



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي



Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة محمد البشير الإبراهيمي برج بوعريريج

Université Mohamed El Bachir El Ibrahimi B.B.A.

كلية علوم الطبيعة والحياة وعلوم الارض والكون

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et des Sciences de la Terre et de l'Univers

قسم العلوم البيولوجية

Département des Sciences Biologiques

Mémoire

En vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine Des Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Analyse et contrôle de la qualité des denrées alimentaires.

Thème

**Développement galénique d'une forme sèche à base de
protéines lactières**

Présenté par : Belaêmeche Amel.
Ouhida Imène.

Devant le jury :

Président :	M ^r Ben Thabet. A	Professeur (Univ de BBA).
Encadrant :	M ^r Akbache. A	M.C.B (Univ de BBA).
Examineur 1 :	M ^r Guissous. M	M.A.A (Univ de BBA).
Examineur 2 :	M ^r Mekhalfi .H	M.A.A (Univ de BBA).

Année universitaire : 2014/2015

Annexes

Annexe 01: Dosage de l'azote totale et les protéines totales par la méthode de Kjeldahl d'après (Jürgen, 2005).

Principe

L'échantillon est minéralisé en milieu acide sulfurique en présence de sulfate de potassium et d'un catalyseur (Oxalate de potassium). Dans les conditions de minéralisation, l'élément azote est retrouvé sous forme ammonium.

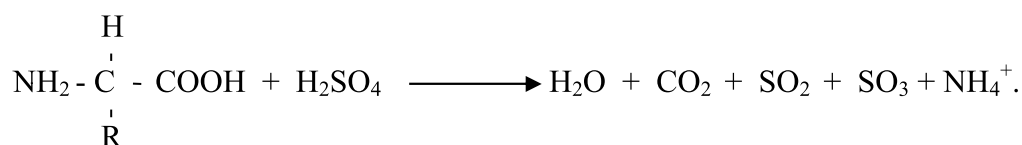
Les ions ammonium sont transformés en ammoniac par passage en milieu alcalin. On entraîne NH_3 à la vapeur d'eau et on dose le condensât recueilli par dosage volumétrique acide/base. Cette méthode comprend 03 étapes:

1. Minéralisation à température voisine de 350 °C, conduisent à:

L'azote organique et les formes NH_4^+ , NO_2^- et NO_3^- sont retrouvées sous forme NH_4^+ ;

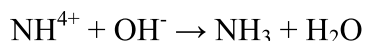
Le carbone organique est retrouvé sous forme de carbone (noir) puis CO_2 ;

L'hydrogène et l'oxygène sont combinés en H_2O .



Au cours de la minéralisation, l'acide sulfurique se décompose partiellement en dioxyde et trioxyde de soufre (SO_2 et SO_3). Il y a ainsi apparition de vapeurs blanchâtres très irritantes. La minéralisation est donc conduite avec un appareillage à aspiration puis traitement des vapeurs avant rejet.

2. Alcalinisation du milieu minéralisé et entraînement à la vapeur de l'ammoniac formé:



L'ammoniac (volatil) ainsi formé est entraîné par de la vapeur d'eau (distillation), les vapeurs, condensées par réfrigération, sont recueillies dans un milieu suffisamment acide.

Remarque: le minéralisât est un milieu acide sulfurique concentré. Il est donc nécessaire d'introduire suffisamment de soude pour neutraliser puis alcaliniser et transformer NH_4^+ en NH_3 .

3. Dosage de l'ammoniac recueilli (dosage direct):

L'ammoniac est recueilli dans de l'acide borique en solution. Le pKa de l'acide borique est de 9,23. Le pH de la solution d'acide borique, en absence d'ammoniac, est donc voisin de 5,0 à 5,4. Vers ces pH, le pouvoir tampon de la solution borique est très faible, elle permet

d'observer le virage de l'indicateur coloré dont la teinte sensible se situe vers le pH 5,0 à 5,4, à la goutte près, avec des solutions titrées d'acide fort aussi diluées que 0,05 mol/L en H⁺.

Expression de résultats:

L'azote totale $V_{H_2SO_4} \times 1,4 / 5$ (g / l).

Protéine totale = azote totale $\times 6,38$ (g / l).

Annexe 02 : Principales caractéristiques de la gomme arabique d'après (Saidou, 2012 ; Daniele et al., 2011).

Paramètres	Caractéristiques moyennes
Origine	Arbres d'acacias
Apparence	Cristaux jaunes pâle ou brunâtre
Nature	Polysaccharide acide et ramifié avec faible teneur en protéines et en sels minéraux
Masse molaire	42.10^4 g/mol
Densité	1,35 g/cm ³
pHi	3,4-3,8
Solubilité	Soluble dans l'eau, insoluble dans l'alcool
Hydrolyse	Acidité ou enzymatique
Rôle pharmacotechnique	Liant, désintégrant

Annexe 03 : Principales caractéristiques du saccharose d'après (Yannai, 2004 ; David, 2003).

Paramètres	Caractéristiques
Origine	Betterave, canne à sucre
Apparence	Blanc, cristallisé ou poudre
Nature	Diholoside: glucose + fructose
Formule	$C_{12}H_{22}O_{11}$: (α -D-glucopyranosyl-(1-2)- β -D-Fructofuranoside
Masse molaire	342 g/mol
Densité	1,59 g/cm ³
pKa	12,62
Solubilité	Elevée (180g pour 100 g d'eau pure)
Hydrolyse	Acidité ou enzymatique
Rôle pharmacotechnique	Diluant, édulcorant (saveur sucrée)

**Annexe 04 : Principales caractéristiques de l'acide citrique d'après
(Papagianni, 2007 ; Maryadele et al., 2001).**

Paramètres	Caractéristiques
Origine	Citron
Apparence	cristaux blancs
Nature	acide alpha hydroxylé
Formule	$C_6H_8O_7$. : acide 2-hydroxypropane-1,2,3-tricarboxylique
Masse molaire	192,12g/mol
Densité	1,655g/cm ³
T° de fusion	153°C
pKa	4,76
Solubilité	Soluble dans l'eau, l'éther, l'acétate d'éthyle et l'éthanol Insolubles dans le benzène, et le chloroforme ⁵ .
décomposition	chaleur
Rôle pharmacotechnique	Agent d'effervescence, conservateur

**Annexe 05 : Principales caractéristiques de bicarbonate de sodium
d'après (Palangié, 2011).**

Paramètres	Caractéristiques
Origine	Eau chaudes, synthétique
Apparence	poudre blanche
Nature	composé minéral
Formule	$NaHCO_3$. : hydrogénocarbonate de sodium
Masse molaire	84,01g/mol
Densité	22,2 g/cm ³
T° de fusion	270°C
pKa	6,33 - 10,3
Solubilité	Soluble dans l'eau (87 g·l ⁻¹) Insoluble dans l'alcool
décomposition	chaleur
Rôle pharmacotechnique	Agent d'effervescence, régulateur de pH

Annexe 06 : Normes des quantités des excipients utilisés.

Excipient	Norme %	Référence
Gomme arabique	15	Pharmacopée Européenne (2005)
Saccharose	80	
Acide citrique	05	
Bicarbonate de sodium	05	

Annexe 07 : Principales caractéristiques de la curcumine d'après (Manolova et al., 2014 ; Lal et al., 2000 ; Shoba et al., 1998).

Paramètres	Caractéristiques
Origine	Arbres de Curcuma
Apparence	Poudre jaune à orange
Nature	pigment polyphénolique
Formule	$C_{21}H_{20}O_6$: 1,7-bis (4-hydroxy-3-méthoxyphényl)-1,6-heptadiène-3,5-dione
Masse molaire	368,37 g/mol
Densité	1,351 g/cm ³
T° de fusion	183°C
pKa	8-10 selon l'espèce
Solubilité	Insoluble dans l'eau Soluble dans l'éthanol, l'éther et l'acide acétique
Hydrolyse	Alcalinité ou enzymatique
Rôle pharmacotechnique	Colorant E100, principe actif

Annexe 09: Masses de granulat retenues en fonction d'ouverture des mailles.

Diamètre (mm)	1	0,9	0,8	0,7	0,6	0,5
Masse retenue (g)	0,17	1,23	2,91	5,05	6,87	81,69

Annexe 10: Résultats de test d'uniformité de masse.

Comprimés	Masses (g)	Masse moyenne (g)	Ecart type des masses %	Ecart type moyen %
01	1,49	1,499	0,6	1,68
02	1,50		0,06	
03	1,52		1,4	
04	1,47		1,93	
05	1,45		3,26	
06	1,53		2,06	
07	1,50		0,06	
08	1,46		2,06	
09	1,53		2,06	
10	1,54		2,73	

Annexe 11: Résultats du test de sécabilité.

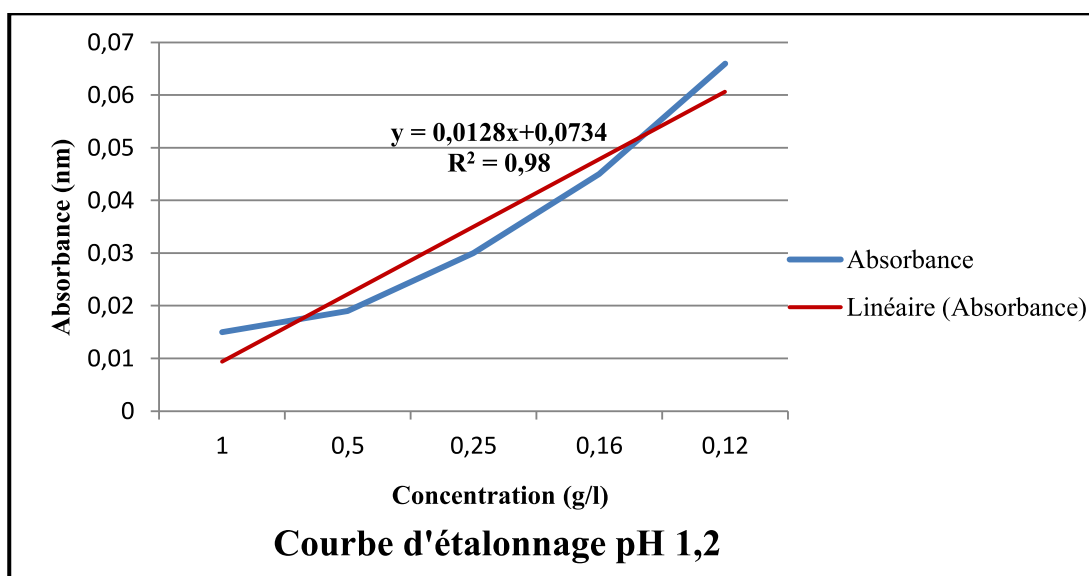
Comprimés	Masses (g)	Masse moyenne (g)	Ecart type des masses %	Ecart type moyen %
01	0,75	0,747	0,4	1,55
02	0,74		0,93	
03	0,77		3,07	
04	0,76		1,74	
05	0,72		3,61	
06	0,73		2,27	
07	0,75		0,4	
08	0,76		1,74	
09	0,74		0,93	
10	0,75		0,4	

Annexe 12: Le temps de désagrégation de trois comprimés en fonction de pH.

pH T (min)	1,2	1,5	2	3	4	5	6	6,8	7	8
Test 1	37,5	34	31,5	28	25,5	19,2	7,25	5	7,5	9,25
Test 2	34,5	31	29,2	26,5	24,3	17	6,25	3,2	5	8,5
Test 3	36,2	34,3	32	26,2	25	16,5	8,2	5,25	7,2	11
Moyenne	36,06	33,1	30,9	26,9	24,93	17,06	7,23	4,48	6,56	9,58
E. type	1,5	1,82	1,49	0,96	0,6	1,43	0,97	1,11	1,36	1,28

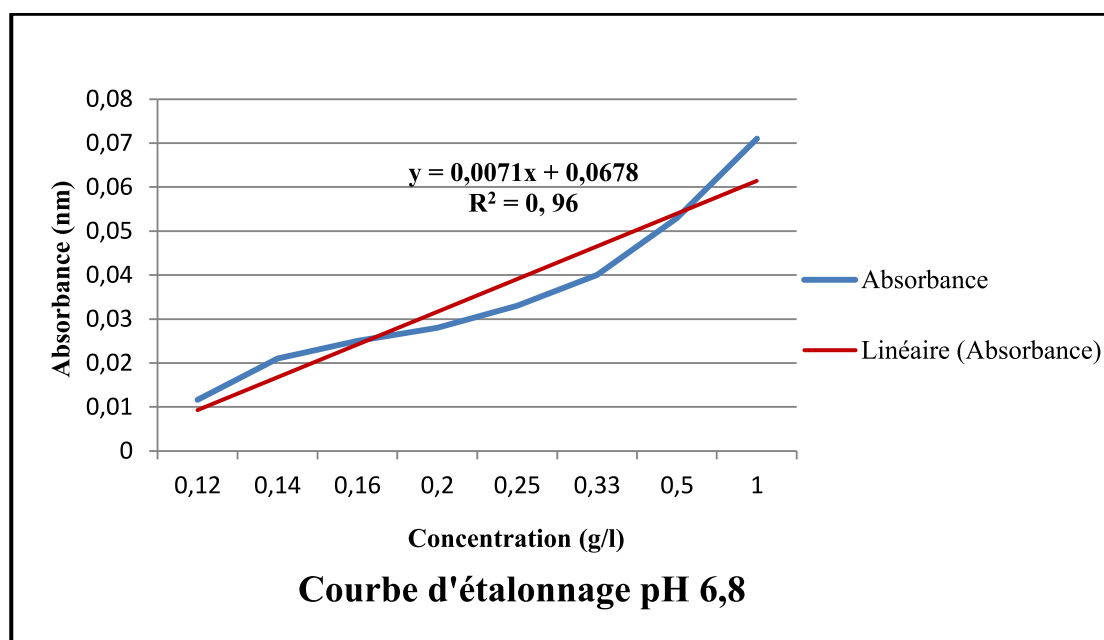
Annexe 13 : Résultats de la courbe d'étalonnage (pH 1,2).

Absorbance (nm)	0,066	0,045	0,03	0,019	0,015
Concentration (g/l)	0,12	0,16	0,25	0,5	1



Annexe 14 : Résultats de la courbe d'étalonnage (pH 6,8).

Absorbance (nm)	0,016	0,021	0,025	0,028	0,033	0,04	0,053	0,071
Concentration (g/l)	0,12	0,14	0,16	0,2	0,25	0,33	0,5	1



Annexe 15: Résultats de dissolution à pH 1,2.

Temps (min)	10	20	30	40	50	60	70
Absorbance (nm)	0,073	0,074	0,075	0,076	0,078	0,078	0,078
Concentration (g/l)	0	0,046	0,125	0,203	0,259	0,359	0,359
Pourcentage (%)	0	11,5	31,25	50,75	89,75	95	95

Annexe 16 : Résultats de dissolution à pH 6,8.

Temps (min)	5	10	15	20
Absorbance (nm)	0,069	0,070	0,071	0,071
Concentration (g/l)	0,169	0,309	0,4	0,4
Pourcentage (%)	42,25	77,25	100	100

Annexe 08 : fiche d'appréciation

FICHE D'APPRECIATION

Sujet:.....

Age:.....

Poste:.....

Sexe:.....

ETAPE VISUELLE

Comprimé effervescent

Odeur
Couleur	Naturelle	Rose	Marron	Jaune	Verte
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Toucher	Agréable		<input type="checkbox"/>	Désagréable	
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Taille	Petite	<input type="checkbox"/>	Moyenne	<input type="checkbox"/>	Grande
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Comprimé non effervescent

Odeur
Couleur	Naturelle	Rose	Marron	Jaune	Verte
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Toucher	Agréable		<input type="checkbox"/>	Désagréable	
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Taille	Petite	<input type="checkbox"/>	Moyenne	<input type="checkbox"/>	Grande
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

ETAPE GUSTATIVE

Comprimé effervescent

Gout	Agréable	<input type="checkbox"/>	Désagréable	<input type="checkbox"/>
Déglutition	Facile	<input type="checkbox"/>	Difficile	<input type="checkbox"/>

Comprimé non effervescent

Gout	Agréable	<input type="checkbox"/>	Désagréable	<input type="checkbox"/>
Déglutition	Facile	<input type="checkbox"/>	Difficile	<input type="checkbox"/>

I.1. Aspect et définition légale du lait

Le lait a été défini en 1908 au cours du Congrès International de la Répression des Fraudes, à Genève, comme étant le produit intégral de la traite totale et ininterrompue, d'une femelle laitière bien portante, bien nourrie et non surmenée.

Il s'agit d'un fluide aqueux opaque, blanc, légèrement bleuté ou plus ou moins jaunâtre, selon la teneur en β carotène de sa matière grasse, d'une saveur douceâtre et d'un pH (6.6 à 6.8) légèrement acide, proche de la neutralité (**Boubezari, 2010 ; Alias, 1984**).

I.2. Composition générale du lait

Les principaux constituants du lait sont par ordre décroissant, de l'eau très majoritairement, des glucides principalement le lactose (**Bragere, 1996 ; Brule, 1987**), des lipides essentiellement des triglycérides rassemblés en globules gras, des protéines: caséines structurées en micelles, albumines et globulines solubles, des sels minéraux et des éléments à l'état de traces mais au rôle biologique important: enzymes, vitamines et oligo-éléments (**Pougheon et al, 2001 ; Remeuf, 1994**).

La composition du lait est influencée par différents facteurs liés à l'animal, la race, l'âge, la période de lactation, l'alimentation, etc. Le lait de vache contient en moyenne 87% d'eau, 3.7% de matière grasse, 3.2% de protéines, 4.6% de glucides et 0.8% de minéraux (**Lafitedupont, 2012**).

I.3. Les protéines du lait

Les protéines du lait se divisent en deux fractions que l'on peut séparer en fonction de leur solubilité. On identifie les caséines comme les protéines du lait qui précipitent lors d'une acidification à pH 4,6 à une température de 20°C. Et les protéines sériques ou du lactosérum, qui restent solubles à ce pH (**Jenness et al., 1956**).

Parmi les protéines du lait, se trouvent diverses fractions biologiquement actives. Elles correspondent à des immunoglobulines, des enzymes (la lactoperoxydase, le lysozyme, la lipase), des hormones et des facteurs de croissance (**Fosset et al., 2002 ; Takada et al., 1997**).

I.3.1. Les caséines

Ce sont les protéines majeures du lait des ruminants représentant 80%, le lait bovin contient 33 g.L⁻¹ de protéines dont 26 g.L⁻¹ de caséines (**Cayot et Lorient, 1998**). Elles ne se dénaturent par un chauffage à 100°C car présentant des structures polydispersées et des masses moléculaires faibles (**Tompson et al., 1965**). Elles ont une charge négative et des propriétés acides (**Gaucher, 2007**).

I.3.1.1. Organisation micellaire des caséines

La plus part des caséines se présentent sous des superstructures plus volumineuses, sphériques: les micelles (30-600 nm) (**McGann et al., 1980**). Ces dernières sont composées de plusieurs sous-micelles (8 à 20 nm) qui vont s'associer entre elles d'une façon à créer une surface granuleuse (**Patton, 2004**). Les caséines ont les plus hautes masses molaires parmi les protéines du lait (2.10^8 à 2.10^9 Da) (**Gaumond et Anctil, 2005**). Les micelles résultent de l'association des caséines qui représentent 92% du poids, le reste étant représenté par des minéraux (8%) (**Boubezari, 2010**).

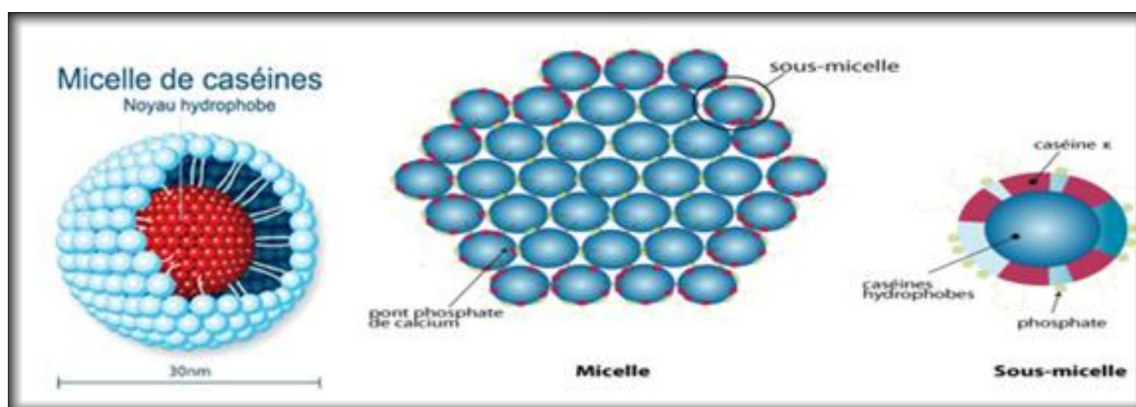


Figure 01: Modèle de micelle de caséine avec sous-unités d'après (Amiot et al., 2002)

Tableau 01: Principales caractéristiques structurales et physicochimiques des caséines d'après (Somma et al., 2008 ; Phadungath, 2005 ; Wal, 2002 ; Hoagland et al., 2001 ; Pougheon et al., 2001 ; Swaisgood, 1995).

Constituants/ Propriétés	Caséines			
	$\alpha 1$	$\alpha 2$	β	κ
Nbre d'aa	199	207	209	169
MM (g/mol)	23614	25270	24000	19000
% des protéines	39-46	8-11	25-35	8-15
pHi	4,9-5	5,2-5,4	5,1-5,4	5,4-5,6
H^{\ominus} moy (kJ/résidu)	4,89	4,64	5,58	5,12
S-S / SH	0	2/1	0	2/1
Structure secondaire	8 à 13 % α 20 à 23 % β	20 à 32 % α 30 % β	9 à 12 % α 11 à 25 % β	14 % α 31 % β
Partie prosthétique Phosphore/Glucide	8P	10P-13P	1P	1P+1G
C (g/l) dans le lait	11,9	3,1	9,8	3,5

aa: acides aminés ; MM: masse molaire ; H^{\ominus} moy: hydrophobicité moyenne.

I.3.1.2. La caséine α 1

Cette caséine est la plus importante en masse, elle est très sensible au calcium. La caséine α 1 est susceptible à l'action de la plasmine ; il est donc probable qu'elle se situe au cœur de la micelle masquée par d'autres caséines (**Pougheon et al., 2001**). Elle s'associe très solidement avec ces dernières par des liaisons phosphocalciques pour former des sous micelles (**Swaigood, 1992**). En fonction de la nature des acides aminés, la zone N-terminal, les aa 1 à 41 et les zones délimitées par les aa 80 à 113 et 132 à 199, présentent un fort caractère hydrophobe, le reste présente une zone hydrophile (**Cayot et Lorient, 1998**).

I.3.1.3. Les caséines α 2, α 3, α 4, et α 6

Ces caséines possèdent une structure primaire semblable mais se différencient en nombre de résidus phosphorylés et les régions hydrophobes et hydrophiles sont individualisées (**Hoagland et al., 2001 ; Fitz Gerald, 1998**). La caséine α 2 est la plus hydrophile des caséines et sera très sensible à l'action des ions calcium (Ca^{2+}) (**Ribadeau-Dumas et Grappin, 1989**).

I.3.1.4. La caséine- β

La caséine- β est très semblable à la caséine α 1 (**Remeuf et al., 1991**). Elle est sensible au calcium, au froid et la plus hydrophobe (le domaine N-terminal, des aa 1 à 56 possède un caractère hydrophile et le reste de la molécule concerne la zone hydrophobe). La caséine- β peut subir l'action des protéases et donner des fragments que l'on appelle caséine- γ . Ces dernières représentent entre 3 et 5% des caséines soit entre 1 et 2g/l de lait (**Fox et Brodkorb, 2008**).

I.3.1.5. La caséine- κ

Cette caséine est insensible au calcium et stabilise les autres caséines phosphorylées vis à vis de ce cation (**Eigel et Butler, 1984**). La majorité se trouve à la surface de la micelle (**Swaigood, 1992**). La caséine- κ est la seule caséine glycosylée (**Pissano et al., 1994**). La partie N-terminal est hydrophobe alors que la partie C-terminal est hydrophile (**Holland et al., 2006 ; Pissano et al., 1994**).

I.3.1.6. Activité « chaperon like » des caséines

Les caséines sont de nature hydrophobe, et ne possèdent pas de ponts disulfures ce qui leur confère une grande flexibilité (**Reddy Bhanuprakash et al., 2006**). Il semblerait que tous les caséines possèdent une activité stabilisante sur d'autres protéines, comparable à l'activité de chaperon moléculaire (**Ronez, 2012 ; Yousefi et al., 2009 ; Morgan et al., 2005**).

Les mêmes auteurs ont montré que les α_S -caséines permettent de protéger et stabiliser les protéines du lactosérum contre l'agrégation thermique.

D'autres travaux (**Zhang et al., 2005**) ont démontré que les β -caséines ont une activité de chaperon moléculaire encore plus importante que les α_S -caséines. Ces caséines coagrègent avec leurs substrats formant de larges complexes très stables.

I.3.2. Les protéines du lactosérum

Le lactosérum est un sous-produit de l'industrie fromagère ou de la production de caséines. Il est aussi appelé petit-lait. Malgré un aspect jaunâtre, le lactosérum n'est pas gras (**Horde, 2014**). Le lactosérum bovin est la principale source de protéines lactosériques (voir tableau 02); il contient approximativement 90% d'eau et 6 à 7% de matière solide, dont 70 % de lactose et 10% de protéines (**Pearce, 1992**).

Les protéines du lactosérum représentent 15 à 28% des protéines du lait (**Destouet, 1989**). Les quatre protéines majeures du lactosérum sont la β -lactoglobuline (β -lg), la α -lactalbumine (α -la), le sérum albumine (SA) et les immunoglobulines (Ig), (**Farrel et al., 2004**). Ce sont toutes des protéines globulaires possédant une conformation tridimensionnelle très organisée (**Guillaume, 2006**). Les propriétés fonctionnelles de la β -lg et de la α -la sont affectées par la source du lactosérum, par les techniques de fractionnement et par les facteurs environnementaux (le pH, la concentration et le pourcentage de lipides résiduels) (**Fox, 2003**).

La fraction mineure des protéines du lactosérum comprend, pour sa part, les protéoseptones (PP) qui sont issues de l'hydrolyse de la caséine- β par la plasmine, la lactoferrine (LF), la lactoperoxydase (LP) (**Cayot et Lorient, 1998**), et les facteurs de croissances (**Pihlanto-Leppälä, 2001**).

I.3.2.1. Valorisation de lactosérum

Le lactosérum, qui est le plus souvent rejeté, Il est de nos jours, de plus en plus valorisé en alimentation humaine, en industrie chimique et pharmaceutique, cette valorisation est rendue possible grâce aux systèmes de fractionnement (**Christansen et al., 2004 ; Molleta et al., 2002**).

Les protéines, en particulier les albumines présentent un intérêt par leur propriétés fonctionnelles, solubilité sur une large gamme de pH, pouvoir émulsifiant, moussant et gélifiant (**Boubezari, 2010**). En plus de leur haute valeur nutritionnelle, liée en particulier à la présence des acides aminés essentiels (**Firebaugh et Daubert, 2005**) elles sont facilement digérées et assimilées (**Robin et al., 1992**). Ces protéines sont récupérées sous forme de concentrés (30-85%) ou d'isolats protéiques (>95%) en utilisant des techniques d'ultrafiltration, diafiltration ou d'échange d'ions (**Fox, 2003**).

Tableau 02: Principales caractéristiques structurales et physicochimiques des protéines majeures du lactosérum d'après (Somma et al., 2008 ; Laneuville Ballester, 2004 ; Wal, 2002; Kussendrager, 1994 ; Cals et al., 1991; Badui, 1990 ; Kinsella et Whitehead, 1989).

Groupe	Albumines			Protéoses-Peptones			Globulines	
	α -la	β -lg	SA	C-1	C-2	C-3	E-g	P-g
Constituantes électrophorétiques								
% de protéines	19,7	43,7	4,7	4,6	8,6	5,7	13	
C dans le lait (g/l)	1,2	3,2	0,4	1			0,8	
Nombre d'aa	123	162	582	28 à 107				
PM (Da)	14175	18363	66267	< 15000			146000 à 1000000	
pHi	4.5-4.8	5.2	4.7-4.9	/			5.5-8.3	
TD (C°)	65,2	72,8	62,2	/			72,9	
Mobilité	-3,6	-4,9	-6,5	-2,8	-4,5	-7,8	-1,7	-2,4
Structure	globulaire	oligomère	globulaire	oligomère ou dépliée			oligomère	
Nombre de S-S/SH	4 S-S	2 S-S 1SH	17S-S 1SH	/			32 S-S	
Structure secondaire	14% α 26% β	10% α 45% β	54% α 40% β	/			/	
Origine	mammaire	mammaire	sanguine	Caséine- β			Mammaire et sanguine	

C-1, C-2, C-3 : les composés 1, 2 et 3. E-g: eu-globulines, P-g: pseudo-globulines.

I.3.2.2. La β -lactoglobuline

La β -lactoglobuline constitue la protéine majeure du lactosérum qui représente plus de 50% (Sawyer, 2003), de ce fait, elle gouverne le comportement général de l'ensemble des protéines sériques (Alomirah et Alli, 2004 ; Heeboll-Nielsen et al., 2004 ; Ye et al., 2000). C'est la seule protéine à n'avoir pas d'équivalent dans le lait humain (Kantobidis, 2004).

La technique de la spectroscopie infrarouge a permis de mettre en évidence la structure secondaire de la β -lg qui est caractérisée majoritairement par les feuillets β anti-parallèles (Hambling et al., 1992). Les 8 brins présents forment une cavité centrale hydrophobe (Molinari et al., 1996 ; Papiz et al., 1986 ; Sawyer et al., 1985), c'est le site pour lier les ligands (Cayot et Lorient, 1997; Wong et al., 1996). Un neuvième brin, se trouve en position antiparallèle au premier feuillet, est impliqué dans la formation des dimères (Brownlow et al., 1997). La structure en hélice α se compose de trois tours au niveau des résidus 130-140.

La β -lg contient un groupement SH très réactif (De Wit, 2009). La structure secondaire est stabilisée par des liens hydrogènes, et les deux ponts disulfures stabilisent la structure tertiaire (Cheftel et al., 1985). Sa structure à l'état natif demeure intacte aux pH acides (Uhrinova et al., 2000).

La β -lg présente la particularité de posséder une large gamme d'états d'association en fonction de pH:

À $\text{pH} < 3$, elle se trouve en monomères se qui permet à la molécule de lier un ligant (Brownlow et al., 1997). À pH voisine de son pI (5,2), la β -lg prédomine sous sa forme dimérique (Casai et al., 1988). À pH neutre, la β -lg se monomérisse et un repliement de la boucle EF vers l'arrière, entraînant la libération des ligands. Cette déformation réversible est appelée transition de Tanford (Taulier et Chalikian, 2001 ; Préaux et al., 1979).

La β -lg appartient à la famille des lipocalines (Pervaiz et Brew, 1987), capables de lier de petites molécules (Flower, 1996), de ce fait, elle peut lier des composés aromatiques (Pelletier et al., 1998), de pigments (Åkerstrom et al., 2000), des rétinoïdes (Wang et al., 1997a), de la vitamine D (Wang et al., 1997b), et du cholestérol (Kontopidis et al., 2004; Flower et al., 2000). Son rôle pourrait être de transporter des molécules pour les protéger contre l'acidité de l'estomac, vers l'environnement basique de l'intestin (Wu et al., 1999).

I.3.2.3. La α -lactalbumine

La α -lactalbumine, la plus importante après la β -lg (Alomirah et Alli, 2004 ; Heeboll-Nielsen et al., 2004), c'est une métalloprotéine globulaire et monomérique (Hochwallner et al., 2010 ; Ye et al., 2000). La structure tridimensionnelle se compose de deux domaines, un grand hélicoïdal, et un petit domaine composé d'une série de boucles et de trois courts feuilletts β antiparallèles, et une courte hélice (Chrysina et al., 2000). La boucle qui connecte les deux domaines porte un site de

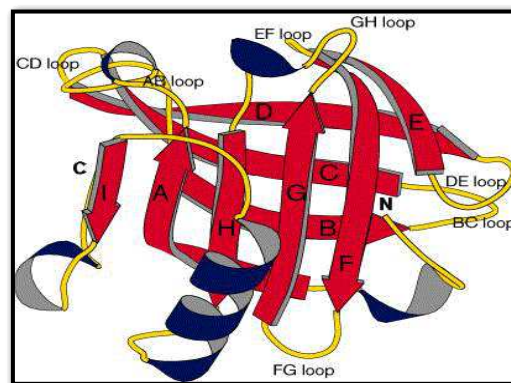


Figure 02: Structure tridimensionnelles d'un monomère de β -lactoglobuline d'après (Brownlow et al., 1997)

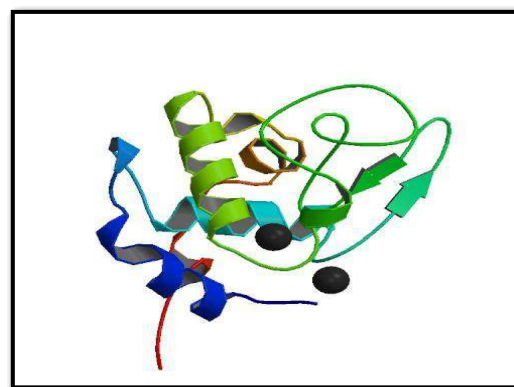


Figure 03: Structure tridimensionnelles de la α -lactalbumine d'après (Hochwallner et al., 2010)

fixation du calcium, cette liaison avec quatre ponts disulfures intramoléculaires stabilisent la structure spatiale ((Permyakov et Berliner, 2000 ; Cayot et Lorient, 1998).

La α -la possède une fonction bien définie dans la régulation enzymatique de la synthèse du lactose (Farrell et al., 2004), en interagissant avec la β (1,4) galactosyl transférase pour former le complexe lactose syntase (Wal, 2011). Elle présente 50% d'homologie avec le lysozyme (Ting et Jermigan, 2002), et possède une activité de lyse des parois bactérienne, certaines formes de l' α -la peut induire l'apoptose dans les cellules tumorales (Permyakov et Berliner, 2000).

I.3.2.4. L'albumine sérique

C'est une protéine d'origine sanguine qui passe dans le lait par diffusion passive (Lemieux et al., 2009 ; Farrell et al., 2004). L'AS représente une longue chaîne peptidique avec 582 résidus d'aa (Farrell et al., 2004), elle est caractérisée par un haut niveau d'organisation (Su et al., 2008), les données cristallographiques ont montré que sa structure est constituée de trois domaines stabilisés par un réseau de 17 ponts disulfure intramoléculaires, avec un groupement thiol libre (Moriyama et al., 2008). L'AS est responsable du maintien du pH sanguin (Mehalebi, 2008 ; Carter et Ho, 1994 ; Kinsella, 1984).

I.3.2.5. La lactoferrine

La lactoferrine est sécrétée par la glande mammaire des mammifères dont la concentration dans le lait varie selon l'espèce (Farr et al., 2002 ; Sanchez et al., 1988), sa concentration dans le lait bovin varie considérablement au cours du cycle de lactation entre 0.02 et 0.4 g.l⁻¹ (Palmano et Elgaar, 2002 ; Riechel et al., 1998 ; Hahn et al., 1998).

La LF est une glycoprotéine formée d'une seule chaîne polypeptidique (Ye et al., 2000), elle a une structure formée de deux lobes reliés par une courte chaîne peptidique (Moore et al., 1997 ; Kurokawa et al., 1995 ; Bailey et al., 1988). Cette structure est stabilisée par 17 ponts disulfures intramoléculaires (Baker et Baker, 2004 ; Pierce et al., 1991). Son pI se situe entre 8.4 et 9 ce qui lui confère une charge positive dans le lait (Karthikeyan et al., 2000).

La LF est considérée comme une transferrine, capable de lier deux ions Fe³⁺ de façon réversible. Elle possède une multitude de propriétés à la fois nutritionnelles (acides aminés essentiels) (Troost et al., 2001), fonctionnelles (antimicrobienne (Wakabayashi et al., 2003), antivirale (Shin et al., 2005 ; Marchetti et al., 2004 ; Van der Strate et al., 2001), et antioxydante (Nielsen et al., 2004 ; Satue-Gracia et al., 2000)).

I.3.2.6. Les immunoglobulines

Ce sont des anticorps amenés activement par des transporteurs membranaires spécifiques aux glandes mammaires, en faibles quantités (**Hahn et al., 1998**). Ces Ig sont importantes et servent en effet à compléter le système immunitaire des jeunes mammifères (**Lönnerdal, 1985**), et améliorer la santé digestive chez le consommateur (**Smithers, 2008**).

I.3.3. La résistance à la digestion

La résistance à la digestion des protéines du lait est démontrée par plusieurs études. Cette résistance est mis en évidence par le principe de la digestion in vitro qui consiste à utiliser des solutions artificielles homologues au suc gastrique et au liquide intestinal (**Gbassi, 2010 ; Mandalari et al., 2009**).

Les protéines du lactosérum, en particulier la β -la et la α -la sont capables d'être stables dans les conditions gastriques, étant résistant à la pepsine gastrique (**Dupont et al., 2009 ; Li et al., 2004 ; Fu et al., 2002**). Mais elles sont hydrolysées dans les conditions intestinales progressivement (**Li et al., 2004 ; Uhrinova et al., 2000**).

Les caséines coagulent sous l'action des enzymes de l'estomac et puis sont libérées vers l'intestin, elles sont donc considérées comme des protéines lentes (**Boirie, 2004**).

II.1. Définition des propriétés fonctionnelles

Les propriétés fonctionnelles sont définies comme l'ensemble des caractéristiques physico-chimiques affectant le comportement d'un ingrédient dans une formulation durant les transformations technologiques (Kilara, 1984). La connaissance des propriétés d'un ingrédient permet d'améliorer les procédés de fabrication, et donne accès à son utilisation. La fonctionnalité des protéines est le résultat d'interactions moléculaires de ces dernières avec leur environnement (autres molécules, pH, température...) (Louisot, 1997).

Pour mieux les comprendre, il faut expliquer d'abord les interactions et les liaisons misent en jeux.

II.2. Interactions protéines-protéines

Les interactions rencontrées dans les assemblages protéiques peuvent être différentes par leur nature, leur énergie, leur spécificité et les conditions physico-chimiques du milieu (Stites, 1997). Les principales forces responsables des interactions protéines-protéines sont:

II.2.1. La complémentarité stérique: une complémentarité entre les surfaces interfaciales est indiquée, Le degré de complémentarité dépend du type d'interaction des protéines (Jones et Thomton, 1996).

II.2.2. Les liaisons hydrogènes: qui s'établissent des interactions entre un atome électronégatif et un atome d'hydrogène (Xu et al., 1997), ce sont les ponts qui régissent les interactions des protéines avec l'eau et qui influencent leur solubilité. Ils ont une énergie potentielle entre 10 et 40 kJ.mol⁻¹ (Archakov et Ivanov, 1999).

II.2.3. Les interactions électrostatiques: qui s'établissent entre les acides aminés anioniques et les acides aminés cationiques, ce type de liaisons est très dépendant du pH et peuvent être répulsives ou attractives selon le signe de la charge (Drozdov-Tikhomirov et al., 2001). Ces liens ont une énergie potentielle de 25 à 50 kJ.mol⁻¹ (Archakov et Ivanov, 1999).

II.2.4. Les interactions hydrophobes: qui s'établissent entre les acides aminés branchés et aromatiques des protéines et les graisses. Elles sont responsables des propriétés émulsifiantes et moussantes (Selmane, 2010 ; Tsai et al., 1997).

II.2.5. Les liaisons covalentes: représentées par les ponts disulfures résultants de l'oxydation des groupements thiols de deux résidus de cystéines, ces ponts assurent une certaine rigidité à la matrice protéique (Visschers et Jongh, 2005).

II.3. Propriétés technofonctionnelles des protéines laitières

II.3.1. Propriétés d'hydratation

Dues aux interactions protéine-eau : absorption, rétention d'eau, solubilité, viscosité ...

II.3.1.1. La solubilité: Aussi bien que la capacité d'hydratation dépendent surtout du pH; minimales au pI (**Boland, 2002 ; Cheftel et al., 1985**).

II.3.1.2. La viscosité: Suit les mêmes évolutions (minimale au pI) en raison de la prédominance d'interactions électrostatiques (attractives au pI et répulsives aux pH acide ou alcalin) (**Fonkwe et Singh, 1996**).

II.3.2. Propriétés de texturation

Dues aux interactions protéine-protéine : précipitation, coagulation, gélification.

II.3.2.1. Coagulation enzymatique: A la suite de l'action de la chymosine sur la micelle de caséine, il se forme un réseau de micelles associées par des interactions hydrophobes. Il s'en suit une séparation de phase appelée synérèse, au cours de laquelle le lactosérum exsude (**Ikeda, 2003 ; Relkin, 1998 ; Cheftel et al., 1985**). Ce gel se forme à pH 6-6,5 et nécessite la présence de Ca^{2+} . Le temps de formation et la texture des gels dépendent de la température, du pH initial (**Bryant et McClements, 2000 ; Hongprabhas et al., 1999 ; Clark, 1998**).

II.3.2.2. La gélification: Le gel formé par les micelles de caséines se produit lors d'un abaissement lent et progressif du pH à partir de pH 5,5, les micelles se fusionnent par interactions hydrophobes; la perte de charges de surface réduit les répulsions électrostatiques entre les micelles (**Britten et Giroux, 2001**).

Le gel obtenu par les protéines sériques nécessite un traitement thermique (**Bryant et Mc Clements, 1998 ; Cayot et Lorient, 1997**). Si la concentration est suffisante (5% minimum), le chauffage facilite l'échange intermoléculaire de ponts disulfure (**Fox, 2003; Euston et Hirst, 1999 ; Cheftel et al., 1985**).

II.3.3. Propriétés d'interface

S'expliquent par des interactions protéine-molécule peu polaire ou protéine-molécule gazeuse: propriétés émulsifiantes et moussantes. Ces propriétés sont très fortement influencées par l'état de dénaturation, le pH, les sels présents et les traitements servant à la préparation des ingrédients (**Cheftel et al., 1985**).

Les interfaces eau/huile des émulsions ou eau/gaz des mousses sont stabilisées par des molécules amphipolaires tel que les protéines. La formation de ces systèmes dispersés est favorisée par l'adsorption de protéines, qui se comportent comme de véritables agents tensioactifs (**Bonnet, 2008 ; Dickinson, 2003**).

II.3.3.1. Propriétés émulsifiantes

Les protéines sont d'excellentes émulsifiantes pour trois raisons: abaissement de la tension interfaciale eau/huile, formation d'un film rigide, stabilisation électrostatique, stérique et osmotique (Thakur et al., 2008). La formation d'un film épais n'est possible qu'avec des protéines globulaires telles que la β -la ; la stabilisation d'une émulsion est facilitée par des pH extrêmes (Dutta et al., 2004 ; Ettelaie et al., 2003).

II.3.3.2. Propriétés moussantes

Elles impliquent une structure protéique compacte soluble assez concentrée (Regab et al., 2004 ; Sagis et al., 2001), pour cette raison, les caséines forment des mousses fines, légères, peu stables. Au contraire, les protéines sériques forment des mousses fermes, compactes (principalement la β -lg) et très stables (Gonzalez et al., 2004).

Tableau 03: Propriétés fonctionnelles des caséines et des protéines du lactosérum d'après (Bocquet et al., 2003 ; Louisot, 1997).

Propriétés	Caséines	Protéines lactosériques
Hydratation	Rétention d'eau élevée avec formation de colle à forte concentration. Minimum à pHi	Rétention d'eau s'accroissant avec la dénaturation
Solubilité	Insolubles à pH 4,6	Très solubles à tous les pH Insoluble à pH 5
Viscosité	Solutions très visqueuses à pH neutre et alcalin. Viscosité minimale au pHi 4,6	Solutions peu visqueuses sauf si thermodénaturées
Gélification	Pas de gélification thermique sauf en présence de Ca^{2+} ou de polysides. Gélification de micelle par la chymosine	Thermogélification à partir de 70°C; influence de pH et des sels
Propriétés émulsifiantes	Excellentes propriétés émulsifiantes surtout à pH neutre et alcalin	Bonnes propriétés émulsifiantes sauf à pH 4 et 5 si thermodénaturation
Propriétés moussantes	Bon foisonnement mais faible stabilité des mousses $\kappa > \beta > \alpha_s1$	Bon foisonnement et excellente stabilité des mousses β -lg > α -la

II.4. Exploitation biotechnologique des protéines du lait

Dans l'industrie moderne d'assemblage, et plus particulièrement au cours des opérations de formulation, une bonne connaissance des propriétés techno-fonctionnelles des protéines laitières permet de maîtriser leur utilisation dans la confection de nombreux produits (Salvatore et al., 2011). L'apparition de nouvelles techniques industrielles de fractionnement et de purification doit être également un facteur favorable pour l'utilisation de protéines laitières dans les industries cosmétiques et pharmaceutiques (Gaucheron et Tanguy, 2009).

Les protéines laitières peuvent avoir des fonctions nutritionnelles et thérapeutiques, sous forme d'hydrolysats de concentrés de protéines de lait, ces préparations servent d'apport protéique pour les sujets dénutris ou atteints d'insuffisance digestive (Smithers, 2008). En diététique infantile, sous forme hydrolysée, ces protéines constituent un apport azoté adapté à l'alimentation des nourrissons (Fredot, 2005). Enfin, elles ont d'importantes potentialités en cosmétique et hygiène bucco-dentaire (propriétés hydratantes, bactériostatiques), en thérapeutique (propriétés antibactériennes des immunoglobulines et propriétés régulatrices de la lactoferrine) et en pharmaceutique (encapsulation, nanoparticules) (Gbassi, 2010). En revanche, les propriétés non alimentaires et non thérapeutiques sont devenues très peu utilisées (bioplastiques, papeterie, colles...) (Jaujou et Steude, 2011).

Tableau 04: Quelques exemples d'utilisation technologiques des protéines du lait d'après (Jaujou et Steude, 2011 ; Gbassi, 2010 ; Cayot et Lorient, 1997 ; Lorient et al., 1991).

Secteur	Produits	Propriétés fonctionnelles
Alimentaire	Yaourt, fromage, mousses...	Gélifiante, coagulante, moussante...
Cosmétique	Dermatologie (soulagement de la peau sensible, irritée et sèche). Hygiène buccodentaire (gels)	Gélifiante et émulsifiante. Hydratante et bactériostatique.
Médicale	Produits régulateurs du sommeil. Contrôle de la tension artérielle.	Peptides d'hydrolyse des caséines. Propriétés régulatrices des protéines du lactosérum (lactoferrine).
Pharmaceutique	Encapsulation des probiotiques. Nanoparticules ou vecteurs. Excipients gélifiants pour les systèmes matriciels.	Gélifiante, émulsifiante, agrégation, interactions protéines-polysaccharides.
Industries des biomatériaux	Bioplastiques (emballages), papeterie, colles, gommes.	Gélifiante, émulsifiante, hydratantes.

II.5. Traitement des protéines laitières par les procédés de séparation

Du fait de l'intérêt considérable porté aux protéines laitières, les procédés de fractionnement des protéines ont été largement étudiés depuis une quarantaine d'années.

II.5.1. Précipitation fractionnée

Cette technique exploite, dans des conditions physico-chimiques données, une différence de solubilité entre les protéines pour leur séparation (**Tolkach et al., 2005**). A titre d'exemple, le chauffage modéré de lactosérum à un pH voisin de 3,5 permet de déstabiliser et de précipiter l' α -la en libérant le calcium fixé sur la protéine, tandis que la β -lg reste soluble (**Bramaud et al., 1997**). La précipitation fractionnée se caractérise par un bon rendement et une forte pureté de la protéine cible mais elle ne permet que dans de rares cas de valoriser simultanément plusieurs protéines (**Gésan-Guizio et al., 2011**).

II.5.2. Procédés chromatographiques

Parmi les nombreux procédés chromatographiques qui existent (exclusion de taille, échange d'ions, phase inverse, affinité), celle d'échange d'ions est de loin la plus utilisée à l'échelle industrielle (**Noppe et al., 1999**). Ce procédé opère par adsorption spécifique des protéines sur une résine possédant un potentiel d'échange de cations ou d'anions.

Dans le cas de l'adsorption sélective (**Gésan-Guizio et al., 2011**), seule la protéine d'intérêt est retenue sur la résine lors de la phase de fixation. Après lavage de la colonne, sa récupération est possible grâce à l'utilisation d'un solvant adéquat. Pour les procédés d'élution sélective, l'ensemble des protéines est fixé sur la résine (**Etzet, 1999**). Des éluions successives avec des conditions physico-chimiques définies, permettent alors de décrocher séparément les différentes protéines d'intérêt. Les techniques chromatographiques possèdent l'avantage d'aboutir à des fractions protéiques intégrales et fonctionnelles de grande pureté. Néanmoins, leur coût est très élevé (**Doultani et al., 2004**).

II.5.3. Procédés membranaires

Sont largement utilisées, permettent de concentrer ou d'extraire sélectivement des espèces dissoutes ou en suspension (**Muller et al., 2003 ; Maubois et Ollivier, 1998**).

La séparation s'effectue sous l'effet d'un gradient de pression au travers d'une membrane semi-perméable qui joue le rôle de tamis moléculaire, le liquide à filtrer est pompé d'une façon tangentielle du réservoir d'alimentation jusqu'à la membrane qui, sous l'effet de la pression, laisse s'échapper une partie du solvant et des solutés (perméat), et la fraction retenue

par la membrane (retentât) est recirculée vers le bac d'alimentation ou prélevée comme telle (**Bals et Kulozik, 2003**).

Les caractéristiques des membranes utilisées: diamètres des pores, gradient de pression transmembranaire, permettent une classification schématique de ces opérations, elles comprennent la microfiltration, l'ultrafiltration, la nanofiltration et l'osmose inverse (**Cayot et Lorient, 1998**), ses principales caractéristiques sont résumées dans le tableau 5. Les procédés membranaires permettant d'obtenir des produits intégraux et de meilleure qualité, avec un cout avantageux (**Lu et al., 2007 ; Fuda et al., 2004**). Cependant, le colmatage est le problème majeur lors de la manipulation des procédés à membranes car il cause un abaissement de flux de perméabilité et de sélectivité (**Baumy et al., 1990**).

Tableau 05: Principales caractéristiques des différents procédés de séparation à membranes utilisées en technologie laitière d'après (**Alpha-Arzat, 2008 ; Esan-Guiziou, 2007 ; Aimar, 2006 ; Cayot et Lorient, 1998**).

Caractéristi-ques	Procédés			
	Microfiltration	Ultrafiltration	Nanofiltration	Osmose inverse
Pores	< 0,1µm	1 à 500 nm	0,1 à 1 nm	< 0,1nm
Pression	0,1 à 2 bar	2 à 10 bar	7 à 40 bar	30 à 80 bar
Perméat	Solvant, espèces dissoutes	Solvant, sels, lactose	Solvant, sels,	Solvant
Retentât	Bactéries, micelles Globules gras	protéines sériques	lactose	sels
Applications	débactérisation Fractionnement des globules gras	Concentration des protéines Préparation du préfromage liquide	Concentration des protéines du lactosérum Séparation des antibiotiques du lait	Concentration du lactosérum Concentration des sels du lait

III.1. Généralités sur la pharmacie galénique

La pharmacie galénique est l'art de formuler les médicaments. Elle va permettre de présenter le principe actif à des doses différentes et sous différentes formes galéniques (les formes d'administration du principe actif au patient) (**Smola, 2008**).

Le développement galénique consiste à choisir la voie d'administration, la forme galénique, les excipients, les procédés de fabrication, les matériaux de conditionnement et les conditions de conservation, en vue d'une réponse optimale aux besoins thérapeutiques en termes de vitesse, de durée d'action et de tolérance par le patient (**Viault, 2006**).

On entend par médicament, toute substance ou composition possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales. Autrement dit, il s'agit d'une préparation administrée à l'homme ou à l'animale afin de prévenir, diagnostiquer ou soigner une pathologie. Le médicament peut également corriger ou modifier le fonctionnement de l'organisme (**Viault, 2006 ; Pennaforte, 1999**).

Un médicament comprend une partie responsable de ses effets sur l'organisme, le principe actif (PA), et le plus souvent, une partie inactive faite d'un ou plusieurs excipients (**Dangoumau, 2006**). Afin que le PA ait une activité systémique, il faut qu'elle puisse quitter le support galénique, qu'elle migre et franchisse les barrières biologiques et soit enfin absorbée (**Boudendouna, 2010**). C'est ce qu'on appelle la mise à disposition du PA vis à vis de l'organisme. Cette mise à disposition correspond donc aux phases successives de libération, dissolution, transport et absorption (**Aiache et al., 2007 ; Moreton, 2006**).

On considère deux sortes de principes actifs: les PA insolubles qui exercent un effet local dans une région du tractus gastro-intestinal (TGI) et les PA solubles qui exercent un effet systémique suite à leur dissolution et à leur absorption subséquente dans une des régions du TGI (**Millan et al., 1998 ; Caraballo et al., 1996**) et finalement sa dose déterminant l'usage et la quantité d'un diluant (**Chowhan et Chi, 1986**). La connaissance des propriétés physico-chimiques du principe actif constitue l'étude de préformulation, dont le but est de déterminer les propriétés physicochimiques du PA seul et lorsqu'il est mélangé avec les autres excipients de la forme finale (**Dangoumau, 2006**).

L'administration des médicaments pourrait être par voie orale, nasale, rectale, sublinguale, vaginale, intraveineuse, intraartérielle, intramusculaire, sous-cutanée, transdermique, ophtalmique, etc. Cependant, l'administration par voie orale des formes galéniques solides, particulièrement des comprimés et des gélules, reste la plus fréquemment utilisée (**Dangoumau, 2006**).

III.2. Les comprimés

Les comprimés constituent une forme galénique très populaire. Cette domination s'explique par les avantages proposés aussi bien aux industriels qu'aux malades. En effet, une manipulation simple, un prix abordable, une charge précise en substance active et une plus grande stabilité microbiologique que les formes liquides (**Jérôme Ribet, 2003**). Ils sont obtenus par agglomération sous pression de principes actifs et excipients. On administre des doses unitaires allant du centigramme au gramme (**Dangoumau, 2006**).

III.2.1. Classification des comprimés

Les comprimés sont classés selon leur forme, ils sont habituellement de forme cylindrique et aplatie, parfois de baguette ou de bâtonnet (**Zhang et al., 2004**) et également, selon le mode de libération, on trouve des comprimés à libération immédiate, à libération retardée, se sont principalement des formes gastrorésistantes, pelliculées ou à délitement entérique qui sont destinées à éviter la mise à disposition de principe actif au niveau de l'estomac (**Chourasia et Jain, 2003**). Il existe aussi des formes à libération prolongée, elles libèrent d'abord une dose initiale, puis la libération est progressive en fonction du temps (**Lahnin, 2002**).

III.2.2. Les méthodes de compression

Il existe différents processus pour formuler une substance active sous forme d'un comprimé. Ces processus nécessitent généralement un simple mélange, une granulation (sèche, humide) ou un séchage (atomisation, lyophilisation) et aboutissent à une formulation finale (**Zhang et al., 2004**).

La compression directe permet de simplifier le processus de fabrication des comprimés, en effet, elle nécessite des opérations moins nombreuses que les méthodes par granulation (figure 04) et met également en œuvre moins d'excipients (**Lewis et Simpkin, 1994**).

Vu que les propriétés physiques et technologiques des excipients sont souvent insuffisantes pour pallier les problèmes technologiques posés par les principes actifs, la formulation des comprimés fait souvent intervenir une étape de granulation par voie sèche ou par voie humide dans le but d'améliorer l'écoulement, la comprimabilité et la cohésion du mélange de poudre (**Ormüs, 1994 ; Kristensen et Schaefer, 1987**).

La granulation par voie humide est la plus courante, elle comporte plusieurs phases: humidification par un liquide de mouillage, granulation au moyen d'un granulateur, séchage et broyage-tamissage (**Le Hir, 2006**).

La granulation par voie sèche est utilisée lorsque le PA ne supporte ni l'humidité ni le séchage, ou lorsque il est trop soluble dans les liquide de mouillage. Elle comporte deux phases: compression et broyage-tamassage (**Le Hir, 2006**).

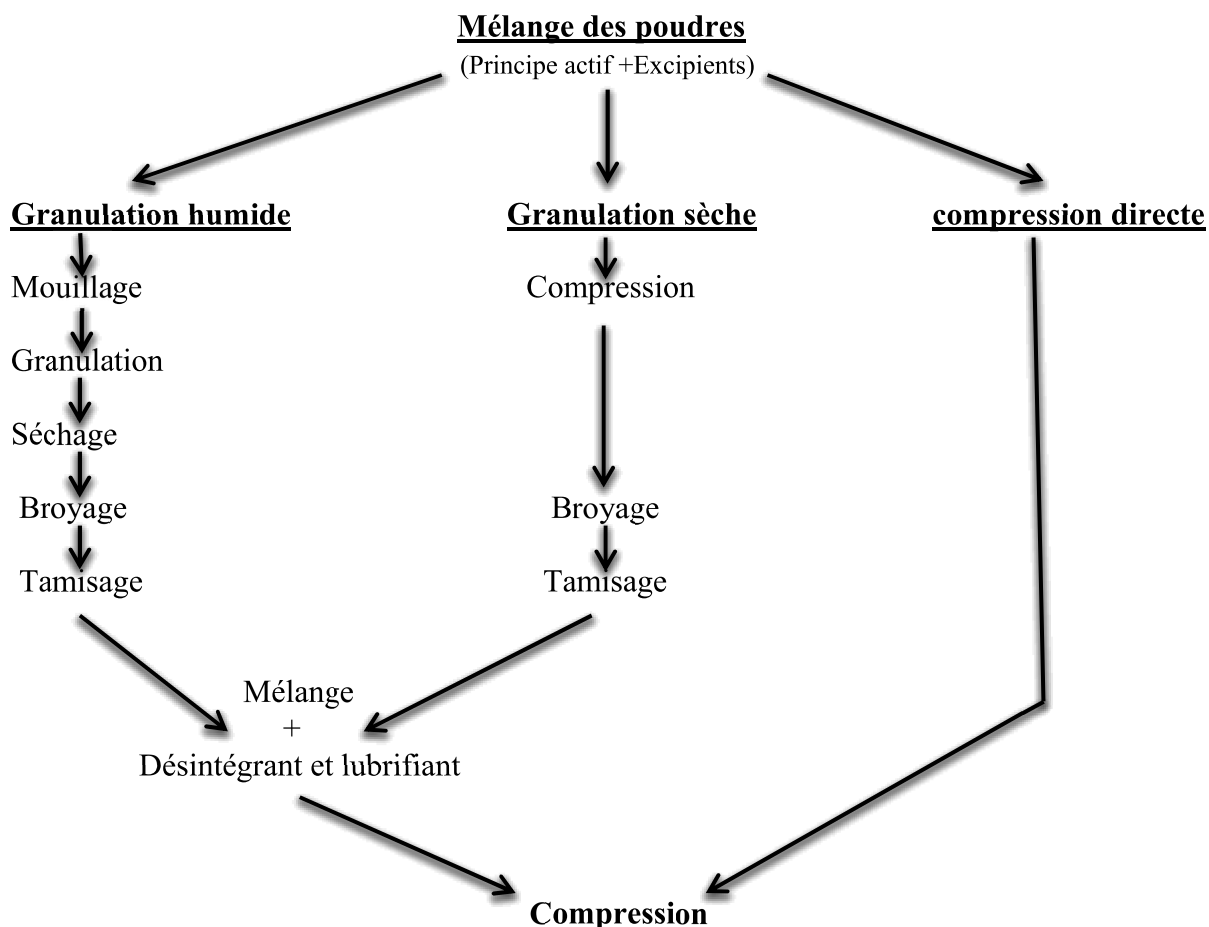


Figure 04: Représentation des différentes voies de préparation des comprimés d'après (Boudendouna, 2010)

III.3. Les excipients

L'IPEC (International Pharmaceuticals Excipients Council) définit l'excipient comme une substance pharmaceutique inactive, évaluée pour une utilisation en toute sécurité, ajoutée volontairement et incluse dans une forme galénique pour aider l'administration du principe actif (**Breitkreutz et Boos, 2007**).

Un excipient, appelé également adjuvant, correspond soit à une entité chimique, ou à un mélange plus ou moins complexe d'origine synthétique ou naturelle (**Davies, 2001**).

Chaque excipient est défini d'une part, par des caractères physicochimiques (solubilité, pH, viscosité...); et d'autre part, par des caractères technologiques (effet sur dureté, friabilité des comprimés...) (**Baldrick, 2000**).

Tableau 06: Comparaison entre excipients et principes actifs pharmaceutiques d'après (Rafidison, 2008).

Principes actifs	Excipients
Valeur élevée, faibles volumes	Valeur faible, Volumes importants
Sources limitées	Sources multiples
Programmes de fabrication dédiés à la pharmacie	Usages multiples hors pharmacie (alimentaire, cosmétique...).
Plus réglementés	Moins réglementés

III.3.1. Fonctions des excipients

Les excipients sont utilisés dans les formulations pharmaceutiques dans le but d'assurer plusieurs fonctions, parmi lesquelles:

- ✓ Faciliter l'administration des PA (donner lieu à une forme pharmaceutique : gélule, suppositoire, gel, gouttes, liquide, en rapport avec le mode d'administration).
- ✓ Moduler la dissolution et la biodisponibilité de PA et cibler sa libération (**Nachaegari et Bansal 2004**).
- ✓ Assurer la stabilisation du PA et par conséquent la conservation jusqu'à la limite d'utilisation fixée (**Pifferi et Restani, 2003**).

Ces différents rôles seront précisés pour chaque catégorie d'excipients et à propos des formes pharmaceutiques (**Nachaegari et Bansal 2004**).

III.3.2. Caractéristiques d'un excipient idéal

Un excipient idéal doit présenter une fluidité élevée permettant l'écoulement facile des poudres dans les comprimeuses. Ces liaisons interparticulaires ne doivent pas affecter la biodisponibilité du médicament (**Airaksinen, 2005a**). Il doit être peu coûteux (**Ribet, 2003**).

Une seule propriété est commune à tous les excipients, l'inertie: vis-à-vis de l'organisme, du PA et des matériaux de conditionnement (**Airaksinen, 2005b**). Ainsi l'excipient ne doit pas conduire à une quelconque toxicité (**Davies 2001**). En fait, un certain nombre d'excipients sont réputés à effet notoire dû souvent à des phénomènes allergiques ou à des intolérances individuelles (insuffisance enzymatique par exemple) (**Smola, 2008**).

III.3.3. Classification des excipients

Les excipients sont classés en plusieurs catégories apportant chacune au PA les qualités qui lui manquent (**Chaudhari et Pand Patil, 2012**). Ils sont généralement classés selon leurs fonctions principales, mais également selon leur origine en excipients d'origine

animale (lactose, gélatine), végétale (cellulose, gomme d'acacia), minérale (phosphate de calcium, talc), et synthétique (acide borique, polysorbates) (Pifferi et Restani, 2003).

III.3.4. Excipients utilisés dans les comprimés

Les principaux excipients utilisés dans les formes posologiques solides, dont les comprimés, sont classés selon leur fonction en :

III.3.4.1. Diluants ou agents de remplissage: ce sont les excipients majeurs d'une formulation pharmaceutique, jouent un rôle dans l'ajustement de la masse du médicament, en permettant la dispersion des constituants du médicament dans un volume suffisant quand le PA est de faible dose (Cartilier et Moës, 1987). Les diluants les plus utilisés sont le lactose en premier (Wirth et al., 1998), des polyols (mannitol), des polysaccharides (cellulose microcristalline) (Jivraj et al., 2000 ; Peris-Tortajada, 2000 ; Sturgeon, 2000), et des minéraux (le monohydrogénophosphate de calcium déshydraté) (Bryan et McCallister, 1992).

III.3.4.2. Liants ou agrégants: sont ajoutés dans la formulation pour leurs propriétés cohésives (Dangoumau, 2006 ; Peck et al., 1989). Ce sont des polymères hydrophiles naturels ou synthétiques utilisés pour améliorer l'apparence, la dureté et la fiabilité des comprimés, sans influencer les propriétés de désagrégation du comprimé et la vitesse de dissolution du PA (Visavarungroj et Remon, 1992 ; Upadrashta et al., 1992). Ils sont susceptibles de renforcer ou favoriser les liaisons interparticulaires et permettent de diminuer la force de compression (DeMerlis et al., 2011). Parmi ces liants on distingue des dérivés cellulosiques et de certains polymères (polyéthylène glycol) (Crowley et Martini, 1990).

III.3.4.3. Désintégrants: permettent la libération du PA dans l'organisme ou dans l'eau en détruisant la structure stable de la forme pharmaceutique par réaction chimique et/ou physique (Baldrick, 2000).

III.3.4.4. Les lubrifiants: permettent l'amélioration de la fluidité de la poudre et par conséquent le remplissage régulier de la chambre de compression (stéarate de magnésium, talc, dérivés de la silice...), ils permettent aussi la diminution de l'adhérence de la poudre au poinçon et à la matrice du machine de compression (Baldrick, 2000).

III.3.4.5. Colorants: substances colorées servant de témoin d'homogénéité d'un mélange de poudres ou à identifier le médicament fini (Dangoumau, 2006).

III.3.4.6. Édulcorants ou correctifs: modificateurs du goût permettant de rendre une préparation agréable ou de masquer le mauvais goût d'un PA (Chaudhari et Pand Patil, 2012).

III.3.4.7. Conservateurs: substances destinées à empêcher la dégradation chimique ou l'altération microbiologique d'un médicament (**Dangoumau, 2006 ; Johansson, 1984**).

III.3.4.8. Les polymères: formant une classe particulière d'excipients, qui sont principalement utilisés dans la préparation des formes à libération contrôlée du PA (**Chebli, 2000**).

Dans le but d'assurer la libération du PA et de maximiser sa dissolution, les formulations ne contiennent pas nécessairement tous les excipients précédents. En fait, en diminuant le nombre des adjuvants, on réduit le risque d'interférence avec la biodisponibilité du PA et la compatibilité des ingrédients de la formulation (**Rudnic et Kottle, 1996**).

Pourtant, la réussite d'une formulation dépend en grande partie de la compatibilité de chacun des excipients utilisés avec le PA à libérer (**Serajuddin et al., 1999 ; Scott, 1999 ; Rowe et Roberts, 1998**), dans certains cas, une incompatibilité excipient-PA est révélée (**Wirth et al., 1998 ; Healy et al., 1997**). Parfois une telle interaction excipient-PA est jugée favorable aux propriétés finales du médicament (**Cordoba-Borrego et al., 1999**).

III.4. Principaux facteurs affectant l'administration par voie orale

Après l'administration par voie orale d'une forme galénique solide, la substance active doit être libérée et absorbée pour avoir un effet thérapeutique. Ceci peut être affecté par plusieurs facteurs dont il faut tenir en compte lors de la formulation galénique (Tableau 7). Ils sont soit d'ordre physicochimiques dépendant de PA, ou physiologiques dépendant de l'état physiopathologie ou nutritionnelle du sujet (**Kendall et Basit, 2006 ; Nugent et al., 2001**), et ainsi peuvent être d'ordre galénique dépendant des excipients employés (**Beesh, 2010**).

Tableau 07: Facteurs influençant l'absorption gastro-intestinale d'après (**Deferme et al., 2008 ; Griffin et Driscoll, 2008 ; Lee et Mukherjee, 2007 ; Kinget et al., 1998**).

Facteurs liés aux propriétés du principe actif	Facteurs liés à la physiologie du TGI	Facteurs liés à la forme galénique
Solubilité pH et PKa Log P (coefficient de partage octanol/eau) Interactions ioniques Taille des particules Capacité à former des liaisons hydrogènes Forme cristalline	Vitesse de vidange gastrique Motilité du TGI pH de chaque compartiment Surface d'absorption Métabolisme intestinal Mécanismes de transport Enzymes appliquées dans la digestion Débit sanguin Pathologie du TGI	Type de formulation galénique Effets des excipients sur la vitesse de dissolution et de désintégration Effets biologiques des excipients Mode de libération Technique de fabrication

III.4.1. Excipients polymères à libération ciblée du principe actif

Les excipients sont souvent reconnus responsables de la dégradation et la libération du médicament. Plusieurs travaux ont montré l'importance du choix des excipients pour une formulation réussie et l'intérêt de les considérer comme des agents stabilisateurs du médicament (Crowley, 1999; Selzer et Krenter, 1999; Brandi et al., 1999).

La recherche de nouveaux systèmes pour la libération ciblée de médicament dans le tractus gastrointestinale constitue un aspect relativement récent et particulier dans le développement des sciences biopharmaceutiques (Assaad et al., 2011 ; Assaad et Mateescu, 2010 ; Lemieux et al., 2009 ; Brouillet et al., 2008 ; Calinescu et al., 2007 ; Rudnic et Kottle, 1996). Ces systèmes doivent bien traiter avec les paramètres de chaque compartiment du tractus gastrointestinale (résistance à la dégradation ou à la perméabilité jusqu'au site de libération), le tableau 08 résume ces principaux paramètres.

Tableau 08: Principaux paramètres physiologiques et caractéristiques des fluides du tractus gastrointestinale influençant la libération du principe actif d'après (McConnell et al., 2008 ; Rubinstein, 2007 ; Kendall et Basit, 2006 ; Vandamme, 2002 ; Hörter et Dressman, 1997).

		Estomac	Intestin grêle			Gros intestin	
			Duodénum	jéjunum	ilion	CD	CP
Volume de fluide (ml)	Après repas	118±82	212±110			187	
	Nourriture	/	54±41			11±26	
	jeune	45±18	105±72			13±12	
Sécrétion acide (mEq /ml)	Basal	1-5	/			/	
	Maximal	6-40	/			/	
pH	jeune	1-2,5	6,5	6,6±0,5	7,5±0,5	6,5±0,6	7±0,7
	Après repas	04	5,4	5,6±0,4	7,3	/	
Bicarbonate (mM)		/	6,7	6	40	/	30
Calcium (mM)		0,6±0,2	/	0,5±0,3	/	/	21±5,2
F. ionique (mM)		0,1±0,025	/	0,13±0,01	/	/	/
Durée de transit (h)		1-5	/	1-2	2-3	15-48	/

CD : colon distale ; CP : colon proximale

III.4.1.1. Systèmes basés sur les variations de pH

L'utilisation des excipients polymères dont la solubilité est pH dépendante est basée sur les différences de pH qui existent le long du tractus gastrointestinal (TGI). Le pH augmente progressivement de la sortie de l'estomac vers le colon. Ces polymères sont insolubles et imperméables au milieu acide de l'estomac, par contre, ils deviennent solubles par l'augmentation de pH (**Siepmann et al., 2008**). Ces polymères sont principalement employés pour assurer la libération du PA au niveau du l'intestin grêle (IG) (**Basit et Bloor, 2003 ; Watts et Illum, 1997**).

De nombreuses formes galéniques sont actuellement à l'étude, à titre d'exemple, les systèmes enrobés ou les systèmes matriciels à base d'excipients polymères sensibles au pH (**Boudendouna, 2010 ; Aditya et Stephen, 2006**).

L'enrobage représente l'approche technique la plus simple pour une formulation pharmaceutique à délivrance spécifique au niveau du l'IG (**Akhagari et al., 2005**). Il offre également un avantage significatif en termes de cout et de facilité de fabrication ; plusieurs formes (comprimés, gélules, granules) peuvent être pelliculées avec une ou plusieurs couches en utilisant un ou plusieurs polymères entériques (**Aimone et al., 2009 ; Mastiholimath et al., 2007 ; Khan et al., 1999**), soit un polymère entérique avec un autre pH dépendant (**Singh, 2007 ; Yang et al., 2003 ; Gupta et al., 2001 ; Rudolph et al., 2001**).

III.4.1.2. Systèmes basés sur la durée du transit

L'utilisation des excipients polymères qui se dégradent après un intervalle de temps déterminé permettra de réaliser une libération spécifique dans l'IG. Toutefois, cette libération peut être perturbée par certains facteurs physiologiques comme la durée de vidange gastrique (très variable est influençable par la taille et la densité de la forme pharmaceutique administrée), ou l'ingestion des repas (**McConnell et al., 2009**). Ces effets de variation de la durée de vidange gastrique peuvent être minimisés en protégeant le PA avec un enrobage entérique adéquat (**Mastiholimath et al., 2007 ; Cheng et al., 2004**).

III.4.1.3. Systèmes basés sur la bioadhésion

La bioadhésion est définie comme étant un phénomène interfacial entre le polymère bioadhésif et le mucus qui recouvre les tissus naturels. La bioadhésion permet d'immobiliser une forme galénique dans un site particulier et constitue ainsi une alternative récente au prolongement du temps de résidence dans une partie donnée du TGI (**Aiache et al., 2007**).

Dans ce type de formulation, les principaux polymères utilisés sont des polymères cellulosiques, acryliques (réticulés ou non) ou naturels (gommes, protéines de lait) (**Assaad, 2012**).

Conclusion

À la lumière de cette recherche relative au développement d'une forme galénique sèche à administration orale, à base des protéines laitières, nous avons obtenu les résultats suivants:

D'après les contrôles pharmacotechniques effectués sur le granulat résultant de la granulation par voie humide, et sur les comprimés fabriqués, les protéines du lait expriment une compatibilité avec les autres excipients proposés, la gomme arabique et le saccharose.

En effet, le granulat présente une granulométrie uniforme, un bon pouvoir d'écoulement et un volume apparent conforme.

Les comprimés obtenus répondent aux exigences de la **Pharmacopée Européenne (2005)**, ils présentent de bonnes caractéristiques macroscopiques, une uniformité de masse et une bonne friabilité.

En vue des résultats obtenus lors du test de désagrégation, il est évident que le comprimé développé représente une matrice résistante à la désagrégation à (pH=1,2) correspondant au pH gastrique. Cette résistance est traduite par la formation d'un gel surfacial, grâce à des interactions hydrophobes et électrostatiques, entre les protéines totales du lait. Ce gel retarde la diffusion de solvant à l'intérieur de la matrice, et par conséquent, la désagrégation lente de cette dernière.

Après étude de la dissolution d'une substance modèle, par méthode spectrophotométrique, dans les milieux à (pH=1,2) et à (pH=6,8), il est constaté que la libération est pH dépendante, contrôlée par l'épaisseur du gel formé. En effet, la libération est très lente à pH acide ou le gel est très épais, et elle s'étale pendant un temps qui dépasse le temps de vidange gastrique. En revanche, elle est immédiate à pH alcalin, ou le gel est très fin, voir absent.

Ces résultats, supportent l'hypothèse émise que les protéines du lait peuvent être utilisées comme excipient à libération retardée, afin de protéger le principe actif contre l'acidité de l'estomac, ou au contraire protéger l'estomac contre les effets secondaires du principe actif.

En perspectives, il est souhaitable de compléter cette recherche, en étudiant le comportement de ces protéines in vivo.



Dédicaces

Je dédie ce travail

A mes chers parents

*A la perle de mon cœur, à mes chers parents qui ma donner un
magnifique modèle de labeur et la persévérance
J'espère que dieu les protèges et d'offrir la santé et une longue vie*

A

Mon frère;

Ma petite sœur ;

Mon frère Hichem qui nous a quittés

Et mon mari Bilal

A

A ma grande famille :

A

Mes chères amies

A

A Tous Mes enseignants

Amel

Je dédie ce travail

A mes chers parents

*Auxquels je dois tout, Pour tous leurs sacrifices, Pour leur patience
et générosité*

*Que Dieu, le tout puissant leur garde tous les deux, et leur accorde,
longue vie et bonne santé*

A mes chers frères et sœurs

A Tous Mes enseignants

Surtout A Mme Belouadeh Z, A Mr Guissouse M.

A

Mes chers amis

Imène



Introduction

L'amélioration de la thérapie médicamenteuse ne concerne pas seulement le développement de nouvelles entités chimiques, mais elle implique aussi une association convenable entre une substance active et un système de libération.

Dans ce sens, les caractéristiques physico-chimiques et les propriétés des excipients, ainsi que la formulation dans son ensemble contribuent à l'efficacité de la thérapie d'un médicament (**Girard et al., 2004; Weinbreck et al., 2003**).

De nos jours, un intérêt particulier est porté au contrôle de la vitesse et du site de libération des médicaments dans les différentes formes galéniques (**Soltani, 2011**). En effet, plusieurs études ont montré que certains principes actifs perdent leur action thérapeutique lors de l'exposition à l'acidité de l'estomac (**Singh et Kim, 2000**). L'enrobage représente l'approche la plus utilisée pour pallier à ce problème. Cependant, le coût élevé, la manipulation complexe et la nécessité d'expertises, constituent des inconvénients majeurs, spécialement pour les pays en développement.

L'utilisation d'un grand nombre d'excipients d'une nature chimique est couramment appliquée. En revanche, les effets secondaires de ces excipients présentent un problème de la santé humaine.

Dans ce sens, le recours à l'utilisation des polymères naturels incorporés directement dans le développement de différentes formes galéniques sèches, de façon à protéger le principe actif, devient très commun dans l'industrie pharmaceutique. Parmi ces polymères, on cite les protéines du lait.

Le lait, est une source unique pour les êtres humains de protéines de haute qualité, présentant des propriétés incomparables, tant sur le plan nutritionnel que sur le plan technofonctionnel, aussi bien à l'état natif qu'après traitements, chimique, physique ou enzymatique: absorption d'eau, solubilité, gélification et, émulsification (**Boubezari, 2010 ; Thakur et al., 2008 ; Firebaugh et Daubert, 2005**).

Les protéines du lait ont fait, ces vingt dernières années, l'objet de très nombreuses études (**Boudry et al., 2011 ; Cervenak and Kacs Kovics, 2009**). Grâce au développement extraordinaire de technologies de séparation adaptées à leur sensibilité physico-chimique. Elles sont, sans contestation, la composante « phare » que ce soit en termes de production, de séparation, de purification, et de valorisation dans tous les domaines actuels de la nutrition humaine et de la nutraceutique de demain (**Gaucheron et Tanguy, 2009**).

De nombreuses études in vitro, ont confirmé la grande stabilité de protéines lactières vis-à-vis de l'acidité et de l'hydrolyse gastrique (**Doucet et Foegeding, 2005 ; Gauthier et Pouliot, 2003 ; Foegeding et al., 2002**).

Les travaux de (**Dufour, 2004 ; Noiseux et al., 2002 ; Fu et al., 2002**) ont démontré la capacité de ces polymères à constituer des films surfacials en milieu acide, ce qui permet de protéger de nombreuses molécules.

Le but de ce travail consiste à développer et optimiser une forme galénique sèche, à administration orale, à base d'ingrédients laitiers.

L'hypothèse émise pour atteindre ce but, est que les protéines lactières peuvent constituer une alternative d'enrobage pour la fabrication de formes galéniques sèches et gastrorésistantes.

Pour cela notre étude englobe deux aspects:

Un aspect théorique basé principalement sur:

Les caractéristiques des protéines lactières, leurs propriétés technofonctionnelles et sur des notions de base du développement galénique.

Un aspect expérimentale consacré à:

La fabrication d'un comprimé à base de protéines lactières, contrôle pharmacotechnique des comprimés: étude de leur désagrégation et de la libération d'une substance modèle en fonction de pH.

Notant aussi que le travail se termine par une conclusion qui englobe les principaux résultats obtenus.

Liste des abréviations

α-la :	α - lactalbumine.
β-lg :	β -lactoglobuline.
aa :	Acides aminés.
Ca²⁺ :	Ion calcium.
CD :	Colon distale.
CP :	Colon proximale.
CPL :	Concentré de protéines laitières.
Cys :	Cystéine.
Da :	Dalton.
°C :	Degré Celsius.
d :	Densité.
E-g :	Eu-globulines.
EGF:	Epidermal Growth Factor.
Fe³⁺:	Fer ferrique.
g/l :	Gramme par litre.
g/mole :	Gramme par mole.
Hz:	Hertz.
h :	Heure.
H⁰ moy :	Hydrophobicité moyenne.
Ig :	Immunoglobulines.
IG :	Intestin grêle.
IGF-1 :	Insulin Growth Factor-1.
IPEC :	International Pharmaceuticals Excipients Council.
KDa :	Kilo Dalton.
KJ/mole :	Kilo Joule par mole.
KN :	Kilo Newton.
KW :	Kilo Watt.
LF :	Lactoferrine.
Log P :	Coefficient de partage octanol/eau.
LP :	Lactoperoxydase.
mEq/ml :	Milli équivalent par millilitre.

mg :	Milligramme.
min :	Minute.
ml:	Millilitre.
mM :	Milli mole.
MM:	Masse molaire.
MW :	Masse d'eau.
nm :	Nanomètre.
PA :	Principe actif.
P-g :	Pseudo-globulines.
pH :	Potentiel d'hydrogène.
pHi :	Potentiel d'hydrogène isoélectrique.
pI :	Point isoélectrique.
pKa :	- log constante d'acidité (Ka).
PM :	Poids moléculaire.
PP :	Protéose-peptones.
% :	Pour cent.
P :	Pression.
rpm :	Rotation par minute.
s :	Seconde.
SA :	Sérum albumine.
SH :	Groupement thiol libre.
TD :	Température de dénaturation.
TGF-β :	Transforming Growth Factor-β.
TGI :	Tractus gastro-intestinal.
UV:	Ultraviolet.

Liste des figures

Figure 01: Modèle de micelle de caséine avec sous-unités.	P 04
Figure 02: Structure tridimensionnelles d'un monomère de β -lactoglobuline.	P 08
Figure 03: Structure tridimensionnelles de la α -lactalbumine.	P 08
Figure 04: Représentation des différentes voies de préparation des comprimés.	P 19
Figure 05: compresseuse rotative.	P 25
Figure 06: Présentation du procédé de compression en matrice.	P 26
Figure 07: Sac de CPL 70%.	P 28
Figure 08: Minéralisateur (BÜCHI Digestion Unit K-424).	P 29
Figure 09: Distillateur (BÜCHI Distillation Unit K-350).	P 29
Figure 10: Poudre du CPL.	P 31
Figure 11: Tamis.	P 31
Figure 12: Mixeur DAEWOO.	P 31
Figure 13: Pilon et mortier.	P 31
Figure 14 : Gomme arabique (cristaux, poudre).	P 31
Figure 15: Arômes alimentaires colorées.	P 33
Figure 16: Photos des petits tas avant le séchage.	P 33
Figure 17: Sécheur (DEINOS).	P 34
Figure 18: Configuration de l'entonnoir normalisé.	P 35
Figure 19: dissolutest (PROLABO).	P 37
Figure 20: Poudre de curcumine.	P 39
Figure 21: Structure chimique de la curcumine.	P 39
Figure 22: Spectrophotomètre UV.	P 40
Figure 23: Poudre de l'acide citrique	P 41
Figure 24: Poudre de bicarbonate du sodium	P 41
Figure 25 : Organisation d'un poste de test organoleptique	P 43
Figure 26: Comprimé (A) CPL seule, (B) CPL + gomme arabique, (C) CPL + gomme arabique + saccharose.	P 45
Figure 27: Granulats obtenus.	P 46
Figure 28: Répartition granulométrique de granulats.	P 48
Figure 29: Comprimé à base de CPL seul.	P 49
Figure 30: Comprimés fabriqués.	P 49
Figure 31: Distribution des masses par rapport à la masse moyenne.	P 49

Figure 32: Distribution des masses par rapport à la masse moyenne de sécabilité.	P 49
Figure 33: Temps de désagrégation des différents comprimés en fonction de pH.	P 50
Figure 34: Figure 33: Apparence des comprimés en milieux à pH 1,2 (A) ; 6,8 (B) et 8 (C) après 01 minute.	P 51
Figure 35: Cinétique de libération à pH gastrique (1,2).	P 52
Figure 36: Cinétique de libération à pH intestinal (6,8).	P 53
Figure 37: Solution obtenue après 40 min à pH 1,2.	P 54
Figure 38: Solution obtenue après 15 min à pH 6,8.	P 54
Figure 39: Comprimé au cours de l'effervescence.	P 56
Figure 40: Solution obtenue après 57s.	P 56

Liste des tableaux

Tableau 01: Principales caractéristiques structurales et physicochimiques des caséines.	P 04
Tableau 02: Principales caractéristiques structurales et physicochimiques des protéines majeures du lactosérum.	P 07
Tableau 03: Propriétés fonctionnelles des caséines et des protéines du lactosérum.	P 13
Tableau 04: Quelques exemples d'utilisation technologiques des protéines du lait.	P 14
Tableau 05: Principales caractéristiques des différents procédés de séparation à membranes utilisées en technologie laitière.	P 17
Tableau 06: Comparaison entre excipients et principes actifs pharmaceutiques.	P 20
Tableau 07: Facteurs influençant l'absorption gastro-intestinale.	P 22
Tableau 08: Principaux paramètres physiologiques et caractéristiques des fluides du tractus gastrointestinal influençant la libération du principe actif.	P 23
Tableau 09: Principales caractéristiques de la comprimeuse utilisée.	P 25
Tableau 10: Les proportions d'excipients utilisés pour la mise en place des diagrammes binaire et tertiaires (5%).	P 32
Tableau 11: L'échelle d'aptitude à l'écoulement d'après La Pharmacopée Européenne (2005).	P 35
Tableau 12: Les écarts limites en fonction de la masse des comprimés d'après La Pharmacopée Européenne (2005).	P 37
Tableau 13: Les proportions d'excipients utilisés pour la mise en place des diagrammes binaires, tertiaires et quaternaires de la forme effervescente (5%).	P 42
Tableau 14: Les quantités d'excipients entrant dans la préparation du mélange de compression.	P 42
Tableau 15: Dosage des protéines.	P 44
Tableau 16: Résultats de comprimabilité.	P 44
Tableau 17: Principaux contrôles pharmacotechniques effectués sur les granulats.	P 46
Tableau 18: Les observations du contrôle visuel.	P 48
Tableau 19: Résultats des contrôles effectués sur la forme effervescente.	P 55

Tableau 20: Résultats du test organoleptique.

P 55

Les différents travaux réalisés, ont été menés au niveau de l'IPROB Laboratoire (unité pharmaceutique de production de compléments alimentaires de Bordj Bou Arréridj), dirigés par le docteur A. Akbache.

Dans le présent chapitre, le matériel utilisé ainsi que les méthodes employées au laboratoire sont développés. Ensuite, ils sont suivis par des contrôles de fiabilité.

IV.1. Matériel

IV.1.1. Comprimeuse rotative (accura 20-D4).

IV.1.1.1. Description

- Une trémie conique en inox d'alimentation poudre.
- Un sabot de répartition poudre.
- Une poste de compression poudre.
- 20 paires de pionçons (inférieurs et supérieurs).
- Montée sur palette en inox.
- Une poste d'évacuation des comprimés finis.
- Entraînement par moto-variateur.
- Carters de protection avec sécurité.
- Moteur puissant (compression brutale/rendement très élevé).



Figure 05: comprimeuse rotative

IV.1.1.2. Caractéristiques

Tableau 09: Principales caractéristiques de la comprimeuse utilisée.

Caractéristiques	accura 20-D4
Origine	Inde
Fabricant	accura
Nombre de poinçons	20
Numéro de type	D4
Comprimé par heure (min-max)	16800-50400
Pression maximale	10 KN
Puissance air comprimé (max)	4-6 bars
Profondeur de remplissage	20,5 mm
Rotation par minute (min-max)	17-42
Moteur électrique (max)	2,2 KW/ 1440 rpm/ 415 V/50 HZ
Dimensions approximatives	Longueur 1040/ 910 Largeur/ 2150 hauteur
Poids net approximatif	1100 Kg

IV.1.1.3. Principe de fonctionnement

C'est un principe nettement physique dont toutes les actions qui entrent en jeu sont des actions mécaniques. Les principales étapes du procédé de mise en forme par compression simple en matrice d'une compresseuse rotative peuvent être décrites comme c'est schématisé dans la figure 06. Il s'agit de quatre phases: remplissage de la matrice, compression ou charge, décharge ou retrait du poinçon puis éjection.

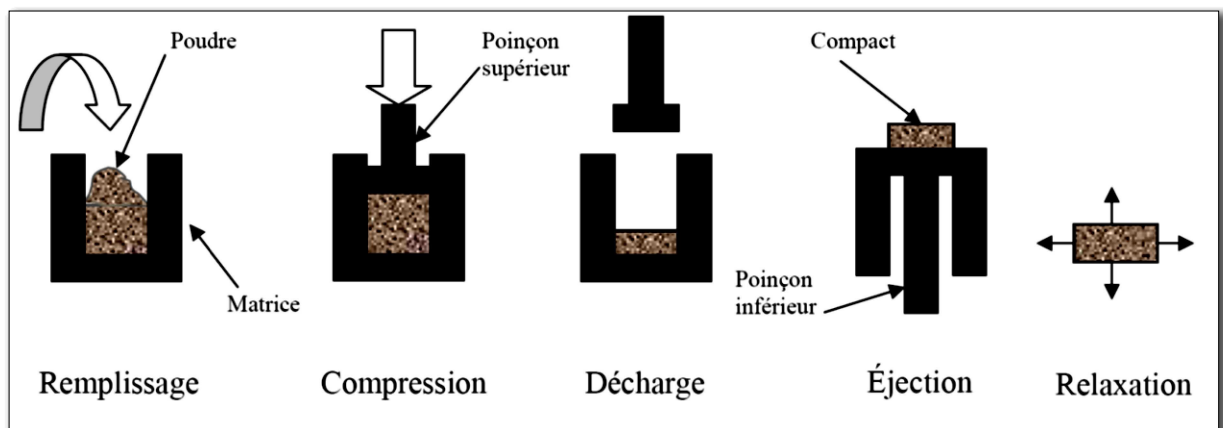


Figure 06: Présentation du procédé de compression en matrice d'après (Kadiri, 2004)

Le système d'alimentation (la trémie et le sabot distributeur) est fixe.

L'ensemble matrices et jeux de poinçons se déplace horizontalement.

Un plateau circulaire horizontal ou couronne tournant autour de son axe constitue le support des matrices dont les trous verticaux sont répartis à égale distance du centre. A chaque matrice correspond un jeu de poinçons supérieur et inférieur qui tournent en même temps qu'elle.

Le collecteur est porté par un support, et permet le transfert de la poudre à compression du sabot vers la couronne. Ce collecteur a aussi un rôle économique car il permet le passage fractionné de la poudre ce qui minimise les pertes de cette dernière.

Au cours de chaque révolution, chaque système matrice poinçons passe devant différents postes: remplissage par passage sous le sabot, arasage, compression et finalement éjection.

La compression est obtenue par passage entre deux poinçons supérieur et inférieur (galets d'acier inoxydable) qui se rapprochent en exerçant une forte pression sur le grain. Cette force est assurée par la grande puissance du moteur électrique qui va accélérer l'opération est augmenter la force de compression.

Les comprimés finis seront éjectés à partir du site spécifique à la fin du cycle de compression.

Avant la mise en marche de cette comprimeuse, deux facteurs doivent être réglés :

La masse : le volume de la chambre de compression est ajusté en réglant par tâtonnement la position basse du poinçon inférieur à l'aide de la rampe de guidage inférieur de façon à avoir un comprimé au poids désiré. De plus en plus, ce remplissage se fait en deux temps : dans un premier temps, le poinçon inférieur s'abaisse de telle sorte que la chambre de compression accepte un léger excès de grain et, dans un deuxième temps, il remonte à la position qui correspond exactement au poids désiré.

La dureté : le réglage se fait en ajustant l'écartement des deux poinçons, plus ces derniers se rapprocheront plus le comprimé sera dur.

IV.1.2. Appareillage

- Agitateur ;
- Balance à précision de 0,1 mg (KERN ALS 220-4N) ;
- Broyeur (mortier et pilon) ;
- Chronomètre ;
- Dissolutest (PROLABO) ;
- Distillateur (BÜCHI Distillation Unit K-350) ;
- Minéralisateur (BÜCHI Digestion Unit K-424) ;
- Mixeur (DAEWOO) ;
- pH mètre ;
- Sécheur (DEINOS: Lyon-France) ;
- Spectrophotomètre (UV-1800 SHIMADZU) ;
- Thermomètre de haute précision (AOIP).

IV.1.3. Petit matériel

- Barreau magnétique ;
- Bêchers ;
- Entonnoir normalisé ;
- Eprouvette 250 ml ;
- Pipette graduée à poire ;
- Pipette Pasteur ;
- fioles ;
- Récipients en verre ;
- Spatules ;
- Tamis (mailles de 01 - 0,9 - 0,8 - 0,7 - 0,6 - 0,5 mm).

IV.1.4. Produits et réactifs

- **Matière première:** est une poudre de concentré de protéines du lait (CPL) MilkPRO™ 70%, à partir du lait de vache frais semi écrémé et pasteurisé. C'est une excellente source de protéines notamment les protéines lactosériques avec une saveur douce. Conditionnement standard en sac de 20 kg.

Composition : Protéines totales: 70%.

Caséines: 37%.

Protéines lactosériques: 33%.

Lactose: 18,9.

Matière grasse: 5,9.

Sels: 3,9.

Taux d'humidité: 3,4.



Figure 07: Sac de CPL 70%

- Acide borique ;
- Acide citrique ;
- Acide sulfurique ;
- Arômes alimentaires colorées (chocolat, citron, menthe, fraise) ;
- Bicarbonate de sodium ;
- Chlorure de calcium di-hydraté CaCl_2 (MW = 147,02) ;
- Chlorure de sodium NaCl (MW = 55,44) ;
- Curcumine ;
- Eau distillée ;
- Gomme arabique ;
- HCl 37% ;
- Hydroxyde de sodium NaOH (MW = 40) ;
- Oxalate de potassium ;
- Saccharose ;
- Sulfate de potassium.

IV.2. Méthodes

IV.2.1. Hygiène

Avant de commencer notre travail, on a assuré que les principales règles d'hygiène sont appliquées soigneusement, afin d'éviter toute contamination biologique, physique ou chimique du produit ou du personnel. Ces règles concernent :

- ✓ **Le personnel :** port de blouse, gans, masque, coiffe et sur-chaussures...

- ✓ **Les milieux** : respect des zones contrôlées (entrée, sortie)...
- ✓ **Le matériel** : tous les instruments doivent être propres et désinfectés à l'alcool avant leurs utilisation, ainsi que les surfaces du matériel en contacte directe avec le produit.

IV.2.2. Contrôle de la matière première-dosage des protéines totales

La méthode de **Kjeldahl** est suivie pour le dosage de protéines dans le concentré de protéines du lait, cette démarche est indispensable pour confirmer les données sur la fiche signalétique du produit avant de l'utiliser.

Ce test se fait en 6 répétitions comme suit:

Dans chaque matras de minéralisateur, On introduit 5 ml de la solution du CPL, reconstituée en 14 %, avec 20 ml d'acide sulfurique, 10 g de sulfate de potassium (catalyseur) et 2 g d'oxalate de potassium. La minéralisation se déroule à 350 C° pendant 3 h.

Après refroidissement pendant 15 à 30 min, les minéralisats sont distillés en présence d'un milieu alcalin NaOH ($d=1,33$).

La récupération de distillat est réalisée dans une solution mixte de 15 ml de l'acide borique 4 % et 10 ml de solution alcoolique de rouge de méthyle 0,05 %.

Après ces étapes, la titration est effectuée en versant goutte à goutte l'acide sulfurique 0,1N, jusqu'à le virage de la couleur jaune de l'échantillon vers la couleur rose claire.

Les volumes de l'acide sulfurique versés sont notés pour calculer le taux d'azote total et par conséquent celui des protéines totales. Le principe de la méthode de Kjeldahl est détaillé dans l'annexe 01, décrit par (**Jürgen, 2005**).



Figure 08: Minéralisateur
(BÜCHI Digestion Unit K-424)



Figure 09: Distillateur
(BÜCHI Distillation Unit K-350)

IV.2.3. Protocole

Le protocole de développement suivis, regroupe plusieurs étapes de préformulation, formulation, compression et évaluation, selon **(Boudendouna, 2010)**.

La préformulation est l'étape de développement dont la comprimabilité des différents constituants entrant dans la formulation est mesurée. Il s'agit d'excipients répondus dans les formes orales solides et de concurrents commerciaux. Ces essais permettent de déterminer le mélange des excipients présentant le meilleur pouvoir de comprimabilité et de compatibilité pour entrer dans la composition des formulations développées par la suite, en vue d'obtenir des formes stables, efficaces et sûres.

La formulation est correspond à la mise en place de diagrammes binaires et tertiaires afin de sélectionner les formules d'intérêts qui seront évaluées. Il s'agit de réaliser une succession de choix selon un raisonnement scientifique pour aboutir à une composition qualitative et quantitative optimale.

La compression est l'étape de la mise en œuvre d'une technique de fabrication.

Enfin, l'étape d'évaluation dont la qualité des comprimés est jugée grâce à des contrôles pharmaceutiques.

IV.2.4. Essais de préformulation

Dans ce travail, les essais de préformulation ont pour but d'étudier la comprimabilité du CPL seul et avec les différents excipients utilisés et encore, de tester sa compatibilité.

IV.2.4.1. Justification du choix des excipients

Les excipients proposés sont:

La gomme arabique comme un liant: produit naturel, biocompatible et présente un bon pouvoir liant **(Daniele et al., 2011)**. A administration par voie orale, la gomme arabique offre de nombreux bienfaits pour la santé du système digestif **(Saidou, 2012)** (annexe 02).

Le saccharose comme un agent inerte de granulation: produit naturel, biocompatible et économique (annexe 03).

Pour la forme effervescente, on a choisi l'acide citrique et le bicarbonate de sodium comme agents d'effervescence: la réaction dans ce cas génère un sel avec dégagement de gaz carbonique (annexes 04-05).

Différents mélanges sont réalisés pour une meilleure représentativité de leur comportement lors de compression directe. Ces essais sont faits selon l'ordre indiqué c'est dessous:

IV.2.4.2. Comprimabilité de CPL

Nous avons réalisé des cycles de compression en introduisant une quantité aléatoire de CPL homogène (l'homogénéité est assurée par le passage dans un mixeur durant 03min).

Ensuite la poudre de CPL est passée à travers un tamis (mailles de 0,7mm de diamètre) puis introduite dans la trémie de la comprimeuse, en augmentant la force de compression à chaque cycle.

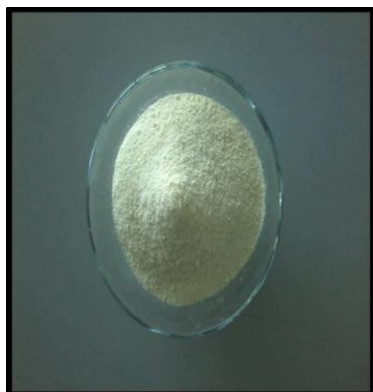


Figure 10: Poudre du CPL



Figure 11: Tamis



Figure 12: Mixeur DAEWOO

IV.2.4.3. Comprimabilité de la gomme arabique

Préparation: la gomme arabique se présente sous forme de grands cristaux, pour la transformer en poudre nous avons effectué les étapes suivantes:

- 1- Broyage manuelle à l'aide d'un pilon et mortier.
- 2- Broyage par mixeur électrique pendant 10 min.
- 3- Tamisage à l'aide d'un tamis (0,7 mm).

La poudre résultante subit deux cycles de compression en utilisant les pourcentages suivants:

- La 1^{ère} a été avec la gomme arabique seule.
- La 2^{ème} avec: 75 % poudre de CPL + 25% gomme arabique (après mélange/tamisage).



Figure 13: Pilon et mortier



Figure 14 : Gomme arabique (cristaux, poudre)

Le mélange de poudres est une opération essentielle, sa qualité va conditionner la qualité du produit fini. En effet, le mélange final doit être homogène puisqu'il va être divisé en plusieurs unités (comprimés) qui doivent contenir la même quantité d'excipients, pour cette raison, dans notre travail, l'étape (mélange/tamisage) précède chaque cycle de compression.

IV.2.4.4. Comprimabilité de saccharose

Dans le premier cycle de compression, nous avons introduit une quantité aléatoire de saccharose homogène (à l'aide de mixeur pendant 03 min) et passée à travers un tamis (mailles de 0,7mm de diamètre) dans la trémie du comprimeuse.

Dans le deuxième cycle, on a constitué un mélange de 60% de CPL, 20% de gomme arabique et 20% de saccharose.

IV.2.5. Essais de formulation

Le choix de la proportion des excipients demande également de nombreux essais qui consistent à faire plusieurs cycles de compression avec des mélanges (prémixtes) qui ont des proportions d'excipients variant de 5%. Ces proportions ne doivent pas dépasser les normes indiquées par **La Pharmacopée Européenne (2005)** (annexe 06).

Tableau 10: Les proportions d'excipients utilisés pour la mise en place des diagrammes binaire et tertiaires (5%).

Essais	CPL %	Gomme arabique %	Saccharose %
01	100	00	00
02	95	05	00
03	90	10	00
04	85	15	00
05	80	15	05
06	75	15	10
07	70	15	15
08	65	15	20

IV.2.6. Granulation

Vu que notre formulation est composée de poudres de textures différentes, les comprimés sont fabriqués par compression après granulation humide disponible, dont le liquide liant ou encore appelé liquide de mouillage est l'eau distillée.

Pour cela, on a réalisé 05 lots de 200 grammes selon la composition suivante :

CPL	130g	65%
Gomme arabique	30g	15%
Saccharose	40g	20%
Totale	200g	100%

Pesée: Au moyen d'un récipient, la pesée de chaque entité s'effectue séparément après tare de la balance.

La granulation consiste en:

Une humidification ou mouillage: dans un récipient approprié, les mélanges des excipients pour chaque lot sont additionnés d'un liquide de mouillage (170 ml de l'eau distillée), et on ajoute des traces d'arômes alimentaires colorées: jaune/citron, marron/chocolat, vert/menthe, rose/fraise et sans colorant/sans arôme.

Pour obtenir ces cinq lots, on a répété la pesés cinq fois.



Figure 15: Arômes alimentaires colorés

Après pétrissage manuelle, on a obtenu des pattes homogènes qui seront formées en petits tas pour accélérer leur séchage.

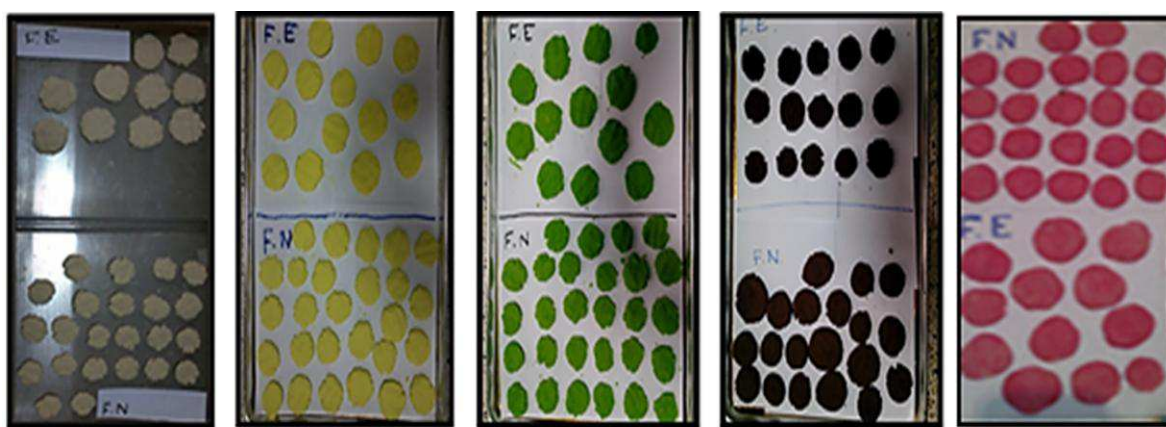


Figure 16: Photos des petits tas avant le séchage

Un séchage: ces tas sont disposés sur les plateaux et introduits dans le sécheur (température initiale: 37C°, température maximale: 49 C°). Durant le séchage (14h), on a poursuivi la température à l'aide d'un thermomètre à précision chaque 10 min.

Un broyage/tamissage: pour réduire la taille des tas, un premier broyage manuel à l'aide d'un pilon et mortier a été effectué, puis un deuxième broyage par le mixeur afin de limiter les pertes en grains et de faciliter le tamissage.

La récupération dans des récipients et l'identification par étiquetage, après chaque pesée ou tamissage, a été réalisées. La quantité récupérée pour chaque lot est entre 195 et 198g.



Figure 17: Sécheur (DEINOS)

IV.2.7. Principaux contrôles pharmacotechniques effectués sur le granulat

Avant de réaliser la compression proprement dite, il est nécessaire d'effectuer des contrôles de qualité sur le granulat obtenu après granulation, Ces contrôles figurent dans **La Pharmacopée Européenne (2005)**. Notre granulat a subi des contrôles qui étaient le contrôle macroscopique, la granulométrie, l'écoulement et le volume apparent.

IV.2.7.1. Contrôle macroscopique

Afin de visualiser l'effet de la granulation sur la poudre, il est important de noter les caractéristiques macroscopiques de granulat, à savoir, l'aspect, la couleur et éventuellement l'odeur.

IV.2.7.2. Granulométrie

Ce test vise à déterminer le profil granulométrique de granulat.

On a utilisé 06 tamis d'ouverture de maille 01 mm - 0,9 mm - 0,8 mm - 0,7 mm - 0,6 mm et de 0,5 mm dont chaque tamis est pesé individuellement, le poids moyen est de 200 ± 3 g. Ces tamis sont superposés verticalement selon l'ouverture de maille (supérieur en haut et inférieur en bas).

On dispose 100g de granulat sur le tamis supérieur (01 mm) et on met l'agitateur en route pendant 60 s, ce qui mettra la poudre en mouvement.

Les grains de taille inférieure à 1 mm passeront alors sur le tamis inférieur, et ainsi de suite jusqu'au dernier tamis.

Lorsque cette opération est terminée, les tamis sont pesés de nouveau afin de connaître la masse de grains retenus sur chacun d'eux.

IV.2.7.3. Ecoulement

Ce test consiste à déterminer la facilité d'écoulement de la poudre dans une trémie en fonction du temps.

Pour calculer le temps moyen, on a effectué ce test 03 fois en mesurant à l'aide d'un chronomètre le temps que met 100 g de granulat à s'écouler totalement à travers un entonnoir normalisé.

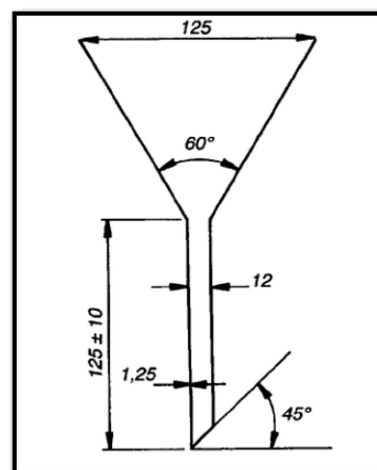


Figure 18: Configuration de l'entonnoir normalisé

Tableau 11: L'échelle d'aptitude à l'écoulement d'après La Pharmacopée Européenne (2005).

Temps (s)	Aptitude à l'écoulement
01-10	Excellente
11-15	Bonne
16-20	Assez bonne
21-25	Passable
26-31	Médiocre
32-37	Très médiocre
> 38	Extrêmement médiocre

IV.2.7.4. Volume apparent

Ce test est destiné à déterminer les volumes apparents avant et après tassement, pour le réaliser, on a introduit 100 g de granulat dans une éprouvette de 250 ml et on mesure le volume occupé.

Cet éprouvette est mise sous vibration jusqu'à stabilisation du volume (2h) et on détermine le volume après tassement.

Tous les contrôles précédents, sont également effectués sur les mélanges des excipients avant de réaliser la granulation.

IV.2.8. Compression

Les études préalables de compression directe et le contrôle effectué sur le granulat, nous ont permis de fixer une force de compression de 05 tonne, et seules les fractions granulométriques de 0,5 mm sont sélectionnées.

Toutes les opérations sont effectuées dans les mêmes conditions, pour les différents lots. Les comprimés sont fabriqués au moyen d'une machine rotative en suivant les mêmes étapes:

1. Introduction du mélange dans le sabot ;
2. Réglage de la masse des comprimés en ajustant la position du poinçon inférieur ;
3. Réglage du zéro de la position des forces nulles ;
4. Réglage de la force de compression $P_1=05$ tonne en ajustant l'écartement des deux poinçons et faisant un cycle de compression pour ajuster la force.

IV.2.9. Principaux contrôles effectués sur les comprimés

Ces contrôles figurent dans **La Pharmacopée Européenne (2005)**.

IV.2.9.1. Contrôle macroscopique

Cet examen visuel des comprimés vise à vérifier que les comprimés ont été correctement fabriqués. En effet, la couleur doit être homogène à la surface, mais également dans sa masse. De plus, les comprimés doivent être lisses et brillants, sans taches noires, et ne présentent pas des traces de grippage ou de collage.

IV.2.9.2. Masse moyenne

Ce test consiste à peser ensemble un échantillon de 10 comprimés prélevés au hasard et à calculer la masse moyenne de ses comprimés en divisant la masse obtenue par 10. Cette masse moyenne doit être égale à la masse souhaitée ou au moins rester dans les limites fixées au départ (05%).

IV.2.9.3. Uniformité de masse

L'essai est réalisé sur 10 comprimés prélevés au hasard. On les pèse individuellement et on détermine la masse moyenne, l'écart type et les écarts type de chaque masse par rapport à la masse moyenne. Deux résultats au maximum peuvent s'écarter de e % de la masse moyenne et aucun ne doit correspondre à un écart de $2e$ %. **La pharmacopée européenne** donne les spécifications en fonction de la masse du comprimé comme le montre le tableau ci-dessous.

Tableau 12: Les écarts limites en fonction de la masse des comprimés d'après La Pharmacopée Européenne (2005).

Masses moyennes	Ecart type limites (e%)
< ou = 80 mg	10
Entre 80 et 250 mg	7,5
> ou = 250 mg	05

IV.2.9.4. Sécabilité

Ce test s'applique à tous les comprimés portant une ou plusieurs barres de sécabilité. Il s'agit de couper des comprimés (10) suivant leur barre de sécabilité, et de réaliser un test d'uniformité de masse, sur l'un des deux morceaux obtenus (alternativement le droit et le gauche). On utilise la même limite e % de la valeur de masse (5%) et aucun ne doit correspondre à un écart de 2e %.

IV.2.9.5. Friabilité

Ce test consiste à laisser tomber à la montée d'un mètre 3 comprimés, 100 fois. Les comprimés sont pesés avant et après ce test. Ensuite, la perte moyenne en masse est calculée. Elle ne doit pas être supérieure à 5%.

IV.2.9.6. Test de désagrégation ou de délitement

Ce test est destiné à déterminer plus ou moins, l'aptitude des comprimés à se désagréger en milieu liquide, et dans un temps prescrit. Dans notre cas, l'essai de désagrégation est destiné à déterminer l'aptitude des comprimés à résister à la désagrégation en milieu acide, au bout d'un temps de 30 min, et à déliter en milieu basique, au bout de 15 min.

La désagrégation est considérée comme atteinte lorsque le comprimé perd sa structure globale, et se désintègre en solution, directement ou en résidu constitué seulement par une masse molle.

L'appareil utilisé est un dissolutest type à panier tournant: cet appareil comporte 08 cuves en verre, cylindriques à fond hémisphérique.

Des paniers grillagés sont fixés à un axe vertical par un système de vis. Leur taille et leur forme sont normalisés.



Figure 19: dissolutest (PROLABO)

Les comprimés sont introduits au fond de ces récipients, la vitesse de rotation des paniers est réglable et mesurée pour chaque essai. Ainsi l'appareil est thermostaté pour maintenir le bain de dissolution à température voisine de celle du corps.

Puisque la désintégration varie avec le pH, on a préparé un milieu acide, puis un milieu basique et on fait varier le pH progressivement de 1,2 à 08, ce qui est plus conforme aux conditions physiologiques. Le pH est ajusté à $\pm 0,1$ unités près.

IV.2.9.6.1. Préparation des milieux:

La préparation est faite sous les conditions habituelles de travail dans un laboratoire de chimie.

Milieu à pH gastrique: on verse 7 ml d'HCl (37%, 0,1N) et 2g de NaCl (MW=55,44) dans une fiole graduée de 1 litre et on porte le volume avec de l'eau distillée jusqu'au trait de jauge, soit d'un pH de 1,2.

Milieu à pH intestinal: on verse 0,208g de CaCl (MW = 147,02) et 8,810 g de NaCl dans une fiole graduée de 1 litre et on complète le volume avec de l'eau distillée. Le pH soit 6,5 ajusté par NaOH (0,6M) jusqu'à 6,8.

Les milieux à pH 1,5 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6 - 7 et de 8 sont obtenus après ajustement de pH à l'aide de NaOH à partir de milieu à pH gastrique.

Pour chaque valeur de pH, le test est fait avec 3 comprimés introduits séparément dans des cuves, chacune contenant 250 ml de milieu correspondant. La température du bain est maintenue à $37 \pm 1^\circ\text{C}$. La vitesse de rotation des paniers est de 20 rpm.

IV.2.9.7. Test de dissolution

Le test de désagrégation est souvent insuffisant, en effet qui dit désagrégation ne dit pas forcément dissolution. Ainsi pour être absorbé, un principe actif doit d'abord être dissous dans le milieu prescrit. Le but est de juger de la résistance à la dissolution des comprimés en milieu acide et de la sensibilité en milieu basique.

Afin d'évaluer la qualité de notre forme pharmaceutique, et de déterminer le mode de libération, on a poursuivi le profil de dissolution d'une substance modèle de choix, la curcumine.

La méthode de spectrophotométrie est gardée pour déterminer le pourcentage de la curcumine dissoute en fonction du temps dans les milieux à pH gastrique (1,2) et intestinal (6,8).

IV.2.9.7.1. Présentation de la substance modèle

Le curcuma est l'une des épices les plus utilisées. Il sert également de colorant naturel grâce à la présence d'un pigment jaunâtre, la curcumine (annexe 07).

Des études *in vitro* et *in vivo* indiquent que la curcumine aurait des propriétés pharmacologiques remarquables: c'est un puissant agent anti-oxydant, anti-inflammatoire sans effet toxique (Villaflors et al., 2012); il exerce une activité antivirale, ainsi qu'une activité anticancéreuse. La principale action de la curcumine est sa capacité à inhiber la formation des espèces oxygénées actives comme les radicaux hydroxyles et l'anion superoxyde (Ringman et al., 2005). Ce pigment a une longueur d'onde approximative de 589 nm, ce qui permet d'effectuer un dosage spectrophotométrique.

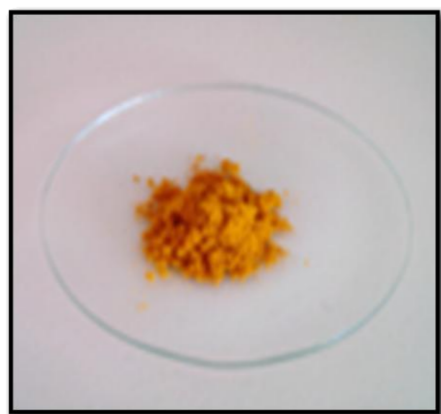


Figure 20: Poudre de curcumine

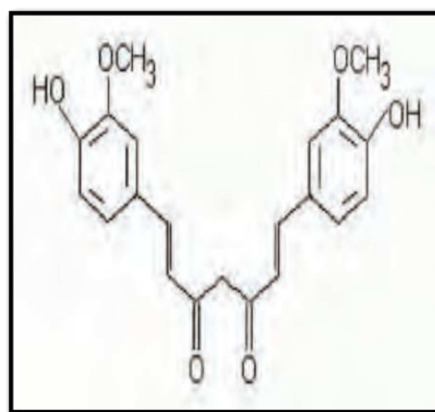


Figure 21: Structure chimique de la curcumine d'après (Rossi *et al.*, 2008)

Les tests de dissolution ont été menés selon la méthode à paniers rotatifs décrite dans le test de désagrégation en utilisant le même dispositif. La même formule de fabrication a été retenue, les comprimés utilisées sont chargés directement à 400 mg en curcumine, on tenant compte les mêmes proportions d'excipients, et les mêmes paramètres de fabrication décrits pour les comprimés vierges.

Composant	Quantité	%
CPL	716 mg	47,77
Gomme arabique	165 mg	11,02
Saccharose	220 mg	14,7
Curcumine	400 mg	26,5
Totale	1500 mg	100

IV.2.9.7.1. Préparation des milieux: selon la méthode décrite précédemment, on a préparé 1 litre de chaque milieu.

IV.2.9.7.2. Droite d'étalonnage:

a. Préparation des solutions mères:

Le dosage quantitatif de la curcumine a été réalisé en utilisant une méthode spectrophotométrique UV adaptée par la **Pharmacopée Européenne (2005)**. 1g de curcumine est introduit dans un erlenmeyer de 1 litre, on verse jusqu'au trait de jauge avec le milieu (de pH 1,2 ou pH 6,8). Le matériau a été solubilisé dans le milieu pendant 30 min, en maintenant la solution obtenue à une température de $37 \pm 2^\circ\text{C}$. La concentration en curcumine dans les solutions mères est donc de 1g/l.



Figure 22: Spectrophotomètre UV

b. Préparation des dilutions:

Solution 1:

Dans une fiole de 10 ml, mettre 5ml de la solution mère puis compléter jusqu'au trait de jauge avec le milieu.

Les concentrations des solutions diluées sont calculées en utilisant l'équation de dilution suivante: $C_i V_i = C_f V_f$ dont:

C_1 : concentration initiale ; V_1 : volume initiale; C_2 : concentration finale ; V_2 : volume finale.

Solution 1 : 5ml de la solution mère + 5ml du milieu.

Solution 2 : 5ml de la solution 1 + 5ml du milieu.

Solution 3 : 5ml de la solution 2 + 5ml du milieu.

Solution 4 : 5ml de la solution 3 + 5ml du milieu.

Solution 5 : 5ml de la solution 4 + 5ml du milieu.

IV.2.9.7.3. Dosage

Etude de la libération à pH 1,2: un comprimé a été placé dans un panier qui a été émergé dans une cuve contenant 1 litre de milieu à pH gastrique (1,2). Le bain de dissolution est thermosté à $37 \pm 2^\circ\text{C}$, et les paniers sont maintenus à une vitesse de 20 rpm.

Pour le dosage, on prélève 3ml chaque 10 minutes, dont l'étalon utilisé est le milieu à pH gastrique sans curcumine.

Etude de la libération à pH 6,8: un comprimé a été placé dans un panier qui a été émergé dans une cuve contenant 1 litre de milieu à pH intestinale (6,8).

Pour le dosage, on prélève 3 ml chaque 05 minutes, dont l'étalon utilisé est le milieu à pH intestinal sans curcumine.

Chaque échantillon a été dosé au moyen d'un spectrophotomètre UV à 589 nm (longueur d'onde correspondante à la curcumine). Les concentrations sont calculées en utilisant l'équation obtenue à partir de la courbe d'étalonnage.

IV.2.10. Essai supplémentaire

Ce test a lieu dans notre travail afin d'essayer de formuler le concentré de protéines du lait sous une autre forme outille, forme effervescente.

Le choix de la proportion des excipients demande également de nombreux essais qui consistent à faire plusieurs cycles de compression avec des mélanges qui ont des proportions d'excipients variant de 5%.

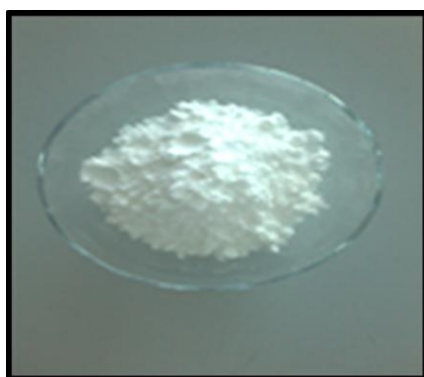


Figure 23: Poudre de l'acide citrique



Figure 24: Poudre de bicarbonate du sodium

Tableau 13: Les proportions d'excipients utilisés pour la mise en place des diagrammes binaires, tertiaires et quaternaires de la forme effervescente (5%).

Essais	CPL %	Gomme arabique %	Saccharose %	Acide citrique + bicarbonate de sodium %
01	95	00	00	05
02	85	00	10	05
03	75	00	20	05
04	70	00	25	05
05	65	00	30	05
06	60	05	30	05
07	55	10	30	05
08	50	10	30	10

La formule retenue pour cette étude est constituée: de CPL, gomme arabique, saccharose et d'agents d'effervescence (acide citrique et bicarbonate de sodium), dont les proportions massiques sont respectivement de 50%, 10%, 30% et de 10%.

Cette formule suit les mêmes étapes de granulation, contrôle pharmacotechnique du granulat, compression et contrôle des comprimés (la désagrégation et la dissolution sont remplacées par le temps d'effervescence).

Cependant, lors de la granulation, on a écarté l'acide citrique et le bicarbonate de sodium afin d'éviter l'effervescence lors de l'ajout de liquide de mouillage (185 ml d'eau distillée). Ces excipients externes sont ajoutés juste avant la compression, après peser de la quantité récupérée par la granulation, et calcule de nouveau, la quantité en acide citrique et en bicarbonate de sodium à ajouter. La force de compression est égale à 4,2 tonne.

Tableau 14: Les quantités d'excipients entrant dans la préparation du mélange de compression.

Quantité de granulat récupérée	Quantité d'acide citrique et bicarbonate de sodium ajoutée	Totale
178g	19,8g	197,8g

IV.2.10.1. Le temps d'effervescence

Le temps d'effervescence est mesuré en introduisant, 6 fois, un comprimé dans un verre contenant 250 ml d'eau à température ambiante varie de 25 à 27°C. L'effervescence est complète lorsque le comprimé est dégradé complètement. Selon **La Pharmacopée Européenne (2005)**, le temps maximal est de 5 min.

IV.2.11. Test organoleptique

Ce test est organisé afin d'évaluer les caractéristiques organoleptiques des formes pharmaceutiques développées (comprimé et comprimé effervescent).

Le test a été effectué à l'aveuglette, sans donner la composition des différents comprimés.

Il a été présenté à chaque sujet (12 personnes, de tranches d'âge différentes, des deux sexes et sains de toute maladie):

06 verres d'eau minérale à proportions égales ;

10 comprimés (05 de chaque forme), de couleurs et de goûts différents ;

Une fiche d'appréciation à remplir (annexe 08).

Les appréciations ont été récupérées au près des sujets, et analysées.



Figure 25 : Organisation d'un poste de test organoleptique

Références bibliographiques

- Aditya S.T and Stephen W.H.** (2006). Microenvironmental pH modulation based release enhancement of a weakly basic drug from hydrophilic matrices. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 95(7). Pp: 1459-1468.
- Aiache J.M., Cardot J.M., Beyssac E et Hoffart V.** (2007). Formes à libération modifiée destinées aux voies orale et parentérale. In: *Médicaments*, 3^{ème}ed. M. Vaubourdolle, Edition. Pp: 183-230.
- Aimar P.** (2006). Filtration membranaire (O.I.NF.UF)-Mise en œuvre et performance. *Technologie de l'eau. Techniques de l'ingénieur*. P: 4110.
- Aimone A.M., Connolly B., Chaudhary S., Lugtu-Pe J., Martinuzzi F., Pencharz P and O'Connor D.L.** (2009). Combination of pH-sensitive caplet coatings may be an effective noninvasive strategy to deliver bioactive substances, nutrients, or their precursors to the colon. *Applied Physiology, Nutrition and Metabolism*, 43. Pp: 893-900.
- Airaksinen S.** (2005a). Role of Excipients in moisture sorption and physical stability of solid pharmaceutical formulations. Thèse présentée en vue de l'obtention du grade de Doctorat. Faculty of Pharmacy of the University of Helsinki. Pp:17-19.
- Airaksinen S.** (2005b). Excipient selection can significantly affect solid state phase transformation in formulation during wet granulation. *APPS Pharmaceutics*, 6(2). Pp: 311-322.
- Åkerstrom B., Flower D.R. and Salier J.P.** (2000). Lipocalins: Unity in diversity. *Biochimica and Biophysica Acta*, 1482. Pp: 01-08.
- Akhgari A., Afrasiabi Garekani H., Sadighi F and Azimaie M.** (2005). Statistical optimization of indomethacin pellets coated with pH-dependent methacrylic polymers for possible colonic drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, 305. Pp : 22-30.
- Alais.** (1984). *Science du lait. Sépaic*. Paris. P: 815.
- Alomirah H.F and Alli I.** (2004). Separation and characterisation of β -lactoglobulin and α -lactalbumin from whey protein preparation. *Inter. Dairy J*, 14. P: 411.
- Alpha-Arzt Ph.D.** (2008). Procédés de séparation membranaire et leur application dans l'industrie alimentaire. *ACER*. P: 16.
- Amiot J and Lapointe-Vignola C.** (2002). *Science et technologie du lait: Transformation du lait*. Presses int'l polytechnique, Quebec. P: 600.
- Archakov A.I and Ivanov Y.** (1999). The optical biosensor study of the protein-protein interactions with cytochrome P450s. *Biophysics of Electron Transfer and Molecular Bioelectronics*, Plenum. P: 173.
- Assaad E and Mateescu M.A.** (2010). The influence of protonation ratio on properties of carboxymethyl starch excipient at various substitution degrees: Structural insights and drug release kinetics. *International Journal of Pharmaceutics*, 394. Pp: 75-84.
- Assaad E.** (2012). Carboxyméthyl amidon et son complexe avec du chitosane comme excipients pour des formulations pharmaceutiques. Thèse présentée comme exigence partielle du Doctorat en Biochimie. Université du Québec à Montréal. Pp: 2-30.
- Assaad E., Wang Y.J., Zhu X.X and Mateescu M.A.** (2011). Polyelectrolyte complex of carboxymethyl starch and chitosan as drug carrier for oral administration. *Carbohydrate Polymers*, 84. Pp: 1399-1407.
-

- Badui D.S.** (1990). *Química de los Alimentos*, 2^{ème} édition. Editorial Alhambra Mexicana, S.A. de C.V. Mexico. P: 01.
- Baker H.M and Baker E.N.** (2004). Lactoferrin and iron: Structural and dynamic aspects of binding and release. *Biomaterials*, 17(3). Pp: 209-216.
- Baldrick P.** (2000). Pharmaceutical excipient development: The need for clinical guidance, *Regul. Toxicol. Pharmacol.* Pp: 32-210.
- Bals A and Kulozik U.** (2003). Effect of pre-heating on the foaming properties of whey protein isolate using a membrane foaming apparatus. *International Dairy Journal*, 13. P: 903.
- Basit A.W and Bloor J.** (2003). Perspectives on colonic drug delivery. *Business Briefing: Pharmatech*. Pp: 189-190.
- Baumy J.J., Gestin L., Fauquant J., Boyaval E et Maubois J.L.** (1990). Technologies de purification des phospholipides du lactosérum. *Process*, 1047. P: 29.
- Beesh M.** (2010). Mise au point de nouvelles formulations pharmaceutiques orales à délivrance ciblée de principes actifs au niveau du côlon. Thèse présentée en vue de l'obtention du grade de Doctorat. Spécialité des Science Pharmaceutiques. Université de Strasbourg. Pp: 53-87.
- Bocquet A., Bresson J.L., Briend A., Chouraqui J.P., Darmaun D., Dupont C., Frelut M.L., Ghisolfi J., Goulet O., Putet G., Rieu D., Turck D., Vidailhet M., Merlin J.P., Rives J.J.** (2003). Comité de nutrition de la Société française de pédiatrie. Alimentation du nourrisson et de l'enfant en bas âge. Réalisation pratique. *Arch Pediatr*, 10. Pp: 76-81.
- Boirie Y.** (2004). Protéines lentes, protéines rapides. *Nutrition clinique et métabolique*. Pp : 27-1825.
- Boland M.J.** (2002). Aqueous two-phase extraction and purification of animal proteins. *Molecular Biotechnology*, 20. Pp: 85-93.
- Bonnet M.** (2008). Libération contrôlée du magnésium par des émulsions doubles: Impact des paramètres de formulation. Thèse de doctorat. Université Bordeaux. Pp: 1-11.
- Boubezari M.T.** (2010). Contribution à l'étude des caractéristiques physicochimiques et mycologiques du lait chez quelques races bovines, ovines et caprines dans quelques élevages de la région de Jijel. Mémoire présenté pour l'obtention du diplôme de magister en médecine vétérinaire. Pp: 04-13.
- Boudendouna A.H.** (2010). Méthodologie de la formulation d'une forme orale solide à libération prolongée. Thèse présentée en vue de l'obtention du Doctorat. Spécialité de Science Génie Matériaux. Université de Toulouse. Pp : 12-200.
- Bragere H.** (1996). Le lait, cours d'HIDAOA, école nationale vétérinaire de Toulouse.
- Brahmankar D.M et Jaiswal B.** (2002). Un Traité biopharmaceutique et pharmacocinétique. Vallabh prakashan. Pp: 335-337.
- Bramaud C., Aimar P and Daufin G.** (1997). Whey protein fractionation: Isoelectric precipitation of α -lactalbumin under gentle heat treatment. *Biotechnology Bioengineering*, 56. Pp: 391-397.
- Brandi M., Magiu A., Rudraraju V and Gordon M.S.** (1999). Approaches for improving the stability of ketorolac in powder blends. *J. Pharm. Sci.* 84(10). Pp: 1151-1153.
- Breitkreutz J and Boos J.** (2007). Paediatric and geriatric drug delivery. *Expert Opinion on Drug Delivery* 4 (1). Pp: 37-45.
-

- Britten M and Giroux H.J.** (2001). Acid-induced gelation of whey protein polymers: Effects of pH and calcium concentration during polymerization. *Food Hydrocolloids*, 15 (4-6). Pp: 609-617.
- Boudry G., Morise A., Seve B and Huerou-Luron L.E.** (2011). Effect of milk formula protein content on intestinal barrier function in a porcine model of LBW neonates. *Pediatric Research*, 69. Pp: 04-09.
- Brouillet F., Bataille B and Cartilier L.** (2008). High-amylose sodium carboxymethyl starch matrices for oral, sustained drug-release: Formulation aspects and in vitro drug-release evaluation. *International Journal of Pharmaceutics*, 356. Pp: 52-60.
- Brownlow S., Cabral J.H.M., Cooper R., Flower D.R., Yewdall S.J., Polikarpov I., North A.C.T and Sawyer L.** (1997). Bovine β -lactoglobulin at 1.8 Å resolution - still an enigmatic lipocalin. *Structure*, 5 (4). Pp: 481-495.
- Brule G.** (1987). Le lait matière première de l'industrie laitière. Les minéraux. In CEPIL -INRA, Paris. Pp: 87-98.
- Bryan J.W and McCallister J.D.** (1992). Matrix forming capabilities of three calcium diluents. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 18. Pp: 2029-2047.
- Bryant C.M and McClements D.J.** (1998). Molecular basis of protein functionality with special consideration of cold-set gels derived from heat-denatured whey. *Trends in Food Science and Technology*, 9. Pp: 143-151.
- Bryant C.M and McClements D.J.** (1999). Ultrasonic spectrometry study of the influence of temperature on whey protein aggregation. *Food Hydrocolloids*, 13. P: 439.
- Bryant C.M. and McClements D.J.** (2000). Influence of xanthan gum on physical characteristics of heat denatured whey protein solutions and gels. *Food Hydrocolloids*, 14 (4). Pp: 383-390.
- Calinescu C., Nadeau E., Mulhbachter J., Fairbrother J.M and Mateescu M. A.** (2007). Carboxymethyl high amylose starch for F4 jimbrinae gastro-resistant oral formulation. *International Journal of Pharmaceutics*, 343. Pp: 18-25.
- Cals M.M., Maillart P., Brignon G., Anglade P and Dumas B.R.** (1991). Primary structure of bovine lactoperoxidase, a 4th member of a mammalian heme peroxidase family. *European Journal of Biochemistry*, 198(3). Pp: 733-739.
- Caraballo I., Millan M and Rabasco A.M.** (1996). Relationship between drug percolation threshold and particle size in matrix tablets. *Pharm. Res.* 13(3). Pp: 387-390.
- Carter D.C and Ho J.X.** (1994). Structure of serum albumin. *Advance protein chemistry*, 45. Pp: 153-203.
- Cartilier L et Moës A.L.** (1987). Influence du type de lactose sur l'homogénéité des mélanges de poudres à principe actif cohésif et faiblement dosé. *STP Pharma. Sci*, (3). Pp: 152-159.
- Casai H.L., Kohler U and Mantsch H.H.** (1988). Structural and conformational Change of β -lactoglobulin B: An infrared spectroscopic study of the effect of pH and temperature. *Bioch. et Bioph. Acta*. P: 957.
- Cayot P and Lorient D.** (1997). Structure-function relationship of whey proteins. In: *Food proteins and their applications*. Chap: 8. Damodaran S and Paraf A edition: Marcel Dekker, Inc., New York. Pp: 225-256.
- Cayot P et Lorient D.** (1998). Structure et technofonctions des protéines du lait. *Tec et Doc Lavoisier*. P: 06.
- Cervenak J and Kacs Kovics I.** (2009). The neonatal Fc receptor plays a crucial role in the metabolism of IgG in livestock animals. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 128. Pp: 171-177.
-

- Chan H.K and Doelker E.** (1985). Polymorphie transformation of some drugs under compression. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 11. Pp: 315-332.
- Chaudhari S and Pand Patil P.S.** (2012). Pharmaceutical Excipients. *International Journal of Advances in Pharmacy, Biology and Chemistry*, 1(1). Pp: 21-34.
- Chebli C.H.** (2000). Modification de polysaccharides naturels pour l'obtention de nouveaux excipients pharmaceutiques (Liants, délitants et agents de libération contrôlée). Thèse présentée à la Faculté des Études Supérieures en vue de l'obtention du grade de Philosophiae Doctor en Sciences Pharmaceutiques. Université de Montréal. Pp: 02-18.
- Cheftel J.C., Cuq J.L and Lorient D.** (1985). Protéines Alimentaires. In: *Biochimie - Propriétés Fonctionnelles-Valeur Nutritionnelle-Modifications Chimiques*. Technique et Documentation Lavoisier, Paris. Pp: 156-192.
- Cheng G., An F., Zou M.j., Sun J., Hao X.H and He Y.X.** (2004). Time and pH-dependent colon-specific drug delivery for orally administered diclofenac sodium and 5-aminosalicylic acid. *World Journal of Gastroenterology*, 10. Pp: 1769-1774.
- Chourasia M.K and Jain S. K.** (2003). Pharmaceutical approaches to colon targeted drug delivery systems. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 6. Pp: 33-66.
- Chowhan Z.T. and Chi L.H.** (1986). Drug-excipient interactions resulting from powder mixing III: Solid state properties and their effect on drug dissolution. *J. Pharm. Sci*, 75(6). Pp: 534-541.
- Christansen K.F., Vegarug G., Langsrud T and Ellakjaer M.R.** (2004). Stabilizer in high pressure processed depressing. *Food Hydrocolloid*, 18. P: 757.
- Chrysina E.D., Brew K and Acharya A.R.** (2000). Crystal structure of Apo- and Holo-Bovine α -lactalbumin at 2,2-A resolution reveal and effect of calcium on inter-lobe interactions. *The J.of Biol. Chemistry*, 275. P: 37021.
- Clark A.H.** (1998). Gelation of globular proteins. In: *Functional properties in food macromolecules*. Mitchell J.R edition. Elsevier Applied Science, London. Pp: 77-142.
- Colombo P.** (2000). Swellable matrices for controlled drug delivery: gel-layer behaviour, mechanisms and optimal performance. Pp: 198-204.
- Cordoba-Borrego M., Cordoba-Diaz M and Cordoba-Diaz D.** (1999). Validation of high-performance liquid chromatographic method for the determination of norfoxacin and its application to stability studies, *J. Pharm. Biomed. Anal.* 18(6). Pp: 919-926.
- Crowley P.J and Martini L.G.** (1990). Excipients for pharmaceutical dosage forms. *Encyclopedia of pharmaceutical technology*. Lachman L., Lieberman H.A and Kanig J.L. The Theory and Practice of Industrial Pharmacy. Varghese Publishing House, Third edition. Pp: 457-471.
- Crowley P.J.** (1999). Excipients as stabilizers. *PSTT*, 2. Pp: 237-243.
- Dangoumau J.** (2006). Pharmacologie générale. Thèse présentée à l'Université Victor Segalen-Département de pharmacologie P: 01-31.
- Daniele C., El Asmar T et Riccioli F.** (2011). Analyse des potentialités de la commercialisation de la gomme arabique (Acacia senegal) sur les marchés Italiens et Européens. *Journal of Agriculture and Environment for International Development-JAEID*, 105 (1). Pp: 03 -24.
- David R.** (2003). *Lide, CRC Handbook of Chemistry and Physics*. CRC Press, 84. P: 2616.
-

- Davies P.** (2001). Oral solid dosage forms. In: Gibson M. *Pharmaceutical preformulation and formulation: A practical guide from candidate drug selection to commercial dosage form*. IHS Health Group. Pp: 379-458.
- De Merlis C., Elaine V., Knight., Moreton R.C and Osterberg R.E.** (2011). Eye on Excipients. *Tablets and capsules –formulation production and packaging*, 9(3). Pp: 33-41.
- De Wit J.N.** (2009). Thermal behaviour of bovine β -lactoglobulin at temperatures up to 150°C. A review. *Trends in Food Science and Technology*, 20(1). Pp: 27-34.
- Deferme S., Ameert P and Augustijns P.** (2008). In Vitro screening models to assess intestinal drug absorption and metabolism. In: *Drug absorption studies in situ, in vitro and in silico models*. Ehrhardt C and Kim K.J edition. Pp: 182-215.
- Destouet J.L.** (1989). *Les protéines du lait: Variations de leurs concentrations et applications*. Thèse de doctorat vétérinaire, Toulouse. P: 31.
- Dickinson E.** (2003). Interfacial, emulsifying and foaming properties of milk proteins: *Proteins*. Vol: 1. Part: B. Chap: 27. Pp: 1229-1260. 3rd édition. Fox P.F and McSweeney P.L.H édition. Kluwer Academic / Plenum Publishers, *Advanced Dairy Chemistry*, New York. P : 603.
- Dilip M.** (1997). *Handbook of pharmaceutical granulation technology*. *Drugs and Pharmaceutical Science*, 81. Pp: 17-22.
- Doultani S., Turhan K.N and Etzel M.R.** (2004). Fractionation of proteins from whey using cation exchange chromatography. *Process Biochemistry*, 39. Pp: 1737-1743.
- Doucet D and Foegeding E.A.** (2005). Gel formation of peptides produced by extensive enzymatic hydrolysis of β -lactoglobulin. *Biomacromolecules*, 6(2). Pp: 1140-1148.
- Drozdov-Tikhomirov L.N., Linde D.M., Poroikov V.V., Alexandrov A.A and Skurida G.I.** (2001). Molecular mechanisms of protein-protein recognition: Whether the surface placed charged residues determine the recognition process? *J. Biomol. Struct. Dyn*, 19. P: 279.
- Dufour E.** (2004). *Minéraux et produits laitiers*. TEC & DOC. Lavoisier. Pp: 151-177.
- Dupont D., Mandalari G., Molle D., Jardin J., Léonil J., Faulks R.M., Wickham M.S.J., Mills E.N.C and Mackie A.R.** (2009). Comparative resistance of food proteins to adult and infant in vitro digestion models. *Mol. Nutr. Food Res*, 54. Pp:767–780.
- Dutta A., Chengara A., Nikolov A., Wasan D and Campbell B.** (2004). Destabilization of aerated food products: Effects of Ostwald ripening and gas diffusion. *Journal of Food Engineering*, 62. Pp: 177-184.
- Eigel W.N and Butler J.E.** (1984). Nomenclature of proteins of cow's milk. Fifth revision. *Journal of dairy Science*, 67. Pp: 1599-1631.
- Esan-Guiziou G.** (2007). Filtration membranaire (O.I.N.F.U.F. MFT)-Application en agroalimentaire. *Génie des procédés. Techniques de l'ingénieur*. P: 2795.
- Ettelaie R., Dickinson E., Du Z and Murray B.** (2003). Disproportionation of clustered protein-stabilized bubbles at planer air–water interfaces. *Journal of Colloids and Interface Science*, 263. Pp: 47-58.
- Etzel M.R.** (1999). Isolating β -lactoglobulin and α -lactalbumin by eluting from a cation exchanger without sodium chloride. *US Patent*, 5. Pp: 630-986.
-

- Euston S.R and Hirist R.** (1999). Comparison of the concentration-dependent emulsifying properties of protein products containing aggregated and non-aggregated milk protein. *International Dairy Journal*, 9. Pp: 693-701.
- Farr V.C., Prosser C.G., Clark D.A., Tong M., Cooper C.V., Willix-Payne D and Davis S.R.** (2002). Lactoferrin concentration is increased in milk from cows milked once-daily. *Proceedings of the New Zealand Society of Animal Production*, 62. Pp: 225-236.
- Farrell H.M., Jimenez Flores R., Bleck G.T., Brown E.M., Butler J.E., Creamer L.K., Hicks C.L., Hollar C.M., NG Kway Hang K.F and Swaissgood H.E.** (2004). Nomenclature of the proteins of cow milk-sixth revision. *Journal of Dairy Science*, 87. Pp: 1641-1674.
- Firebaugh J.D and Daubert C.R.** (2005). Emulsifying and foaming properties of a derivatized whey protein ingredient. *Int.j. Food.Prop*, 8. P: 243.
- Fitz Gerald R.G.** (1998). Potential uses of caseinophosphopeptides. *International Dairy Journal*, 8. Pp: 451-457.
- Flower D.R.** (1996). The lipocalin protein family: Structure and function. *Biochemistry Journal*, 318. Pp: 1-14.
- Flower D.R., North A.C. and Sansom C.E.** (2000). The lipocalin protein family: Structural and sequence overview. *Biochimica et Biophysica Acta - Protein Structure and Molecular Enzymology*, 1482 (1-2). Pp: 9-24.
- Foegeding E.A., Davis J.P., Doucet D and McGuffey M. K.** (2002). Advances in modifying and understanding whey protein functionality. *Trends in Food Science and Technology*, 1. Pp: 151-159.
- Fonkwe L.G and Singh R.K.** (1996). Protein recovery from mechanically deboned turkey residue by enzymatic hydrolysis. *Process Biochemistry*, 31. Pp: 605–616.
- Fosset S., Fromentin G., Gietzen D.W and Dubarry M.** (2002). Peptide fragments released from Phe-caseinomacropptide in vivo in the rat. *Peptides*, 23. Pp: 81-1773.
- Fox P.F and Brodkorb A.** (2008). The casein micelle: Historical aspects, current concepts and significance. *International dairy journal*, 18. Pp: 677-684.
- Fox P.F.** (2003). Milk proteins: General and historical aspects: *Proteins Part: A. Vol: 1. Chap: 1.* Fox P.F and McSweeney P.L.H Edition, Kluwer Academic / Plenum Publishers, *Advanced Dairy Chemistry*, New York. P: 603.
- Fredot E.** (2005). *Le lait et les produits laitiers: Connaissance des aliments: Bases alimentaires et nutritionnelles de la diététique.* Lavoisier. Pp: 14-66.
- Fu T.J., Abbott U.R and Hatzos C.** (2002). Digestibility of food allergens and non allergenic proteins in simulated gastric fluid and simulated intestinal fluid, a comparative study. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 50(24). Pp: 7154-7160.
- Fuda E., Jauregi P and Pyle D.L.** (2004). Recovery of lactoferrin and lactoperoxidase from sweet whey using Colloidal Gas Aphrons (CGAs) generated from an anionic surfactant, AOT. *Biotechnology Progress*, 20. Pp: 514-525.
- Gaucher I.** (2007). *Caractéristiques de la micelle de caséines et stabilité des laits: De la collecte des laits crus au stockage des laits UHT.* Thèse INRA /Agrocampus Sci. Tech. Lait et oeuf .agrocampus Rennes. Pp : 07-30.
- Gaucheron F and Tanguy G.** (2009). Modifications of the biochemical quality of milk and dairy products by technology. *UMR1253 Science et Technologie du Lait et de l'Oeuf, INRA, Renc. Rech. Ruminants*, 16. Pp: 131-134.
-

- Gaumond G et Anctil F.** (2005). Séparation de la caséine du lait et isolation de un ou plusieurs acides aminés. Expo-Journal, rapport interne, programme des sciences de la nature, Cégep de Saint-Félicien, Saint-Félicien. P: 09.
- Gauthier S. F and Pouliot Y.** (2003). Functional and biological properties of peptides obtained by enzymatic hydrolysis of whey proteins. *Journal of Dairy Science*, 86. Pp: 78-87.
- Gbassi G.K.** (2010). Aspects physicochimiques de l'encapsulation et de la désencapsulation des probiotiques. Thèse présentée à l'Ecole Doctorale des Sciences Chimiques pour obtenir le grade de Doctorat. Pp: 61-106.
- Gésan-Guiziou G., Van Audenhaege M., Omont S et Froelich D.** (2011). Séparations à membrane et fonctionnalités ciblées de fractions protéiques: Vers une approche d'éco-conception. *Innovations Agronomiques*, 13. Pp: 101-115.
- Girard M., Sanchez C., Laneuville S.I., Turgeon S.L and Gauthier S.F.** (2004). Associative phase separation of β -lactoglobulin/pectin solutions: A kinetic study by small angle static light scattering. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 35 (1). Pp: 15-22.
- Gonzalez C., Herranz A et Vallée C.** (2004). Les propriétés moussantes du lait. Institut National Polytechnique de Lorraine. Pp: 5-6.
- Griffin B and Driscoll C.O.** (2008). Models of small intestine. In: Drug absorption studies in situ, in vitro and in silico models. Ehrhardt C and Kim K.J edition. Pp: 34-76.
- Guillaume B.** (2006). Etude des propriétés physico-chimiques de la lactoferrine et de son fractionnement par procédés membranaires. Thèse présentée à la Faculté des études supérieures de l'Université Laval dans le cadre du programme de doctorat en Sciences et technologie des aliments pour l'obtention du grade de Philosophiae Doctor. Université Laval Québec. Pp: 03-05.
- Gupta D.k., Assmus M.W., Beckerte T.E and Price J.C.** (2001). A novel pH- and time-based multi-unit potential colonic drug delivery system. Optimization of multiple response variables. *International Journal of Pharmaceutics*, 213. Pp: 93-102.
- Hahn R., Schulz P.M., Schaupp C and Jungbauer A.** (1998). Bovine whey fractionation based on cation-exchange chromatography. *Journal of Chromatography A*, 795(2). Pp: 277-287.
- Hambling S.G., McAlpine A.S and Sawyer L.** (1992). β -Lactoglobulin. In: *Advanced Dairy Chemistry 1: Proteins*. Fox P.F. (Ed.), Elsevier Sci. Publisher Ltd, England. Pp. 141-190.
- Healy D.P., Dansereau R.J., DUM A.B., Clendenning C.E., Mounts A.W and Deepe G.S.** (1997). Reduced tetracycline bioavailability caused by magnesium aluminium silicate in liquid formulation of bismuth subsalicylate. *Am. J. Pharm. Ther.*, 31(12). Pp: 1460-1464.
- Heeboll-Nielsen A., Justesen S.F.L., Thomas O.R.T.** (2004). Fractionation of whey proteins with high-capacity superparamagnetic ion-exchangers. *Journal of biotechnology*, 11 , P: 247.
- Hoagland D.P., Unruth J.J., Wickhan E.D and Farrell Jr H.M.** (2001). Secondary structure of bovine α ₂-casein: Theoretical and experimental approaches. *Journal of dairy science*, 84. Pp: 1944-1949.
- Hochwallner H., Schulmeister U., Swoboda I., Focke-Tejkl M., Civaj V., Balic N., Nystrand M., Harlin A., Thalhammer J., Scheiblhofer S., Keller W., Bavkov D., Zafred D., Niggemann B., Quirce S., Marie A., Pauli G., Ebner C., Papadopoulos N.G., Herz U., Van Tol U.A.F., Valenta R and Spitzauer S.** (2010). Visualization of clustered IgE epitopes on α -lactalbumin. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 125(6). Pp: 1975-1985.
-

- Holland J.W., Death H.C and Alewood P.F.** (2006). Resolution and characterization of multiple isoforms of bovine κ -casein by 2-DE following a reversible cysteine-tagging enrichment strategy. *Proteomics*, 6. Pp: 3087-3095.
- Hongsprabhas P., Barbut S and Marangoni A.G.** (1999). The structure of cold-set whey protein isolate gels prepared with Ca^{++} . *Lebensmittel-Wissenschaft und-Technologie*, 32 (4). Pp: 196-202.
- Horde P.** (2014). Petit lait (Lactosérum) - Définition. *Sante-Medecine*. P: 01.
- Hörter D and Dressman J.B.** (1997). Influence of physicochemical properties on dissolution of drugs in the gastrointestinal tract. *Adv Drug Del Rev*, 25. Pp: 03–14.
- Ikeda S and Morris V.J.** (2002). Fine-stranded and particulate aggregates of heat- denatured whey proteins visualized by atomic force microscopy. *Biomacromolecules*, 3(2). Pp: 382-389.
- Ikeda S.** (2003). Heat-induced gelation of whey proteins observed by rheology, atomic force microscopy and Raman scattering spectroscopy. *Food Hydrocolloids*, 17 (4). Pp: 399-406.
- Jaujou R et Steude T.H.** (2011). Un film bio-plastique à base de protéines du petit lait avec des propriétés barrière à l'oxygène équivalentes aux films actuels. *Emballage Digest*. Pp:01-02.
- Jenness R., Larson B.L., McMeekin T.L., Swanson A.M., Withnah C.H and Whitney R.M.** (1956). Nomenclature of the proteins of bovine milk. *Journal of Dairy Science*, 59. Pp: 536-541.
- Jérôme Ribet.** (2003). Fonctionnalisation des excipients: Application à la comprimabilité des celluloses et des saccharoses. Thèse présentée pour obtenir le grade de Docteur. Discipline des Sciences de Biologie et de Santé. L'Université de Limoges. Pp: 37-50.
- Jivraj M., Martini L.G and Thomson C.M.** (2000). An overview of the different excipients useful for the direct compression of tablets. *Pharmaceutical Science and Technology Today*, 3(2). Pp: 58-63.
- Johansson M.E.** (1984). Granular magnesium stearate as a lubricant in tablet formulations. *Int. J. Pharm.* 21. Pp: 307-315.
- Jones S and Thornton J.M.** (1996). Principles of protein-protein interactions. *Proc. Natl Acad. Sci*, 93. P: 13.
- Jürgen M.** (2005). Traçabilité dans l'analyse Kjeldahl moderne. In *Focus*, 29(1). Pp: 4-5.
- Kantobidis G., Holt C and Sawyer L.** (2004). Invited Review : β -Lactoglobulin. Binding properties. Structure and Function. *Journal of Dairy Science*, 87. Pp: 785-796.
- Karthikeyan S., Yadav S., Paramasivam M., Srinivasan A and Singh T.P.** (2000). Structure of buffalo lactoferrin at 3.3 Å resolution at 277 K. *Acta Cryst*, 56. P: 684.
- Kendall R.A and Basit A.W.** (2006). The role of polymers in solid oral dosage forms. In: *Polymers in Drug Delivery*. Chap: 4. Uchegbu I.F and Schatzlein A.G edition. Boca Raton. Florida. CRC Press. Inc. Pp: 33-48.
- Khabber Azi M.** (2011). Développement pharmaceutique de formes à libération prolongée de tramadol à base de matrice hydrophile: Hydroxy Propyl Methyl Cellulose et Gomme Guar. Mémoire présenté pour l'obtention du diplôme de Magister. Option: Génie des Procédés Pharmaceutiques. Université Ferhat Abbas. Pp: 88-89.
- Khan M.Z., Prebeg Z and Kurjakovic N.** (1999). ApH-dependent colon targeted oral drug delivery system using methacrylic acid copolymers. Manipulation of drug release using Ehdragit L 100-55 and Ehdragit S100 combinations. *Journal of Controlled Release*, 58. Pp: 215-222.
- Kilara A.** (1984). Standardization of methodology for evaluating whey proteins. *Journal of Dairy Science*, 67. Pp: 2734-2744.
-

- Kinget R., Kalala W., Vervoort L and Vander Mooter G.** (1998). Colonic drug targeting, *Journal of Drug Targeting*, 6. Pp: 129-149.
- Kinsella J.E and Whitehead D.M.** (1989). Proteins in whey: chemical, physical, and functional properties. *Advances in Food and Nutrition Research*, 33. Pp: 343-438.
- Kinsella J.E.** (1984). Milk Proteins: physicochemical and functional properties. *CRC Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 21(3). Pp: 197-262.
- Kontopidis G., Holt C and Sawyer L.** (2004). β -Lactoglobulin: Binding properties, structure, and function. *Journal of Dairy Science*, 87. Pp: 785-796.
- Kristensen G and Schaefer T.** (1987). Granulation: A review on pharmaceutical wet granulation. *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, 13. Pp: 803-872.
- Kurokawa H., Mikami B and Hirose M.** (1995). Crystal-Structure of Diferric Hen Ovotransferrin at 2.4 Angstrom Resolution. *Journal of Molecular Biology*, 254(2). Pp: 196-207.
- Kussendrager K.D.** (1994). Effects of heat treatment on structure and iron-binding capacity of bovine lactoferrin. In *IDF Bulletin: Indigenous antimicrobial agents of milk: récent developments*. Brussels: International Dairy Fédération. Pp: 133-146.
- Lafitedupont A.** (2012). Protéines du lait de vache et composition des laits animaux. Elsevier Masson. Pp: 01-10.
- Lahnin A.** (2002). Les formes galéniques orales à libération modifiée. Thèse présentée pour l'obtention du grade du Doctorat en Pharmacie. Université de Cheikh Anta Diop de Dakar. P : 16.
- Lal B., Kapoor A.K., Agrawal P.K, Asthana O.P et Srimal R.C.** (2000). Role of curcumin in idiopathic inflammatory orbital pseudotumours. *Phytother Res*, 14(6). Pp:443-447.
- Laneuville Ballester S.I.** (2004). Étude de l'interaction associative entre la β - lactoglobuline et le xanthane natif ou le xanthane traité aux hautes pressions. Thèse présentée pour l'obtention du grade de Philosophiae Doctor. Faculté des Sciences de l'Agriculture et de l'Alimentation. Université Laval Québec. P: 05.
- Langton M and Hermansson A.M.** (1992). Fine-stranded and particulate gels of β - lactoglobulin and whey protein at varying pH. *Food Hydrocolloids*, 5. Pp: 523-539.
- Le Hir A.** (2006). Abrégé de Pharmacie galénique: Bonne pratiques de fabrication des médicaments. Chapitre 04: Formes pharmaceutique. 8^{ème} Ed. Elsevier Masson. France. Pp: 237- 246.
- Le Maux S., Brodkorb A., Croguennec T., Alan A., Hennessy., Bouhallab S and Giblin L.** (2013). β -Lactoglobulin-linoleate complexes: In vitro digestion and the role of protein in fatty acid uptake. *Journal of Dairy Science*, 96. Pp:4258–4268.
- Lee V.H and Mukherjee S.K.** (2007). Drug delivery-oral colon-specific. In : *Encyclopedia of pharmaceutical technology*. Swarbrick J edition. Pp: 1228-1241.
- Lemieux M., Gasselin P and Mateescu M.A.** (2009). Carboxymethyl high amylose starch as excipient for controlled drug release: Mechanistic study and the influence of degree of substitution. *International Journal of Pharmaceutics*, 382. Pp: 172-182.
- Lewis A and Simpkin G.** (1994). Tableting- An industrial Viewpoint. *Handbook of powder technology*. Chulia D., Deleuil M and Pourcelot Y edition, Elsevier, 9. Pp: 403 – 471.
- Li Y., Dong J., Li J and Wang D.** (2004). Stability of protein to digestion in vitro. *Wei sheng yan jiu. Journal of Hygiene Research*, 33(4). Pp: 433-437.
-

- Lønnerdal B.** (1985). Biochemistry and physiological function of human milk proteins. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 42. Pp: 1299-1317.
- Lorient D., Closs B et Courthaudon J.L.** (1991). Connaissances nouvelles sur les propriétés fonctionnelles des protéines du lait et des dérivés. *Lait*, 71. Pp: 141-171.
- Louisot P.** (1997). Les protéines. Tome 2: Caractéristiques des différentes sources de protéines alimentaires. Pp: 29-33.
- Lu R.R., Xu S.Y., Wang Z and Yang R.J.** (2007). Isolation of lactoferrin from bovine colostrum by ultrafiltration coupled with strong cation exchange chromatography on a production scale. *Journal of Membrane Science*, 297. Pp: 152-161.
- Mandalari G., Adel-Pasient K., Barkholt V., Baro C., Bennet L., Gaier S., Graser G., Ladies G.S., Mierzejewska D., Vassilopoulou E., Vissers Y.M., Zuidmeer L., Ricky N.M., Salt L.J., Defernez M., Mulkolland F., Mackie A.R., Wikham M.S and Mills E.N.** (2009). In vitro digestibility of beta-casein and beta-lactoglobulin under simulated human gastric and duodenal conditions: A multi-laboratory evaluation. *Regul Toxicol Pharmacol*, 55(3). Pp: 81-372.
- Manolova Y., Deneva V et Antonov L.** (2014). The effect of the water on the curcumin tautomerism: A quantitative approach. *Spectrochimica Acta*, 132(1). Pp: 815-820.
- Marchetti M., Trybala E., Superti F., Johansson M and Bergstrom T.** (2004). Inhibition of hepers simplexe virus infection by lactofferin is dependent on interference with the virus binding to glycosaminoglycans. *Virology*, 318. P: 405.
- Maryadele J., O'Neil A.S., Heckelman P.E et Budavari S.** (2001). The Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs and Biologicals. MERCK & COINC, 13. P: 2564.
- Mastiholimath V.S., Dandagi P.M., Jain S.S., Gadad A.P and Kulkarmi A.R.** (2007). Time and pH dependent colon specific, pulsatile delivery of theophylline for nocturnal asthma. *International Journal of Pharmaceutics*, 328. Pp : 49-56.
- Maubois J.L and Ollivier G.** (1998). Extraction of milk proteins. In: *Food proteins and their applications*. Edition Damodaran S., Paraf A and Marcel Dekker, New York. Pp: 579-595.
- McConnell E.L., Fadda H.M and Basit A.W.** (2008). Gut instincts: Explorations in intestinal physiology and drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, 364. Pp: 213-226.
- McConnell E.L., Liu F and Basit A.W.** (2009). Colonic treatments and targets: Issues and opportunities. *Journal of Drug Targeting*, 17. Pp: 335-363.
- McGann T.C.A., Donnely W.J., Kearney R.D and Buchheim W.** (1980). Composition and size distribution of bovine casein micelles. *Biophys. Biophys. Acta*, 630. P: 261.
- Mehalebi S.** (2008). Agrégation et gélicification de la β -lactoglobuline: Influence des interactions électrostatiques. Thèse présentée en vue de l'obtention du grade de Docteur .Spécialité Chimie et Physico-chimie des polymères. Université du Maine UMR CNRS 6120. Faculté des Sciences Polymères, Colloïdes, Interfaces. P: 01.
- Millan L., Caraballo I and Rabasco A.M.** (1998). The role of the drug/exipient particle size ratio in the percolation model for tablets. *Pharm. Res*, 15(2). Pp: 216-220.
- Molleta R.** (2002). Gestion des problèmes environnementaux dans les IAA. *Tech et Doc*. P: 600.
-

- Molinari H., Ragona L., Varani L., Musco G., Consonni R., Zetta L and Monaco H.L.** (1996). Partially folded structure of monomeric bovine β -lactoglobulin. *FEBS Lett.*, 381. Pp: 237-243.
- Moore S.A., Anderson F.B., Groom C.R., Haridas M., Baker E.N.** (1997). Three-dimensional structure of diferric bovine lactoferrin at 2,8Å resolution. *Journal of mol biology*, 174. P: 222.
- Moreton R.C.** (2006). Functionality and performance of Excipients, in *Pharmaceutical Technology*. Pp: 01-04.
- Morgan P.E., Treweek T.M., Lindner R.A., Price W.E and Carver J.A.** (2005). Casein proteins as molecular chaperones. *J. Agric. Food Chem.* 53. Pp: 2670-2683.
- Moriyama Y., Watanabe E., Kobayashi K., Harano H., Inui E and Takeda K.** (2008). Secondary structural change of bovine serum albumin in thermal denaturation up to 130 °C and protective effect of sodium dodecyl sulfate on the change. *Journal of Physical Chemistry B*, 112. Pp: 16585-16589.
- Muller A., Chaufer B., Merin U and Daufin G.** (2003). Purification of α -lactalbumin from a prepurified acid whey: Ultrafiltration or precipitation. *Lait*, 83. Pp: 439-451.
- Nachhaegari S.K and Bansal A.K.** (2004). Coprocessed excipients for solid dosage forms. *Pharmaceutical Technology*. Pp: 52-64.
- Nielsen N.S., Petersen A., Meyer A.S., Timm-Heinrich M and Jacobsen C.** (2004). Effects of lactoferrin, phytic acid and EDTA on oxidation in two food emulsions enriched with long-chain polyunsaturated fatty acids. *J Agric Food Chem*, 52(25). Pp: 7690-7699.
- Noiseux I., Gauthier S.F and Turgeon S.L.** (2002). Interactions between bovine β - lactoglobulin and peptides under different physico-chemical conditions. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 50. Pp: 1587-1592.
- Noppe W., Haezebrouck P., Hanssens I and De Cuyper M.** (1999). A simplified purification procedure of α -lactalbumin from milk using Ca^{2+} dependent adsorption in hydrophobic expanded bed chromatography. *Bioseparations*, 8. Pp: 153-158.
- Nugent S.G., Kumar D., Rampton D.S and Evans D.F.** (2001). Intestinal luminal pH in inflammatory bowel disease: possible determinants and implications for therapy with aminosalicylates and other drugs. *Gut*, 48. Pp: 571-577.
- Ormüs Z.D.** (1994). Granulation and coating. *Handbook of powder technology*. Chulia D., Deleuil M and Pourcelot Y edition, Elsevier, 9. Pp : 403-471.
- Palangié N.** (2011). Bicarbonate: Un concentré d'astuces pour votre maison, votre santé, votre beauté. Chap 01: Les fondamentaux du bicarbonate. Groupe Eyrolles. Pp: 01-47.
- Palmano K.P and Elgar D.F.** (2002). Détection and quantitation of lactoferrin in bovine whey samples by reversed-phase high-performance liquid chromatography on polystyrene-divinylbenzene. *Journal of Chromatography A*, 947(2). Pp: 307-311.
- Papagianni M.** (2007). Advances in citric acid fermentation by *Aspergillus niger*: Biochemical aspects, membrane transport and modeling. *Biotechnology Advances*, 25 (3). Pp: 244-263.
- Papiz M.Z., Sawyer L., Eliopoulos E.E., North A.C.T., Findlay J.B.C., Sivaprasadarao R., Jones T.A., Newcomer M.E and Kraulis P.J.** (1986). The structure of β -lactoglobulin and its similarity to plasma retinol-binding protein. *Nature*, 324. Pp: 383-385.
- Patton S.** (2004). *Milk: Its remarkable contribution to human health and well-being*. New Brunswick, NJ: Transaction Publishers. P: 182.
-

- Pearce R.J.** (1992). Whey protein recovery and whey protein fractionation. In: *Whey and Lactose Processing*, New-York. P: 272.
- Peck G.E., Baley G.J., McCurdy V.E and Banker G.S.** (1989). Tablet formulation and design in pharmaceutical dosage forms tablets. Vol 1. Chap. 2. 2nd edition. Lieberman A., Lachman L and Schwartz J.B edition. Dekker, New York. Pp: 78-128.
- Pelletier E., Sostmann K and Guichard E.** (1998). Measurement of interactions between β -Lactoglobulin and flavor compounds (esters, acids and pyrazines). By affinity and exclusion size chromatography. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 46. Pp: 1506-1509.
- Pennaforte S.** (1999). La contrefaçon des médicaments. Thèse présentée pour l'obtention du diplôme d'état de Docteur en Pharmacie. Université Paris V – René Descartes. Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques. P: 11.
- Peris-Tortajada M.** (2000). HPLC determination of carbohydrates in foods. LML Nollet. *Food Analysis by HPLC*. New York and Basel: Marcel Dekker Inc. Pp: 287-302.
- Permyakov E.A et Berliner G.E.** (2000). α -Lactalbumin: Structure et fonction. *FEBS Letters*, 473. Pp: 269-274.
- Pervaiz S and Brew K.** (1987). Homology and structure-function correlations between alpha 1-acid glycoprotein and serum retinol-binding protein and its relatives. *FASEB Journal*, 1. Pp: 209-214.
- Phadungath C.** (2005). Casein micelle structure: A concise review. *Songklanakarin. J. Sci. Technol*, 27(1). Pp: 201-212.
- Pharmacopée Européenne.** (2005).
- Pierce A., Colavizza D., Benaissa M., Maes P., Tartar A., Montreuil J and Spik G.** (1991). Molecular cloning and séquence analysis of bovine lactotransferrin. *European Journal of Biochemistry*, 196(1). Pp: 177-184.
- Pifferi G and Restani P.** (2003). The safety of pharmaceutical excipients. *Farmaco*, 58(8). Pp: 541-550.
- Pihlanto-Leppälä A.** (2001). Bioactive peptides derived from bovine whey proteins opioid and ace-inhibitory peptides. *Trends in Food Science et Technology*, 11. P: 347.
- Pissano A., Pacher N.H., Redmound J.W., Williams K.L and Gooley A.A.** (1994). Characterization of O-linked glycolysation motifs in the glycopeptide domain of bovine κ -casein. *Glycobiology*, 4. Pp: 837-844.
- Pougheon I., Pougheon A., Pougheon S.** (2001). Contribution à l'étude des variations de la composition du lait et ses conséquences en technologie laitière. Thèse pour obtenir le grade de docteur vétérinaire diplôme d'état Présentée et soutenue publiquement. Toulouse. P: 01-40.
- Préaux G., Braunitzer G., Shrank B and Stangl A.** (1979). The amino acid sequence of goat β -lactoglobulin. *Hoop-Seyley's Z. Physiol. Chem*, 360. Pp: 1595-1604.
- Rafidison P.** (2008). Excipients: Hot topics. *STP Pharma Pratiques*, 18(3). Pp: 269-273.
- Ragab D.D., Elfadil M., Babiker E and Eltinay H.A.** (2004). Fractionation, solubility and functional properties of cowpea (*Vigna unguiculata*) proteins as affected by pH and or salt concentration. *Food Chemistry*, 84. Pp: 207-212.
- Reddy Bhanuprakash G., Anil Kumar P and Satish Kumar M.** (2006). Chaperone-like activity and hydrophobicity of α -crystallin. *IUBMB Life*, 58(11). Pp: 632-641.
-

- Relkin P.** (1998). Reversibility of heat-induced conformational changes and surface exposed hydrophobic clusters of β -lactoglobulin: Their role in heat-induced sol-gel state transition. *Biological Macromolecules*, 22. Pp: 59-66.
- Remeuf F., Cossin V., Dervin C et Tomasson R.** (1991). Relation entre les paramètres physico-chimiques des laits et son aptitude fromagère. *Lait*, 71. Pp: 397-421.
- Remeuf F.** (1994). Relations entre les caractéristiques physico- chimiques et aptitudes fromagères des laits. *Rec, méd, vét*, 170 (6/7). Pp: 359-365.
- Ribadeau-Dumas B and Grappin R.** (1989). Milk protein analysis. *Lait*, 25. P: 357.
- Ribet J.** (2003). Fonctionnalisation des excipients: Application à la comprimabilité des celluloses et des saccharoses. Thèse pour obtenir le grade de Docteur de l'Université de Limoges. Discipline des Sciences de Biologie et de Santé. Pp: 04-28.
- Riechel P., Weiss T., Weiss M., Ulber R., Buchholz H., Sheper T.** (1998). Determination of minor whey protein bovin lactoferrin in cheese whey concentrates with capillary electrophoresis. *Journal of Chromatography*, 817. P: 187.
- Ringman J.M., Frautschy S.A., Cole G.M., Masterman D.L and Cummings J.L.A.** (2005). Potential role of the curry spice curcumin in Alzheimer's disease. *Curr. Alzheimer Res*, 02. Pp: 131-136.
- Robin O., Turgeon S and Paquin P.** (1992). Functional properties of milk proteins. Hui Y.H edition. VCH Publishers Inc. Dairy Science and Technology Handbook. Principles and Properties, 01. Pp: 277-354.
- Ronez F.** (2012). Le lait et sa coagulation. *You Lab*. P: 02.
- Rossi L., Mazzitelli S., Arciello M., Capo C.R and Rotilio G.** (2008). Benefits from Dietary Polyphenols for Brain Aging and Alzheimer's Disease. *Neurochem Res*, 33. Pp: 2390-2400.
- Roufik S.** (2005). Etude des interactions β -Lactoglobuline bovine: peptides bioactifs et digestibilité in vitro des complexes. Thèse présentée à la faculté des Sciences de l'Agriculture et de l'Alimentation pour l'obtention du grade de Philosophiae Doctor. Option des Sciences et Technologie des Aliments. Université Laval. pp : 10-60.
- Rowe R.C and Roberts R.J.** (1998). Artificial intelligence in pharmaceutical product formulation. knowledge-based and expert systems, *PSTT I* (4). Pp: 153 -159.
- Rubinstein A.** (2007). Gastrointestinal anatomy, physiology and permentation pathways. Touitou E and Barry B.W editions. Enhancement in Drug Delivery. Taylor and Fracis Group. New York. Pp: 03-35.
- Rudnic E.M and Kottle M.K.** (1996). Tables dosage forms in "Modem Pharmceutics". Bankers G. S and Rhodes C. T. New York. Marcel Dekker Inc, 72. Pp: 333-394.
- Rudolph M.W., Klein S., Beckert T.E., Petereit H and Dressman J.B.** (2001). A new 5-aminosalicylic acid multi-unit dosage form for the therapy of ulcivariate colitis. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 51. Pp: 183-190.
- Sagis L.M., Prins A., Mostert A and Linden E.V.** (2001). Effect of copper ions on the drainage stability of foams prepared from egg white. *Colloïds and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 180. Pp: 163-172.
- Saidou C.** (2012). Propriétés physico-chimiques et fonctionnelles des gommés hydrocolloïdes des écorces de *Triumfetta cordifolia* et *Bridelia thermifolia*. Thèse pour obtenir le grade de Docteur. Spécialité: Mécanique des fluides, Procédés, Energétique. Université de Grenoble. Pp: 06-24.
-

- Salvatore D.B., Duraffourg N., Favier A., Persson B.A., Lund M., Delage M.M., Silvers R., Schwalbe H., Croguennec T., Bouhallab S and Forge V.** (2011). Investigation at residue level of the early steps during the assembly of two proteins into supramolecular objects. *Biomacromolecules*, 12(6). Pp: 2200-2210.
- Sanchez L., Aranda P., Perez M.D and Calvo M.** (1988). Concentration of Lactoferrin and transferrin throughout lactation in cow's colostrum and milk. *Biological Chemistry Hoppe Seyler*, 369(9). Pp: 1005-1008.
- Satue-Gracia M.T., Frankel E.N., Rangavajhyala N and German J.B.** (2000). Lactoferrin in infant formulas: Effect on oxidation. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 48(10). Pp: 4984-4990.
- Sawyer L.** (2003). β -lactoglobulin. In *Advanced Dairy Chemistry*. 3rd ed. P.F.Fox and P.Mc Sweeney, eds Kluwer, Amsterdam, The Netherlands. Pp: 319-386.
- Sawyer L and Kontopidis G.** (2000). The core lipocalin, bovine β lactoglobulin. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1482. Pp: 136-148.
- Sawyer L., Papiz M.Z., North A.C.T and Eliopoulos E.E.** (1985). Structure and function of bovine β -lactoglobulin. *Biochem. Soc. Trans*, 13. Pp: 265-266.
- Schmitt C.** (2000). Study of complex coacervation between beta-lactoglobulin and acacia gum in aqueous medium. Thèse pour obtenir le grade de Docteur de l'Institut National Polytechnique de Lorraine. Spécialité de Biotechnologies et Industries Alimentaires. Pp : 60-73.
- Scott A.W.** (1999). Non-medicinal ingredients. *Fleview, Drug Saf. S (Suppl.1)*. Pp: 95-100.
- Selmane D.** (2010). Etude de l'extraction des protéines de coproduits d'abattage et de leur valorisation comme ingrédients fonctionnels. Thèse présentée à l'Université Blaise Pascal pour l'obtention du grade de Docteur en Génie des Procédés Alimentaires. Pp: 17-30.
- Selzer T., Radau M and Kreuter J.** (1999). The use of isothermal heat conduction microcalorimetry to evaluate drug stability in tablets. *Int. J. Pharm.* 184(2). Pp: 199-206.
- Serajuddin A.T.M., Thakur A.B., Ghoshal R.N., Fakes M.G., Ranadive S.A., Morris K.R and Varia S.A.** (1999). Selection of solid dosage form composition enough drug-excipient compatibility testing. *J. Pharm. Sci.* 88. Pp: 696-704.
- Shin K., Wakabayashi H., Yamauchi K., Teraguchi S., Tamura Y., Kurokawa M and Shiraki K.** (2005). Effects of orally administered bovine lactoferrin and lactoperoxidase on influenza virus infection in mice. *Journal of Medical Microbiology*, 54(8). Pp: 717-723.
- Shoba G., Joy D., Joseph T., Majeed M., Rajendran R et Srinivas P.S.** (1998). Influence of piperine on the pharmacokinetics of curcumin in animals and human volunteers. *Planta Med*, 64(4). Pp: 6-353.
- Siepmann F., Siepmann J., Walther M., Mac Rae R.J and Bodmeier R.** (2008). Polymer blends for controlled release coatings. *Journal of Controlled Release*, 125. Pp: 01-15.
- Singh B.N.** (2007). Modified-release solid formulation for colonic delivery. *Recent Patents on Drug delivery and Formulation*, 01. Pp: 53-63.
- Singh N.B and Kim K.H.** (2000). Floating drug delivery systems: an approach to oral controlled drug delivery via gastric retention. *J. Control. Release*, 63. Pp: 235-259.
- Smithers G.W.** (2008). Whey and whey proteins-From 'gutter-to-gold'. *International Dairy Journal*, 18(7). Pp: 695-704.
-

- Smola M.** (2008). Contribution à l'étude de la formulation et de l'analyse physicochimique de formulations pédiatriques micro émulsionnées. Thèse présentée pour l'obtention du grade de Docteur de l'Université Louis Pasteur en Sciences Pharmaceutiques. Pp: 25-31.
- Soltani E.K.** (2011). Développement de nouveaux systèmes à base de polymères biodégradables pour la libération prolongée d'anti-inflammatoires: cas de l'amidon et de l'acide niflumique. Mémoire présenté pour l'obtention du diplôme de Magister à la faculté de Technologie. Département de génie des procédés. Option: Génie des procédés pharmaceutiques. Pp: 14-76.
- Somma A., Ferranti P., Addeo F., Mauriello R., Chainese L.** (2008). Peptidomic approach based on combined capillary isoelectric focusing and mass spectrometry for the characterization of the plasmin primary product from bovine and water buffalo β -casein. *Journal of chromatography A*, 1192. Pp: 294-300.
- Stites W.E.** (1997). Protein-protein interactions: Interface structure, binding thermodynamics and mutational analysis. *Chem. Rev*, 97. P : 1233.
- Sturgeon R.J.** (2000). Monosaccharides and sugar alcohol analysis. In: RA Meyers. *Encyclopedia of Analytical Chemistry-Applications. Theory and Instrumentation*. Chichester: John Wiley and Sons Ltd. Pp: 834-859.
- Su R., Qi W., He Z., Zhang Y and Jin F.** (2008). Multilevel structural nature and interactions of bovine serum albumin during heat-induced aggregation process. *Food Hydrocolloids*, 22(6). Pp: 995-1005.
- Swaigood H.E.** (1992). Chemistry of casein. *Advanced dairy chemistry. Elsevier Applied Science*, 1. P: 63.
- Swaigood H.E.** (1995). Protein and amino acid composition of bovine milk. In: Jensen R.G. *Handbook of milk composition*. Academic Press, San Diego. Pp: 464-468.
- Takada Y., Kobayashi N., Kato K and Matsuyama H.** (1997). Effects of whey protein on calcium and bone metabolism in ovariectomized rats. *Jo Nutr Sci Vitaminol*, Tokyo, 43. Pp: 199-210.
- Taulier N and Chalikian T.V.** (2001). Characterization of pH-induced transitions of β -lactoglobulin: Ultrasonic, densimetric and spectroscopic studies. *Journal of Molecular Biology*, 217(4). Pp: 873-889.
- Tchoreloff P., Leclerc B., Benoist G et Bertocchi L.** (2012). Comprimés faiblement dosés à réseau de polymères. *Ethypharm*. Pp: 1010-1023.
- Thakur R.K., Villette C., Aubry J.M and Delaplace G.** (2008). Dynamique émulsification and catastrophic phase inversion of lecithin-based emulsions. *Colloids and Surfaces*, 315. Pp: 285- 293.
- Ting K.L.H and Jermigan R.L.** (2002). Identifying a folding nucleus for the lysosym/ α -lactalbumin family from sequence conservation clusters. *Journal of Molecular Evolution*, 54. Pp: 425-436.
- Tolkach A., Steinle S and Kulozik U.** (2005). Optimization of thermal pretreatment conditions for the separation of native α -lactalbumin from whey protein concentrates by means of selective denaturation of β -lactoglobulin. *Journal of Food Science*, 70. Pp: 557-566.
- Tompson M.P., Tarassuk N.P., Jeness R., Lillevik H.A., Ashworth V.S and Rose D.** (1965). Nomenclature of the proteins of cow's milk. Second revision. *Journal of Dairy Science*, 48. Pp: 159-169.
- Troost F.J., Steijns J., Saris W.H.M and Brummer R.J.M.** (2001). Gastric digestion of bovine lactoferrin in vivo in adults. *Journal of Nutrition*, 131(8). Pp: 2101-2104.
-

- Tsai C., Xu D and Nissinov R.** (1997). Structural motifs at protein-protein interfaces: Protein cores versus two-state and three state model complexes. *Protein Sci*, 6. P: 1797.
- Uhrinova S., Smith M.H., Jameson G.P., Uhrin D., Sawyer L and Barlow P.N.** (2000). Structural changes accompanying pH-induced dissociation of β -lactoglobulin dimer. *Biochemistry*, 39. Pp: 3565-3574.
- Upadrashta S.M., Katikaneni P.R and Nuessle N.O.** (1992). Chitosan as a tablet binder. *Drug. Dev. Ind. Pharm.* 15 (15). Pp: 1701-1708.
- Van der Strate B.W.A., Beljaars L., Molema G., Harmsen M.C and Meijer D.K.F.** (2001). Antiviral activities of lactoferrin. *Antiviral Research*, 52(3). Pp: 225-239.
- Vandamme T.F., Lenory A., Charrueau C and Chaumeil J.C.** (2002). The use of polysaccharides to target drugs to the colon. *Carbohydr Polym*, 48. Pp: 219-231.
- Viault C.** (2006). Développement galénique d'un médicament générique: De la préformulation à la formulation d'un comprimé à libération immédiate. Thèse présentée pour l'obtention de diplôme d'états de Docteur en Pharmacie. Université de Nantes. Pp: 05-11.
- Villaflores O.B., Chen Y., Chen C., Yeh J and Wu T.** (2012). Curcuminoids and resveratrol as anti-Alzheimer agents. *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology*, 51. Pp: 515-525.
- Visavarunroj N and Remon J.P.** (1992). Evaltraton of maltodextrin as binding agent. *Drug. Dev. Ind. Pharm.* 15 (15). Pp: 1691-1700.
- Visschers R.W and Jongh H.J.** (2005). Disulfide bond formation in food protein aggregation and gelation. *Biotechnology Advances*, 23. P: 75.
- Wakabayashi H., Takase M and Tomita M.** (2003). Lactoferricin derived from milk protein lactoferrin. *Curr Pharm Des*, 9(16). Pp: 1277-1287.
- Wal J.M.** (2002). Cow's milk proteins / Allergens. *Annals of Allergy Asthma and Immunology*, 89. Pp: 03-10.
- Wal J.M.** (2011). Allergénicité des protéines laitières. *Innovations agronomiques*, 13. Pp: 25-43.
- Wang Q., Allen J.C and Swaisgood H.E.** (1997a). Binding of retinoides to β -Lactoglobulin isolated by bioselective adsorption. *Journal of Dairy Science*, 80. Pp: 1047-1053.
- Wang Q., Allen J.C and Swaisgood H.E.** (1997b). Binding of vitamin D and cholesterol to β -Lactoglobulin. *Journal of Dairy Science*, 80. Pp: 1054-1059.
- Watts P.J and Illum L.** (1997). Colonic drug delivery. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 23. Pp: 893-913.
- Weinbreck F., Nieuwenhuijse H., Robijn G.W and de Kruif C.G.** (2003). Complex formation of whey proteins: Exocellular polysaccharide EPS B40. *Langmuir*, 19. Pp: 9404-9410.
- Wirth D.D., Baertschi S.W., Johson R.A., Maple S.R., Miller M.S., Hailenbeck D.K and Gregg S.M.** (1998). Maillard reaction of lactose and fluoxetine hydrochloride, a secondary amine. *J. Pharm Sci*, 87. Pp: 31-39.
- Wouessi Djewe D.** (2012). Pharmacie Galénique: Voies d'administration et formes pharmaceutiques. Chapitre 5: Formes galéniques administrées par voies entérales. Pp: 11-12.
- Wu S.Y., Perez M.P., Puyol P and Sawyer L.** (1999). β -Lactoglobulin palmitate within its central cavity. *The Journal of Biological Chemistry*, 274. Pp: 170-174.
-

- Xu D., Lin S.L and Nussinov R.** (1997). Protein binding versus protein folding: The role of hydrophilic bridges in protein associations. *J. Mol. Biol.*, 265. P: 68.
- Yannai S. (2004).** Dictionary of Food Compounds with CD-ROM: Additives, Flavors, and Ingredients. CRC Press. P: 1784.
- Yang L., Watanabe S., Li J., Chu J.S., Katsuma M., Yokohama S and Fix J.A.** (2003). Effect of colonic lactulose availability on the timing of drug release onset in vivo from a unique colon-specific drug delivery system (CODES). *Pharmaceutical Research*, 20. Pp: 429-434.
- Ye X and Yoshida S.** (2000). Isolation of lactoperoxidase, lactoferrin, α -lactalbumine, β -lactoglobulin B and β -lactoglobulin A from bovin rennet whey using ion exchange chromatography. *Int. J. Bioch et Cell, Biol*, 32. P: 143.
- Yousefi R.L., Shchutskaya Y.Y., Zimny J., Gaudin J.C., Moosavi-Movahedi A.A., Muronetz V.I., Zuev Y.F., Chobert J.M and Haertlé T.** (2009). Chaperone-like activities of different molecular forms of beta-casein. Importance of polarity of N-terminal hydrophilic domain. *Biopolymers*, 91(8). Pp: 32-623.
- Zhang G.G., Law Z.D., Schmitt E.A and Qiu Y.** (2004). Phase transformation considerations during process development and manufacture of solid oral dosage forms. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 56. Pp: 371-390.
- Zhang X., Fu X., Zhang H., Liu C., Jiao W and Chang Z.** (2005). Chaperone-like activity of β -casein. *The International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, 37. Pp: 1232–1240.
-

Remerciement

Avant tout, on tient à remercier DIEU, tout puissant, qui nous a donné la force, la santé, la patience et la volonté pour la réalisation de ce travail ; on tient à adresser, nos profondes gratitudee et nos vifs remerciements à toutes personne qui nous a apporté son aide et son soutien ;

En particulier, Dr A. Akbache, car la réussite de ce travaille ne serait pas possible sans son grand apport, et son aide.

On tient à remercier le Co-encadreur, M^{lle} L. Tir pour ses conseils, sa rigueur scientifique, sa sympathie et son aide précieuse pour la réalisation de ce travail en nous faisant bénéficier de sa connaissance.

Nos remerciements vont également :

A nos enseignants du département de Biologie.

A l'ensemble du personnel de l'IPROB Laboratoire

Enfin, on n'oublie pas de dire merci à nos familles car sans eux ce travail n'aurait pas vu le jour.

V.1. Le taux de protéines

Le dosage des protéines par la méthode de Kjeldahl donne les résultats suivants:

Tableau 15: Dosage des protéines.

Répétitions	Pourcentages de protéines (%)
01	68,51
02	70,54
03	67,62
04	70,54
05	70,26
06	70,04
Moyenne	69,58
Fiche signalétique du produit commercial	70

Les résultats indiquent que le taux de protéines déterminé par la méthode de Kjeldahl correspond à celui indiqué dans la fiche signalétique émise par le fournisseur.

V.2. Essais de comprimabilité

Cet essai qui consiste à tester le pouvoir de comprimabilité des différents excipients donne les résultats résumés dans le tableau 16.

Tableau 16: Résultats de comprimabilité.

Essai	Observation
Poudre de CPL seule	Comprimabilité non satisfaisante
Poudre de CPL + gomme arabique	Comprimabilité faible
Poudre de CPL + gomme arabique + saccharose	Comprimabilité satisfaisante

Le mélange (prémixte) constitué de poudre de CPL, gomme arabique et de saccharose exprime une comprimabilité satisfaisante (comprimés durs, non poussiéreux et de forme bien défini). Alors que, le prémixte constitué de poudre de CPL et de gomme arabique exprime une comprimabilité faible (comprimés friables), et celui constitué de poudre de CPL seule exprime une comprimabilité non satisfaisante (les comprimés résultants sont sensibles à l'écrasement et très poussiéreux) (figure 26).

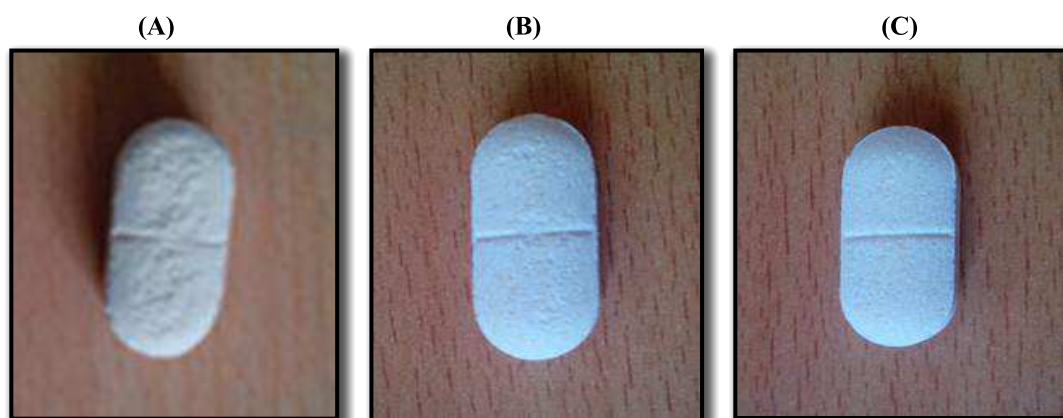


Figure 26: Comprimé (A) CPL seule, (B) CPL + gomme arabique, (C) CPL + gomme arabique + saccharose

La faible comprimabilité du CPL peut être traduite par l'hétérogénéité de la taille des particules (amorphes) ce qui rend les liaisons interparticulaires et les surfaces de contact très limitées.

La comprimabilité des comprimés varie peu après l'ajout de saccharose, car ce dernier constitue un excipient inerte qui joue le rôle d'un diluant.

Le pouvoir de comprimabilité augmente après l'introduction de la gomme arabique qui joue le rôle d'un liant dans la formulation. Elle renforce et favorise les liaisons interparticulaires et permet de diminuer la force lors de la compression (**Tchoreloff et al., 2012**).

La gomme arabique est aussi utilisée pour leurs propriétés cohésives qui améliorent l'aspect physique, la dureté et la fiabilité des comprimés. Ces résultats concordent avec les résultats trouvés par **Saidou, (2012)** et **DeMerlis et al., (2011)**.

V.3. Essais de formulation

Le passage par les essais de formulation constitue une étape d'optimisation des excipients, ou une amélioration de comprimabilité est observée (de test 1 à test 8), ces essais nous ont permis de sélectionner la formule adaptée à l'étude (test 8): 65% CPL, 15% gomme arabique et 20% saccharose. Ce prémixte présente les meilleures caractéristiques de compression directe.

V.4. Granulation

Le prémixte a subi une granulation par voie humide, ce qui permet d'obtenir un granulat avec une meilleure cohésion.

La granulation transforme les particules pulvérulentes de mélange initial en agrégats solides plus ou moins denses et poreux (figure 27), le liquide de mouillage servant de ciment

interparticulaire, il se dépose à la surface des particules qui vont adhérer les unes aux autres par des liaisons de type Van Der Waal et liaisons hydrogènes (Wouessi Djewe, 2012).



Figure 27: Granulats obtenus

V.4.1. Principaux contrôles pharmacotechniques effectués sur les granulats

Afin de bien visualiser l'effet de la granulation sur les prémixtes, des contrôles pharmacotechniques sont effectués. Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau 17.

Tableau 17: Principaux contrôles pharmacotechniques effectués sur les granulats.

Contrôle	Résultat avant granulation	Résultat après granulation	Discussion
Caractères macroscopiques	Aspect pulvérulent Couleur hétérogène Odeur du lait.	Aspect granuleux Couleur homogène Odeur initiale du lait est plus ou moins masquée.	Effet de granulation. Effet des arômes.
Granulométrie	Hétérogène	0,5 mm (voir figure 28).	Effet de granulation (broyage/tamisage) (voir annexe 09).
Ecoulement	13,43 s	7,33 s	L'effet de la granulation sur la forme des grains, qui est rendue plus sphérique ce qui est plus favorable à l'écoulement.
Volume apparent	2 ml	5 ml	Le bon écoulement et la taille homogène offrent un pouvoir de réarrangement, et par conséquent une diminution du volume occupé.

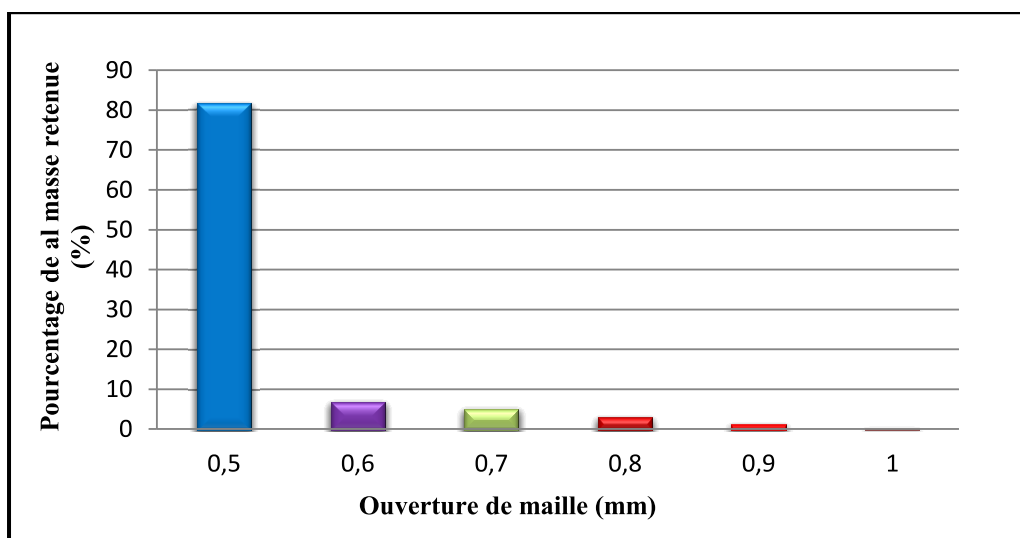


Figure 28: Répartition granulométrique de granulat

V.5. Principaux contrôles effectués sur les comprimés

Afin de s'assurer que les comprimés fabriqués répondent aux exigences fixées par **La Pharmacopée Européenne (2005)**, des contrôles pharmacotechniques sont effectués. Les résultats obtenus sont consignés dans le tableau 18.

V.5.1. Caractères macroscopiques des comprimés

D'après le contrôle visuel des comprimés fabriqués, ces derniers présentent certains caractères, qui sont résumés dans le tableau 18.

Tableau 18: Observations du contrôle visuel.

Caractère	Observation
Surface	Plus ou moins lisse, brillante, couleur homogène.
Forme	Ovale, bien définie assez grippée.
Dimensions (cm)	Longueur 2,3 ; largeur 1,1 ; hauteur 0,3.
Masse moyenne des comprimés (g)	1,49
Masse moyenne de sécabilité (g)	0,747 / 50,13 %
Friabilité	2,3%

Les caractères macroscopiques des comprimés dépendent des paramètres de fabrication (masse, force de compression, forme de la matrice...). Cependant, le grippage qui se traduit par des traces sur les côtés du comprimé, est dû au graissage insuffisant, qui conduit à un frottement aux pionçons et aux matrices, provoquant un collage qui empêche l'éjection ; et la perte en masse lors du test de friabilité (figures 29-30).



Figure 29: Comprimé à la base de CPL seul



Figure 30: Comprimés fabriqués

La figure 31 présente la distribution des masses de 10 comprimés pris aléatoirement, par rapport à la masse moyenne. Ces résultats sont exprimés en g.

La figure 32 présente la distribution des masses de sécabilité de 10 comprimés pris aléatoirement, par rapport à la masse moyenne de sécabilité. Ces résultats sont exprimés en g.

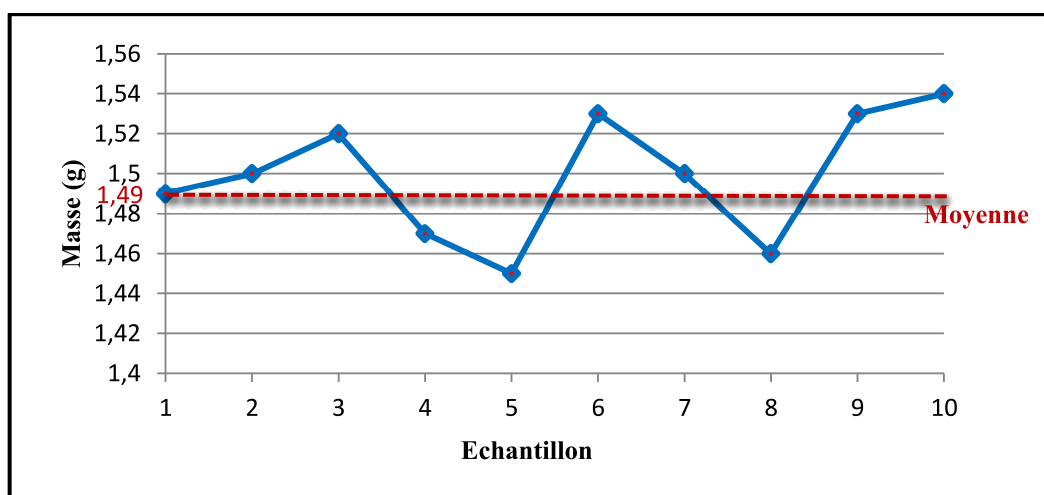


Figure 31: Distribution des masses par rapport à la masse moyenne

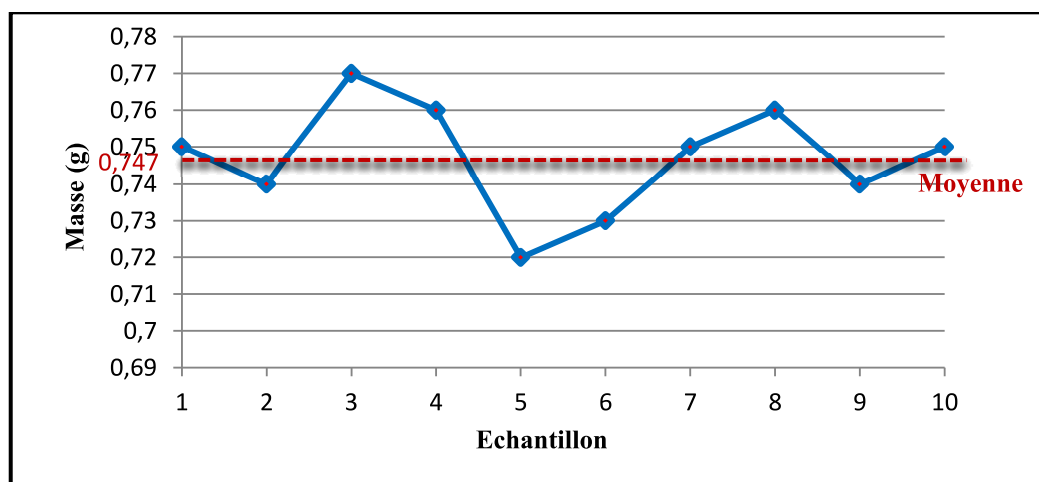


Figure 32: Distribution des masses par rapport à la masse moyenne de sécabilité

D'après les figures 31 et 32, et l'analyse des résultats des tests d'uniformité de masse et de sécabilité (annexes 10 et 11) montrent que les écarts type moyens correspondants à 1,68% et 1,55% respectivement et ne sont pas statistiquement significatifs par rapport aux masses moyennes, car ils sont inférieurs à 5%, l'écart limite fixé par **La Pharmacopée Européenne**. Ainsi, il n'y a aucune masse présente un écart type supérieur à 5% par rapport à la masse moyenne. Ces valeurs indiquent une uniformité du poids des comprimés.

Les variations minimales de la masse d'un comprimé à un autre ont pour cause essentielle le réglage de la comprimeuse, qui représente un facteur externe à la formulation. Ces variations ne seront pas prises en compte.

V.5.2. Temps de désagrégation

Les temps nécessaires à la désagrégation totale de 03 comprimés à des valeurs de pH qui varient entre 1,2 et 8 sont notés dans l'annexe 12. Le temps moyen et l'écart type sont également calculés.

Les résultats moyens de la désagrégation (exprimés en min) sont consignés dans la figure 33.

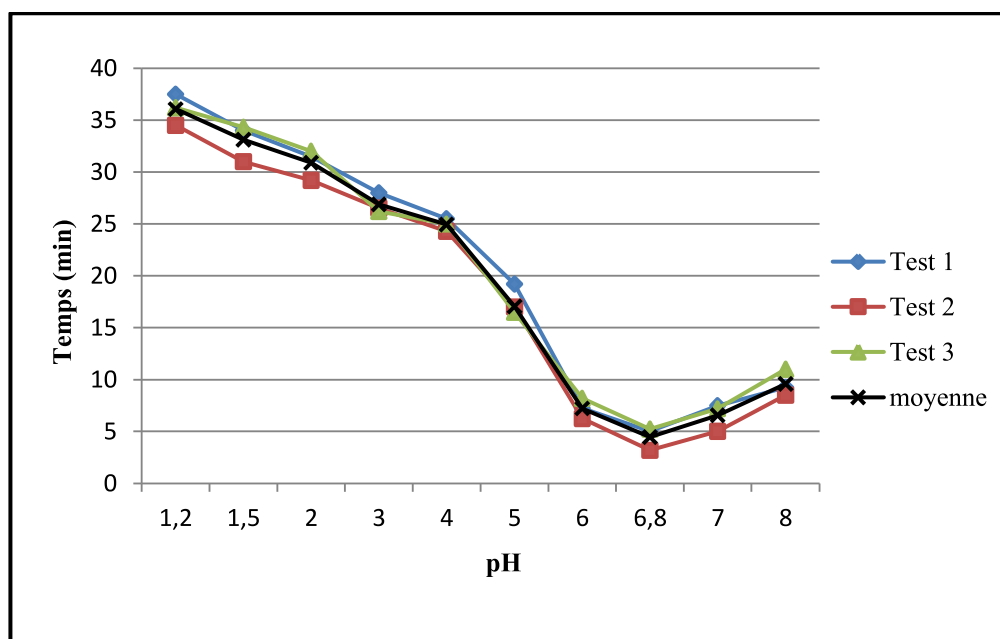


Figure 33: Temps de désagrégation des différents comprimés en fonction de pH

D'après la figure 33, les comprimés se désagrégèrent différemment en fonction du pH. En tenant compte des valeurs moyennes:

A pH très acide (1,2 à 4), la désagrégation est lente, le temps varie de $36,06 \pm 1,5$ min à $24,93 \pm 0,6$ min. A pH légèrement acide (4 à 6), une diminution accrue du temps de désagrégation est observée, le temps est diminué de $24,93 \pm 0,6$ min à $7,23 \pm 0,97$ min.

A pH neutre à alcalin (6 à 8), une diminution continue du temps de désagrégation est observée, jusqu'à un temps minimale de $4,48 \pm 1,11$ min à pH 6,8. Et à partir de ce pH, une faible augmentation du temps commence pour atteindre la valeur $9,58 \pm 1,28$ min à pH 8.

D'après le profil de désagrégation obtenu, la forme développée représente un comprimé matriciel à désagrégation pH dépendante:

- La désagrégation est lente en milieu acide (en tenant compte le temps moyen de vidange des comprimés, au bout de 30 min (**Beesh, 2010 ; Lahnin, 2002**)).
- La désagrégation est rapide en milieu alcalin (en tenant compte le temps de désintégration dans l'intestin, au bout de 15 min (**Beesh, 2010**)).

Ce profil est en accord avec celui trouvé par **Boudendouna, (2010) et Viault, (2006)**.

Lors de l'essai de désagrégation à des valeurs de pH acides, on observe deux phénomènes (figure 34):

1. Un gonflement de la matrice, dû à la diffusion de solvant à l'intérieur.
2. Une gélification à la surface, se forme par les protéines du lait qui possèdent des propriétés de gélification, apportant une efficacité liante, tout en gardant ses propriétés désintégrantées efficaces à des valeurs de pH alcalins (**Britten et Giroux, 2001**).

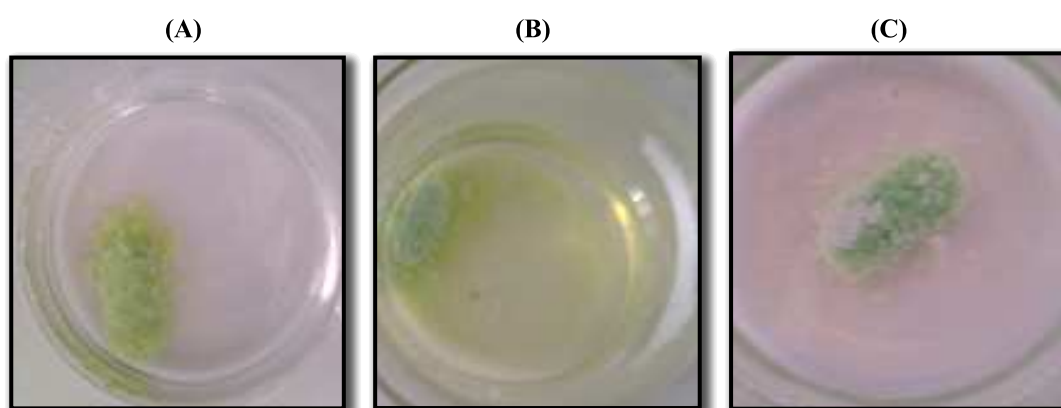


Figure 34: Apparence des comprimés en milieux à pH 1,2 (A) ; 6,8 (B) et 8 (C) après 01 minute

La gélification est favorisée par des pH extrêmes par rapport aux pHi de protéines lactières (varient de 4,5 à 6,5). La couche gélifiée est formée par les caséines grâce à des interactions hydrophobes à $\text{pH} < 5$ (**Britten et Giroux, 2001**), et par les protéines lactosériques grâce à des interactions électrostatiques, hydrogènes et ponts disulfure aux mêmes valeurs de pH (**Vischers et Jongh, 2005**).

En effet, Aux valeurs de pH très acides ($\text{pH} < 3,5$), les protéines du lait, étaient chargés positivement, ce qui favorisait les répulsions électrostatiques entre les molécules. Cependant, les micelles sont hydrophobes à la surface grâce aux caséines κ , les répulsions électrostatiques

sont faibles et l'effet hydrophobe prédomine entre les molécules des caséines κ et les autres protéines, entraînant ces dernières dans le gel formé. Les ponts disulfure et hydrogènes des protéines lactosériques favorisent ainsi la formation de gel (Ikeda, 2003; Ikeda et Morris, 2002).

Tandis qu'aux pH voisins de pH_i des protéines lactiques (5 à 6,8) on observe une désintégration accélérée (de 17,06 à 4,48 min), à ce stade, on assiste à des augmentations du taux de désintégration de la matrice, due à la diminution de pouvoir de gélification qui est minimale à cet intervalle, comme démontrent les travaux de Roufik, (2005) ; Fox, (2003) ; Taulier et Chalikian, (2001) et Euston et Hirst, (1999).

D'autre part, la désintégration prolongée est renforcée par la combinaison entre les excipients qui composent la forme, entre la gomme arabique et les protéines lactosériques, plus précisément la β -la, ce complexe possède des fortes propriétés liantes et de formation de gel stable une fois exposé au solvant à $pH < pH_i$ de la β -lg (Schmitt, 2000).

V.5.3. Résultats de dissolution

Le test de dissolution est effectué pour confirmer les résultats de test de la désagrégation, en suivant la libération d'une substance modèle (curcumine) à partir de la forme développée, en fonction de pH.

- **Cinétique de la libération à pH 1,2**

Les résultats obtenus après l'analyse en spectrophotométrie-UV (589 nm), permettent de tracer une courbe d'étalonnage (annexe 13), avec l'équation: $y = 0,0128x + 0,0734$, et le coefficient de corrélation $R^2 = 0,98$, pour déterminer les concentrations de la curcumine dissoute. Le profil de libération de la curcumine obtenus est présenté dans la figure 35 (les valeurs obtenues sont résumés dans l'annexe 15).

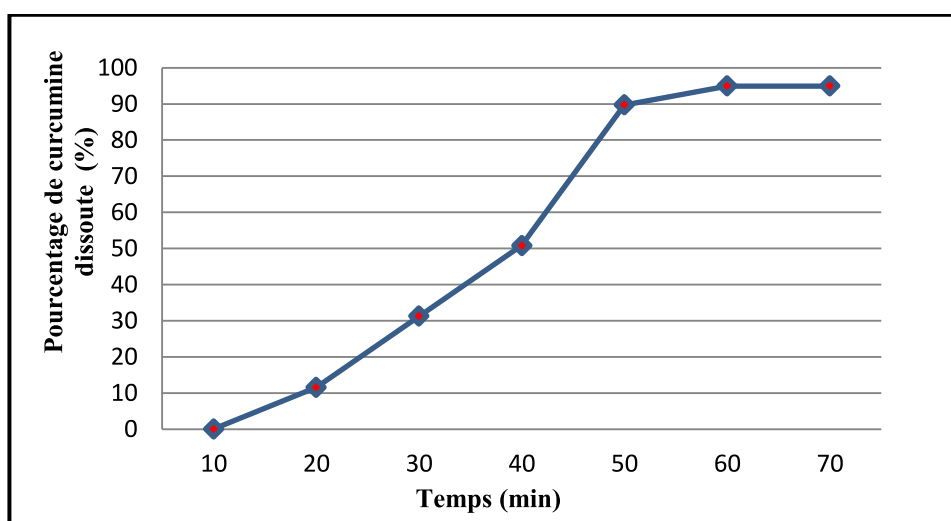


Figure 35: Cinétique de libération à pH gastrique (1,2)

La figure 35 montre que la libération de la curcumine à partir de la forme développée s'est effectuée de façon lente à pH gastrique (1,2), au cours du temps. La curcumine est presque complètement dissoute au bout de 70 min (95 %).

Après les 10 min, la concentration est nulle. Après 20 min elle arrive à 11,5 %. Cette concentration augmente lentement pour atteindre 50 % à 40 min et 80 % à 50 min.

- **Cinétique de la libération à pH 6,8**

Les résultats obtenus après l'analyse en spectrophotométrie-UV (589 nm), permettent de tracer une courbe d'étalonnage (annexe 14), avec l'équation: $y = 0,0138x + 0,081$, et le coefficient de corrélation $R^2 = 0,96$, pour déterminer les concentrations de la curcumine dissoute. Le profil de libération de la curcumine obtenu est présenté dans la figure 36 (les valeurs obtenues sont résumés dans l'annexe 16).

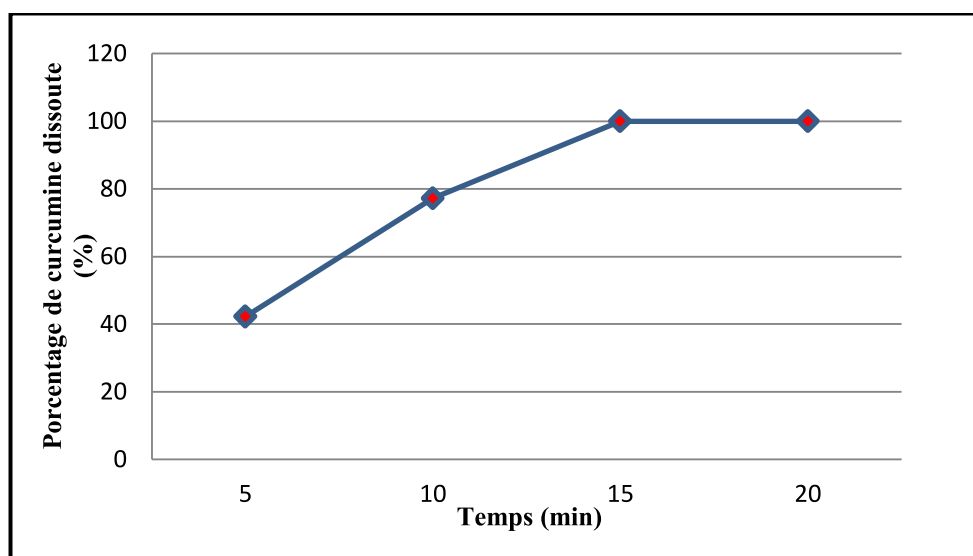


Figure 36: Cinétique de libération à pH intestinal (6,8)

Comme nous pouvons le constater en observant la figure 36. La libération de la curcumine à partir de la forme développée est très rapide à pH intestinale (6,8). En effet, plus de 40 % a été libéré pendant les premiers 5 min, et presque 80 % pendant 10 min. La libération est complète après 15 min (100 %).

- **Comparaison statistique des résultats de dissolution**

En ce qui concerne l'interprétation statistique des résultats, les différents milieux ont fait l'objet de comparaisons multiples à chaque temps. Parmi les nombreuses données issues de cette analyse statistique, les résultats suivants ont été obtenus :

Au temps T = 5 min: Le pourcentage de la curcumine libéré en milieu à pH 1,2 est déjà significativement différent du pourcentage de la curcumine libéré en milieu à pH 6,8 (de 0 % à pH 1,2 et 42,25 % à pH 6,8).

Au temps T = 10 min: La libération à partir des formules est toujours significativement différente dans les milieux. Elle reste nulle dans le milieu à pH 1,2 tandis qu'elle arrive à 77,25 % dans le milieu à pH 6,8.

Au temps T = 15 min: La libération à partir des formules reste toujours significativement différente dans les milieux. Le temps ou le pourcentage de libération ne dépasse pas 11,5 % dans le milieu à pH 1,2, la libération dans le milieu à pH 6,8 est complète avec un pourcentage de 100 %.

Notant également que la libération dans le milieu à pH 1,2 est presque complète avec un pourcentage de 95 %, mais elle prend un temps prolongé (60 min) par rapport au milieu à pH 6,8.



Figure 37: Solution obtenue après 40 min
à pH 1,2



Figure 38: Solution obtenue après 15 min
à pH 6,8

On constate en observant les courbes illustrant les profils de libération de la curcumine dans les deux milieux, et à partir de la comparaison statistique, que la libération de la curcumine à partir de la forme développée est influencée par le pH.

- **Libération à pH 1,2 correspondant au milieu gastrique:**

Le profil de libération à partir de la forme étudiée est similaire à celui établi par **Soltani, (2011)**. Le même profil a été trouvé par **Tchoreloff et al., (2012)**.

Le gonflement des comprimés matriciels, tels que les comprimés de protéines laitières, est activé par le solvant, et le taux de la libération de la molécule est contrôlée par l'épaisseur de la couche de gel formé par l'hydratation des protéines laitières (**Colombo et al., 2000**).

L'épaisseur de cette couche gélifiée est influencée par le pH, elle augmente à des pH éloigné au pHi des protéines lactières. En effet, On observe qu'aux pH (1,2 à 4), la couche gélifiée est épaisse, ferme, élastique et translucide, Ce qui retarde la diffusion du solvant acide (pH < 3) à travers le gel formé, et par conséquent la libération lente de la molécule d'intérêt. Ce résultat est en accord avec celui trouvés par **Bocquet et al., (2003)**.

Au fur et à mesure de la diffusion progressive du solvant acide à travers le gel, la forme physique du comprimé se désintègre et la molécule d'intérêt commence à diffuser mais, à faible quantité, et durant un temps prolongé, ces résultats sont confirmés par ceux trouvés par **Le Maux et al., (2013) ; Soltani, (2011) et Mandalari et al., (2009)**.

- **Libération à pH 6,8 correspondant au milieu intestinal:**

Le profil de la libération à partir de la forme étudiée est en accord avec celui établi par **Boudendouna, (2010) et Brahmanekar et Jaiswal, (2002)**.

La libération de la curcumine à pH 6,8 similaire au pH intestinal est rapide, car la désintégration est émmidiate (4 min). Cela est dû au pouvoir de gélification qui est minimal à ce pH (**Boubezari, 2010**).

V.6. Résultats du test d'effervescence

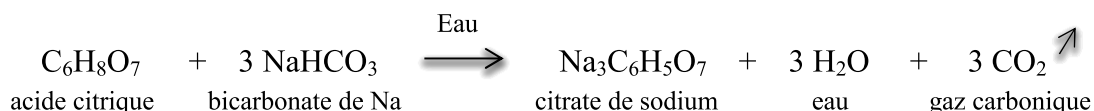
Tableau 19: Résultats des contrôles effectués sur la forme effervescente.

Contrôles	Résultats
Granulométrie	0,5 mm
Volume apparent	7 mm
Ecoulement	7 s
Caractères macroscopiques de granulas	Aspect granuleux. Couleur homogène. Odeur initiale du lait est plus ou moins masquée par l'arôme.
Uniformité de masse	2,51 g ± 1,89 %
Caractères macroscopiques de comprimé	Surface plus ou moins lisse avec une couleur homogène. Forme ovale, bien définie, assez grippée. Longueur 2,4 ; largeur 1,2 ; hauteur 0,8. Comprimé assez fragile.
Temps moyen d'effervescence	57 s

Le temps que prend le comprimé pour être complètement désintégrée est conforme à la norme fixée par la **Pharmacopée Européenne 2005** (< 5 min).

L'effervescence est due au dégagement du CO₂ qui résulte de la réaction chimique entre l'acide citrique et le bicarbonate de sodium en présence de l'eau, et qui donne le citrate de sodium comme un produit de réaction. Cette réaction engendre l'accélération de la destruction du comprimé et la facilitation du passage rapide en solution des protéines du lait.

Réaction chimique d'effervescence :



La formation d'une fine couche mousseuse à la surface de l'eau qui peut être masquée par un simple mélange.



Figure 39: Comprimé au cours de l'effervescence



Figure 40: Solution obtenue après 57s

V.7. Résultat du test organoleptique

Les comprimés ont subi un essai organoleptiques par 12 sujets, les résultats obtenus sont résumés dans le tableau 20. Les scores sont exprimés en (nombre de sujets appréciés/nombre de sujets non appréciés).

Tableau 20: Résultats du test organoleptique.

Paramètre	Visuels	Score	Gustatifs	Score	Score finale
Résultat du comprimé effervescent	naturel	1/12	neutre	0/12	1) Rose/Fraise
	verte	3/12	menthe	2/12	2) Jaune/Citron
	jaune	2/12	citron	4/12	3) Vert/Menthe
	rose	3/12	fraise	5/12	4) Marron/Chocolat

	marron	3/12	chocolat	1/12	5) Naturel/Neutre
Résultat du comprimé non effervescent	naturelle	1/12	Facile à avaler Gout agréable	1/12	1) Rose/Fraise
	verte	3/12		3/12	2) Marron/Chocolat
	jaune	2/12		2/12	3) Jaune/Citron
	rose	3/12		3/12	4) Verte/Menthe
	marron	3/12		3/12	5) Naturelle/Neutre

D'après ces résultats, le comprimé effervescent le mieux apprécié est celui de l'arôme fraise à couleur rose, les sujets qui ont préféré ce type, ont déclaré que la combinaison entre l'arôme fraise, le goût sucré apporté par le saccharose et l'acidité apportée par l'acide citrique, donne à la solution obtenue après effervescence un goût agréable.

Du point de vue visuel, le comprimé non effervescent le mieux apprécié est aussi, de l'arôme fraise à couleur rose. Cependant, tous les sujets ont déclaré que les comprimés sont faciles à déglutir, et le goût est agréable.

Résumé

Par rapport à d'autres sources protéiques, les protéines laitières gardent de nombreux atouts en raison de leur neutralité et de leur connotation positive au près du consommateur. Ce sont les polymères les plus valorisés dans différents secteurs, alimentaire, pharmaceutique, nutraceutique et cosmétique, grâce à leur propriétés nutritionnelles et technofonctionnelles.

Parmi les nombreuses caractéristiques de ces polymères qui sont étudiées, leur capacité à résister contre l'acidité et l'hydrolyse de l'estomac, supporte l'hypothèse de les utiliser comme excipient gastrorésistant.

La présente étude a pour but, le développement d'une forme galénique sèche (comprimé) à base de protéines totales du lait, à libération intestinale.

En premier lieu, une formulation du concentré de protéines laitières sous forme d'un comprimé est réalisée, en appliquant la compression après granulation par voie humide.

Un contrôle pharmacotechnique de granulat et de comprimé obtenu, ainsi que l'étude de la désagrégation et la libération d'une substance modèle à partir de la forme développée a été effectué.

Le test de désagrégation montre que le comprimé se désagrège à pH 6,8 similaire au pH intestinal et non à pH 1,2 similaire au pH gastrique, grâce à la formation d'une couche gélifiante à la surface du comprimé. Cette gélification est favorisée par des pH acides par rapport aux pHi des protéines du lait.

L'étude de la dissolution d'une substance modèle montre que la libération est principalement intestinale et pH dépendante.

Mots clés: protéines totales du lait, développement galénique, comprimé, excipient gastrorésistant, pH, libération intestinale.

ملخص

ان لبروتينات الحليب العديد من المزايا مقارنة مع غيرها من مصادر البروتين، بسبب حياديتها ونظرة المستهلك الإيجابية عنها، كما تعتبر الجزيئات الأكثر تقييماً في مختلف القطاعات: الغذائية، الصيدلانية و مستحضرات التجميل بفضل خصائصها الغذائية والتقنولوجية. من بين الخصائص المدروسة لهذه الجزيئات، قدرتها على مقاومة الحموضة و التحليل المعدي، مدعمة بذلك فرضية استعمالها كسواغ مقاوم للحموضة المعدية.

تهدف الدراسة الحالية الى تطوير صياغة صيدلانية جافة ذات تحرير معوي (قرص) باستعمال بروتينات الحليب الكاملة. في البداية، تم اجراء صياغة لمركز بروتينات الحليب على شكل قرص من خلال تطبيق ضغط وذلك بعد عملية التحبيب الرطب. تخضع الحبيبات المتحصلة عليها الى مراقبة صيدلانية بالإضافة الى دراسة التفكك وتحرير المادة النموذج من القرص. بين اختبار التفكك ان القرص المتحصل عليه يتحلل في pH=6,8 مماثل لدرجة حموضة المعى الدقيق وليس في pH=1,2 مماثل لدرجة حموضة المعدة وذلك من خلال تشكيل طبقة هلامية على سطح القرص وهذا راجع الى حموضة الوسط المرتفعة مقارنة مع درجة حموضة بروتينات الحليب.

كما أثبتت دراسة تحرير المادة النموذج ان هذا الاخير يتم بالدرجة الاولى في المعى الدقيق ويكون مرتبط بتغير درجة الحموضة .
كلمات المفتاح: بروتينات الحليب الكاملة، صياغة صيدلانية، قرص، سواغ مقاوم للحموضة المعدية، pH، تحرير معوي.

Sommaire

Liste des abréviations	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Introduction	1
Partie bibliographique	
Chapitre I: Les protéines du lait	
I.1. Aspect et définition légale du lait.....	3
I.2. Composition générale du lait	3
I.3. Les protéines du lait.....	3
I.3.1. Les caséines.....	3
I.3.1.1. Organisation micellaire des caséines	4
I.3.1.2. La caséine α_1	5
I.3.1.3. Les caséines α_2 , α_3 , α_4 , et α_6	5
I.3.1.4. La caséine- β	5
I.3.1.5. La caséine- κ	5
I.3.1.6. Activité « chaperon like » des caséines.....	5
I.3.2. Les protéines du lactosérum	6
I.3.2.1. Valorisation de lactosérum.....	6
I.3.2.2. La β -lactoglobuline	7
I.3.2.3. La α -lactalbumine	8
I.3.2.4. L'albumine sérique	9
I.3.2.5. La lactoferrine	9
I.3.2.6. Les immunoglobulines	10
I.3.3. La résistance à la digestion.....	10
Chapitre II: Les fonctions biotechnologiques des protéines du lait	
II.1. Définition des propriétés fonctionnelles	11
II.2. Interactions protéines-protéines.....	11
II.2.1. La complémentarité stérique.....	11
II.2.2. Les liaisons hydrogènes.....	11
II.2.3. Les interactions électrostatiques	11
II.2.4. Les interactions hydrophobes.....	11

II.2.5. Les liaisons covalentes	11
II.3. Propriétés technofonctionnelles des protéines laitières.....	12
II.3.1. Propriétés d'hydratation.....	12
II.3.1.1. La solubilité.....	12
II.3.1.2. La viscosité	12
II.3.2. Propriétés de texturation	12
II.3.2.2. La gélification	12
II.3.3. Propriétés d'interface.....	12
II.3.3.1. Propriétés émulsifiantes.....	13
II.3.3.2. Propriétés moussantes.....	13
II.4. Exploitation biotechnologique des protéines du lait	14
II.5. Traitement des protéines laitières par les procédés de séparation	15
II.5.1. Précipitation fractionnée	15
II.5.2. Procédés chromatographiques	15
II.5.3. Procédés membranaires.....	15
Chapitre III: Excipients communs aux formes galéniques sèches	
III.1. Généralité sur la pharmacie galénique	17
III.2. Les comprimés.....	18
III.2.1. Classification des comprimés	18
III.2.2. Les méthodes de compression	18
III.3. Les excipients.....	19
III.3.1. Fonctions des excipients	20
III.3.2. Caractéristiques d'un excipient idéal.....	20
III.3.3. Classification des excipients	20
III.3.4. Excipients utilisés dans les comprimés.....	21
III.3.4.1. Diluants ou agents de remplissage.....	21
III.3.4.2. Liants ou agrégants.....	21
III.3.4.3. Désintégrants	21
III.3.4.4. Les lubrifiants	21
III.3.4.5. Colorants.....	21
III.3.4.6. Édulcorants ou correctifs	21
III.3.4.7. Conservateurs.....	22
III.3.4.8. Les polymères	22
III.4. Principaux facteurs affectant l'administration par voie orale	22

III.4.1. Excipients polymères à libération ciblée du principe actif	23
III.4.1.1. Systèmes basés sur les variations de pH	24
III.4.1.2. Systèmes basés sur la durée du transit.....	24
III.4.1.3. Systèmes basés sur la bioadhésion.....	24
Partie expérimentale	
Chapitre IV: Matériel et méthodes	
IV.1. Matériel.....	25
IV.1.1. Comprimeuse rotative (accura 20-D4).....	25
IV.1.1.1. Description	25
IV.1.1.2. Caractéristiques	25
IV.1.1.3. Principe de fonctionnement.....	26
IV.1.2. Appareillage.....	27
IV.1.3. Petit matériel	27
IV.1.4. Produits et réactifs	28
IV.2. Méthodes	28
IV.2.1. Hygiène.....	28
IV.2.2. Contrôle de la matière première-dosage des protéines totales	29
IV.2.3. Protocole	30
IV.2.4. Essais de préformulation	30
IV.2.4.1. Justification du choix des excipients.....	30
IV.2.4.2. Comprimabilité de CPL	31
IV.2.4.3. Comprimabilité de la gomme arabique	31
IV.2.4.4. Comprimabilité de saccharose	32
IV.2.5. Essais de formulation.....	32
IV.2.6. Granulation.....	32
IV.2.7. Principaux contrôles pharmacotechniques effectués sur le granulat.....	34
IV.2.7.1. Contrôle macroscopique.....	34
IV.2.7.2. Granulométrie	34
IV.2.7.3. Ecoulement	35
IV.2.7.4. Volume apparent.....	35
IV.2.8. Compression	36
IV.2.9. Principaux contrôles effectués sur les comprimés.....	36
IV.2.9.1. Contrôle macroscopique.....	36
IV.2.9.2. Masse moyenne.....	36

IV.2.9.3. Uniformité de masse.....	36
IV.2.9.4. Sécabilité	37
IV.2.9.5. Friabilité.....	37
IV.2.9.6. Test de désagrégation ou de délitement	37
IV.2.9.7. Test de dissolution	38
IV.2.10. Essai supplémentaire	41
IV.2.10.1. Le temps d'effervescence	42
IV.2.11. Test organoleptique	42
Chapitre V: Résultats et discussion	
V.1. Le taux de protéines	44
V.2. Essais de préformulation.....	44
V.3. Essais de formulation	45
V.4. Granulation	45
V.4.1. Principaux contrôles pharmacotechniques effectués sur les granulats	46
V.5. Principaux contrôles effectués sur les comprimés	47
V.5.1. Caractères macroscopiques des comprimés.....	47
V.5.2. Temps de désagrégation	49
V.5.3. Résultats de dissolution	51
V.6. Résultats du test d'effervescence.....	54
V.7. Résultat du test organoleptique.....	55
Conclusion	57
Annexes	
Références bibliographiques	
Résumé	
