
10	213.1	mg
11	205.0	mg
12	214.3	mg
13	205.0	mg
14	203.7	mg
15	201.3	mg
16	209.1	mg
17	213.0	mg
18	203.2	mg
19	205.4	mg
20	205.0	mg
n	20	
x	206.45	mg
s dev	4.1	mg

<b>Date de soutenance :</b> 24/06/2025. <b>Département :</b> Biologie appliquée <b>Spécialité :</b> Biotechnologie et Contrôle qualité	<b>Présenté par :</b> - Belalit Asma - Bouhali Maya Rania
<b>Thème</b> <b>Évaluation du processus de production et de la qualité du Montekast 10 mg</b>	
<b>Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Biotechnologie et Contrôle Qualité.</b>	
<b>Résumé</b> <p>Le développement des médicaments représente l'une des avancées majeures dans le domaine des sciences médicales et pharmaceutiques. Ces produits jouent un rôle essentiel dans l'amélioration de la qualité de vie des patients en assurant la prévention et le traitement des maladies chroniques. La production d'un médicament efficace et sûr nécessite une chaîne complète d'étapes allant de la recherche scientifique à la fabrication et au conditionnement, jusqu'au contrôle qualité et à la commercialisation, le tout selon des normes rigoureuses garantissant la qualité du produit final.</p> <p>Notre étude s'inscrit dans ce cadre et vise à analyser le processus de fabrication et de contrôle qualité du Montekast 10 mg, un médicament antagoniste des récepteurs des leucotriènes, utilisé comme traitement adjuvant dans les cas d'asthme allergique et de rhinite saisonnière. Ce travail a été réalisé dans le cadre d'un stage pratique au sein des laboratoires LDM, nous permettant de suivre de près le processus de production et de contrôle de ce médicament. L'étude comprend une description précise des différentes étapes de fabrication, depuis la réception et le stockage des matières premières jusqu'au conditionnement final, avec un accent particulier sur les tests <i>in-process</i> qui assurent la qualité à chaque étape. La phase de contrôle final a également été abordée, incluant des essais physiques, chimiques et microbiologiques afin de vérifier la conformité des comprimés aux spécifications pharmaceutiques en vigueur.</p> <p>Les résultats de notre étude ont montré que le Montekast 10 mg produit dans les laboratoires LDM présente une qualité acceptable en termes d'aspect, d'efficacité et de sécurité microbiologique, ce qui le rend apte à être administré dans le traitement de l'asthme allergique chronique.</p>	
<b>Mots-clefs :</b> Montekast , Contrôle qualité , Pharmacopée Européenne , LDM , Norme	
<b>Laboratoires de recherche :</b> Groupe LDM Constantine	
<b>Président du jury :</b> Dr Nemouchi Sara (Maitre de conférences classe A-UFM Constantine 1). <b>Encadrante :</b> Dr. Halmi Sihem (Maitre de conférences classe A-UFM Constantine 1) <b>Examinatrice :</b> Dr Boudjemaa sonia (Maitre de conférences classe B-UFM Constantine 1).	