



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 des qualités des denrées alimentaires

## Thème

Développement galénique d'une forme sèche à base de  
protéines du lactosérum

Présenté par : Abbou Billel  
Bouziane Djamel Eddine

Devant le jury :

Président : M<sup>r</sup>..... M..... (Univ .....) )

Encadrant : M<sup>r</sup> A. AKBACHE MCB (Univ BBA)

Examineur 1 : M<sup>r</sup>..... M..... (Univ .....) )

Examineur 2 : M<sup>r</sup>..... M..... (Univ .....) )

Année universitaire : 2014/2015

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

# REMERCIEMENTS

Nous remercions et nous lutons, notre dieu de nous avoirs aider à atteindre ce but, et de défier tous les obstacles afin de compléter ce modeste mémoire, sans le rien ne se fait ou ne se crée.

Nous exprimons nos profondes gratitudees à nos parents pour leurs soutiens, leurs encouragements et pour les sacrifices qu'ils ont enduré.

Nous exprimons notre profonde reconnaissance pour notre encadreur M<sup>f</sup> Akbache et M<sup>me</sup> Lydia pour nous avoir proposé le thème de ce travail et pour Ses encouragements, son aide et son soutien.

## **Nous remercions**

Les enseignants et les enseignantes pour avoir accepté de nous guider tout le long des deux années de la graduation sans oublier les fonctionnaires de département de biologie.

Tous ceux qui ont participé de loin ou de proche pour réaliser ce travail  
Ceux qui nous ont soutenus moralement.

Merci a tous

2014-2015

Abbou Billel

Bouziane Djamel Eddine



# DEDICACE

*Je dédis ce travail*

*A mon cher père et ma chère mère qui ont passé toute leur vie rêvant de voir ce Jour-là. A vous qui m'avez entouré d'amour et de tendresse étant Petit et qui m'avez accompagné par votre esprit étant grand Je suis fière de dédier le fruit de votre semence.*

*A mes chers frères Ali, Houcine, Abdelghani, Mourad, Ameer qui n'ont jamais manqué l'occasion de me Soutenir durant mes études.*

*A mes chères sœurs Houria, Chahira, Nedjema et Fatma.*

*A tout les enfants de familles surtout Amani, Yasmine et rawane.  
Et A mes amis Younes, Abdenour, Mounir, Zakaria, Djamel, Tarek,  
Toufik et Mohammed Amara.*

**Billal**

# *Dédicace*

*Je dédie ce modeste travail*

*- A la mémoire de mon cher Père.*

*- A ma Mère, A mes frères, A mes sœurs.*

*- A tous les membres de ma petite et ma grande  
Famille.*

*- A celui qui a été mes côtés durant la réalisation  
de ce travail.*

*- A tous mes amis et collègues.*

*- A tous ceux qui aiment la nature et la science.*

# SOMMAIRE

Liste des Figures

Liste des Tableaux

Liste des Abréviations

**Introduction..... 1**

## **Etude bibliographique**

### **CHAPITRE I: Les protéines du lait**

**I.1. Généralité sur le lait..... 2**

I.1.1 Définition..... 2

I.1.2 Les propriétés chimiques et composition du lait..... 2

I.1.2.1 Les propriétés chimiques..... 2

I.1.2.2 La composition du lait..... 3

I.1.3 Les propriétés technologiques du lait..... 4

I.1.3.1 Propriétés gélifiants..... 4

I.1.3.2 Propriétés émulsifiants..... 4

**I.2. Les protéines du lait..... 5**

I.2.1 Les caséines..... 5

I.2.2 Les protéines lactosériques..... 6

I.2.2.1 La  $\beta$ -Lactoglobuline..... 6

I.2.2.2 L' $\alpha$ -Lactalbumine..... 7

I.2.2.3 L'albumine sérique bovine (BSA)..... 7

I.2.2.4 Les immunoglobulines..... 7

I.2.2.5 La Lactoferrine..... 7

**I.3 Extraction des protéines du lait..... 8**

I.3.1 Systèmes membranaires..... 8

I.3.2 La microfiltration du Lactosérum..... 9

I.3.3 Ultrafiltration du lactosérum.....	9
I.3.4 Osmose inverse du lactosérum.....	9

## **CHAPITRE II: Formes galéniques solides et excipients**

<b>II.1 Définition.....</b>	<b>10</b>
<b>II.2 Les excipients.....</b>	<b>10</b>
II.2.1 Définition.....	10
II.2.2 Types des excipients.....	11
II.2.2.1 Diluants.....	11
II.2.2.2 Désintégrants.....	13
II.2.2.3 Lubrifiants.....	13
II.2.2.4 Agglutinants.....	13
<b>II.3 Les formes pharmaceutiques.....</b>	<b>14</b>
II.3.1 Forme orale solide.....	14
II.3.1.1 Les Comprimé.....	14
II.3.1.1.1 Comprimé non enrobé.....	15
II.3.1.1.2 Comprimé enrobé.....	15
II.3.1.1.3 Comprimé spéciaux.....	15
II.3.1.2 Les Capsules.....	16
II.3.1.2.1 Capsules dures (gélules).....	16
II.3.1.2.2 Capsules molles.....	16
II.3.1.3 Autres formes orales solides.....	17
II.3.2 Forme orale liquide.....	17
II.3.3 Méthodes de fabrication des comprimés.....	17
II.3.3.1 Granulation humide.....	18
II.3.3.2 Granulation sèche.....	19

II.3.3.3 compression directe.....	20
<b>I.4 Stabilités des médicaments.....</b>	<b>20</b>
II.4.1 Définition.....	20
II.4.2 Facteurs influencent la stabilité d'un médicament.....	20

## **Etude expérimentale**

### **CHAPITRE III: Matériels et méthodes**

<b>III.1 Matériels.....</b>	<b>22</b>
III.1.1 L'échantillon.....	22
III.1.2 Appareillage.....	23
III.1.3 Petit matériel.....	23
III.1.4 Produits chimiques.....	23
<b>III.2 Méthodes.....</b>	<b>23</b>
III.2.1 Méthode de compression directe.....	24
III.2.1.1 Principe.....	24
III.2.1.2 Mode opératoire.....	24
III.2.1.3 Essai de pré-formulation.....	25
III.2.2 Les tests pharmacotechniques.....	25
III.2.2.1 Test d'uniformité de masse.....	26
III.2.2.2 Teste de dissolution.....	26
III.2.2.2.1 Description de l'appareil.....	26
III.2.2.2.2 Préparation des solutions de pH.....	27
III.2.2.2.3 Essai de dissolution.....	28
III.2.2.3 Teste de friabilité.....	29
III.2.2.3.1 Principe.....	29
III.2.2.3.2 Essai de friabilité.....	29



## **CHAPITRE IV: Résultats et discussions**

IV.1 Essai de pré-formulation.....	<b>30</b>
IV.2 Les tests pharmacotéchniques.....	<b>30</b>
IV.2.1 Masse Moyenne, Uniformité de masse.....	<b>30</b>
IV.2.2 Test de dissolution.....	<b>31</b>
IV.2.3 Test de friabilité.....	<b>32</b>
<b>Conclusion.....</b>	<b>34</b>
<b>Références bibliographiques</b>	

# LISTE DES FIGURES

<b>Figure (1).</b> Mécanisme de formation des émulsions.....	<b>4</b>
<b>Figure (2).</b> La composition de la fraction protéique du lait.....	<b>5</b>
<b>Figure (3).</b> Micelle de caséine et sous-micelle de caséine. Adapté de Tetra Pack Processing System.....	<b>6</b>
<b>Figure (4).</b> Structure tridimensionnelle de la $\beta$ -Lg à pH 2.6 et patron des ponts hydrogènes stabilisant sa structure.....	<b>6</b>
<b>Figure (5).</b> Schéma opératoire simplifié d'une installation de filtration.....	<b>8</b>
<b>Figure (6).</b> Les différentes catégories des comprimés spéciaux.....	<b>15</b>
<b>Figure (7).</b> Comprimeuse rotative automatique.....	<b>24</b>
<b>Figure (8).</b> Appareil de contrôle du temps de dissolution (Dissolutest).....	<b>27</b>
<b>Figure (9).</b> Le procédé du test de friabilité.....	<b>29</b>
<b>Figure (10).</b> Profil de la durée de solubilité de l'échantillon selon le pH de milieu.....	<b>31</b>
<b>Figure (11).</b> Profil de l'effet de test de friabilité sur le poids des comprimés.....	<b>32</b>

# LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau I.</b> Caractéristiques physicochimiques de lait de vache.....	<b>2</b>
<b>Tableau II.</b> Composition moyenne du lait de vache.....	<b>3</b>
<b>Tableau III.</b> Domaine de fractionnement des membranes utilisées en technologie laitière.....	<b>8</b>
<b>Tableau IV.</b> Excipients communs utilisés dans les formulations galéniques solides...	<b>10</b>
<b>Tableau V.</b> Principales étapes des méthodes de fabrication de comprimés.....	<b>18</b>
<b>Tableau VI.</b> Les différents constituants de poudre de lactosérum.....	<b>22</b>
<b>Tableau VII.</b> Les écarts limites en fonction de la masse des comprimés d'après la Pharmacopée Européenne.....	<b>26</b>
<b>Tableau VIII.</b> Résultats de test d'uniformité de masse.....	<b>30</b>

# LISTE DES ABREVIATION

**%** : pourcent

**°C** : degré Celsius

**°D** : degré Dornic

**BSA** : Albumine Sérique Bovine

**cm** : centimètre

**CPL** : concentrés de protéines de lactosérum

**Da** : Dalton

**g** : gramme

**HCl** : acide chlorhydrique

**Ig** : Immunoglobuline

**J** : Jole

**Kcal** : Kilo calorie

**Kda** : Kilo Dalton

**Kg** : Kilogramme

**L** : Litre

**LF** : Lactoferrine

**MF** : Microfiltration

**Min** : Minute

**ml** : millilitre

**NF** : Nanofiltration

**nm** : nanomètre

**OI** : Osmose inverse

**pH** : Potentielle Hydrogène

**pI** : Point Isoélectrique

**Sec** : Second

**UF** : Ultrafiltration

**$\alpha$ -La** :  $\alpha$ -Lactalbumine

**$\beta$ -Lg** :  $\beta$ -Lactoglobuline

**$\mu\text{m}$**  : micromètre

## **Introduction**

Le lait constitue un élément d'une importance majeure dans notre alimentation du fait de sa composition riche et équilibrée en nutriments de base. Le lait bovin contient une variété de protéines qui se distinguent par leurs propriétés technologique, nutritionnelles ou biologiques. Ces protéines représentent 3,2 % de la composition totale du lait. Elles sont départagées en deux groupes : fraction non soluble (80 %) sont les caséines et autre fraction soluble (20 %).

Les protéines solubles ou protéines de lactosérum ont un grand intérêt dans l'industrie agroalimentaire et dans l'industrie pharmaceutique, par leur haute valeur nutritionnelle et leurs propriétés fonctionnelles telles que les propriétés gélifiantes, moussantes et émulsifiantes.

Dans l'industrie pharmaceutique, Les formes orales sèches représentent la forme galénique la plus répandue, ce sont des formes solides destinées à la voie orale et englobent plusieurs formes telle que : les comprimés, les capsules, les granulés et les poudres orales.

Chaque forme pharmaceutique contient des ingrédients pharmaceutiques actifs (substance actives) et des substances auxiliaires (excipients), les excipients sont des ingrédients inertes biologiquement ajoutés à la formulation pour améliorer les propriétés physiques des formes pharmaceutiques, qui ne doivent pas affecter l'action thérapeutique prévue de la substance active. Il est donc nécessaire d'appliquer les meilleures technologies pour développer et produire les médicaments.

Le but de ce projet est le développement galénique d'une forme sèche à base de protéines sériques du lait. Afin de voir la possible utilisation des protéines lactosériques dans l'industrie pharmaceutique, et cela soit en utilisant les protéines en tant qu'excipient de compression ou leurs utilisations en tant que principe actif à but thérapeutique ou de phytothérapie.

Pour cela, le travail de recherche est axé sur deux principaux axes :

- La fabrication d'une forme solide (comprimé) à base de protéines lactosériques en utilisant les techniques de compression directe.
- L'application des tests pharmacotechniques, qui englobent le test de dissolution et de friabilité suivant la pharmacopée européenne 2005.

L'hypothèse émise dans ce travail est que la poudre de protéine du lactosérum peuvent être utilisé comme excipients de compression afin de remplacer des excipients chimiques tel que cétone, esters, éthers, alcools, ...etc.

## I.1 Généralité sur le lait

### I.1.1 Définition

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. Le lait doit être recueilli proprement et ne doit pas contenir de colostrum» (Alais, 1975).

Le *Codex Alimentarius* en 1999, le définit comme étant la sécrétion mammaire normale d'animaux de traite obtenue à partir d'une ou plusieurs traites, sans rien y ajouter ou en soustraire, destiné à la consommation comme lait liquide ou à un traitement ultérieur.

### I.1.2 Les propriétés chimiques et composition du lait

#### I.1.2.1 Propriétés chimiques

Le lait de vache est un liquide opaque plus ou moins jaunâtre selon la teneur en  $\beta$ -carotène de sa matière grasse. Le pH est voisin de la neutralité (FAO, 1995).

Le lait constitué un milieu aqueux caractérisé par 3 phases : une émulsion de globule gras dans un liquide qui est lui-même une suspension colloïdale de matières protéiques dans un sérum. Ce lactosérum est une solution neutre contient du lactose et du sodium (Vignola, 2002).

**Tableau I.** Caractéristiques physicochimiques de lait de vache (FAO, 1995)

Constante	Moyenne	Valeurs extrêmes
Energie		
(Kcal/litre)	701	587 - 876
(MJ/litre)	2930	2454 - 3662
Densité du lait entier à 20°C	1,031	1,028 - 1,033
Densité du lait écrémé	-	1,036
Densité de la matière grasse	-	0,94 - 0,96
pH à 20°C	6,6	6,6 - 6,8
Acidité titrable (°Dormic)	16	15 - 17
Point de congélation (°C)	-	-0,520 - 0,550
Chaleur spécifique du lait écrémé à 15°C	0,945	-
Tension superficielle du lait entier à 15°C (dynes/cm)	50	47,53
Tension superficielle du lait écrémé à 15°C (dynes/cm)	55	52,57
Point d'ébullition (°C)	-	100,17 - 100,15
Point de fusion des graisses (°C)	36	26 - 42

\*1°D = 0,1 g d'acide lactique / litre

\*Autrefois mixtes

**I.1.2.2 Composition du lait**

Le lait de vache est un lait caséineux. Sa composition générale est représentée par le **Tableau II**. Les données sont des approximations quantitatives, qui varient en fonction d'une multiplicité de facteurs : race animale, alimentation et état de santé de l'animal, période de lactation, ainsi qu'au cours de la traite. Il reste que la composition exacte d'un échantillon de lait ne peut s'obtenir que par analyse (Roudaut et Lefrancq, 2005).

**Tableau II.** Composition moyenne du lait de vache (Alais et *al.*, 2008).

	<b>Composition (g/l)</b>	<b>Etat physique des composants</b>
<b>Eau</b>	905	Eau libre (solvant) plus eau liée (3,7%)
Glucides (lactose)	49	Solution
<b>Lipides</b>		
Matière grasse proprement dite	35	Emulsion des globules gras (3 à 5µm)
Lécithine (phospholipides)	34	
Insaponifiable (stérols, carotènes, tocophérol)	0,5 0,5	
<b>Protides</b>		
Caséines	34	Suspension micellaire
Protéines solubles (globulines, albumines)	27 2,5	Phosphocaséinate de calcium (0,08 à 0,12 µm)
Substances azotées non protéiques	1,5	Solution (colloïdale) Solution (vraie)
<b>Sels</b>		
De l'acide citrique (en acide)	9	Solution ou état colloïdale
De l'acide phosphorique (P <sub>2</sub> O <sub>3</sub> )	2	
Du chlorure de sodium (NaCl)	2,6 1,7	
<b>Constituants divers</b> (Vitamines, enzymes, gaz dissous)	Traces	
<b>Extrait sec total</b>	127	
<b>Extrait sec non gras</b>	92	



### I.1.3 Les propriétés technologiques du lait

Le concentré de protéines totales (après séparation sur membranes et traitement thermique) s'intègrent à la structure des aliments et contribuent à la texture des produits finis. On les apprécie pour leurs propriétés d'hydratation et leurs capacités de former des gels et de stabiliser les interfaces (Vignola, 2002).

#### I.1.3.1 Propriétés gélifiants

Les protéines sériques peuvent former des gels thermotropiques et des gels à froid, après une pré-dénaturation. Les gels thermiques (gélification à partir de 70 °C) formés par les protéines du lactosérum sont de deux types :

- gels translucides, sans synérèse, par un chauffage à pH alcalin, en milieu faiblement salin.
- gels opaques, enclins à la synérèse, par un chauffage à pH neutre, en présence de sels.

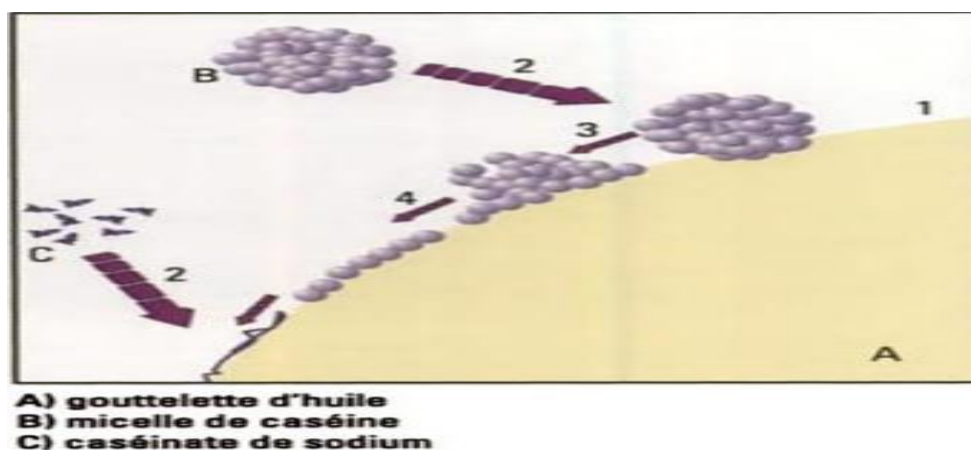
Les protéines sériques pré-dénaturées peuvent former des gels à froid (37 °C) après ajout de sels ou acidification (Cayot et Lorient, 1998)

D'un autre côté, la capacité de former des gels présures dépend aussi de la charge thermique des concentrés. La chaleur provoque l'attachement de la  $\beta$ -lactoglobuline à la caséine  $\kappa$  (Vignola, 2002)

#### I.1.3.2 Propriétés émulsifiants

Les protéines sont des molécules tensioactives. Cette propriété leur permet de former des films et de stabiliser les interfaces entre les phases des aliments. La formation d'une émulsion ou d'une mousse se résume à une séquence de 04 événements, soit: la création de l'interface, la migration, l'adsorption et l'étalement des agents tensioactifs (**Figure 1**) (Vignola, 2002)

Parmi les protéines alimentaires, les caséines solubles sont particulièrement distinguées pour leurs excellentes propriétés émulsifiantes. Toutes les caséines, excepté peut être la  $\kappa$ -caséine, montrant une forte tendance à s'adsorber aux interfaces air/eau et huile/eau (Damodaran et Paraf, 1997 ; Fox et Mc Sweeney, 1998).

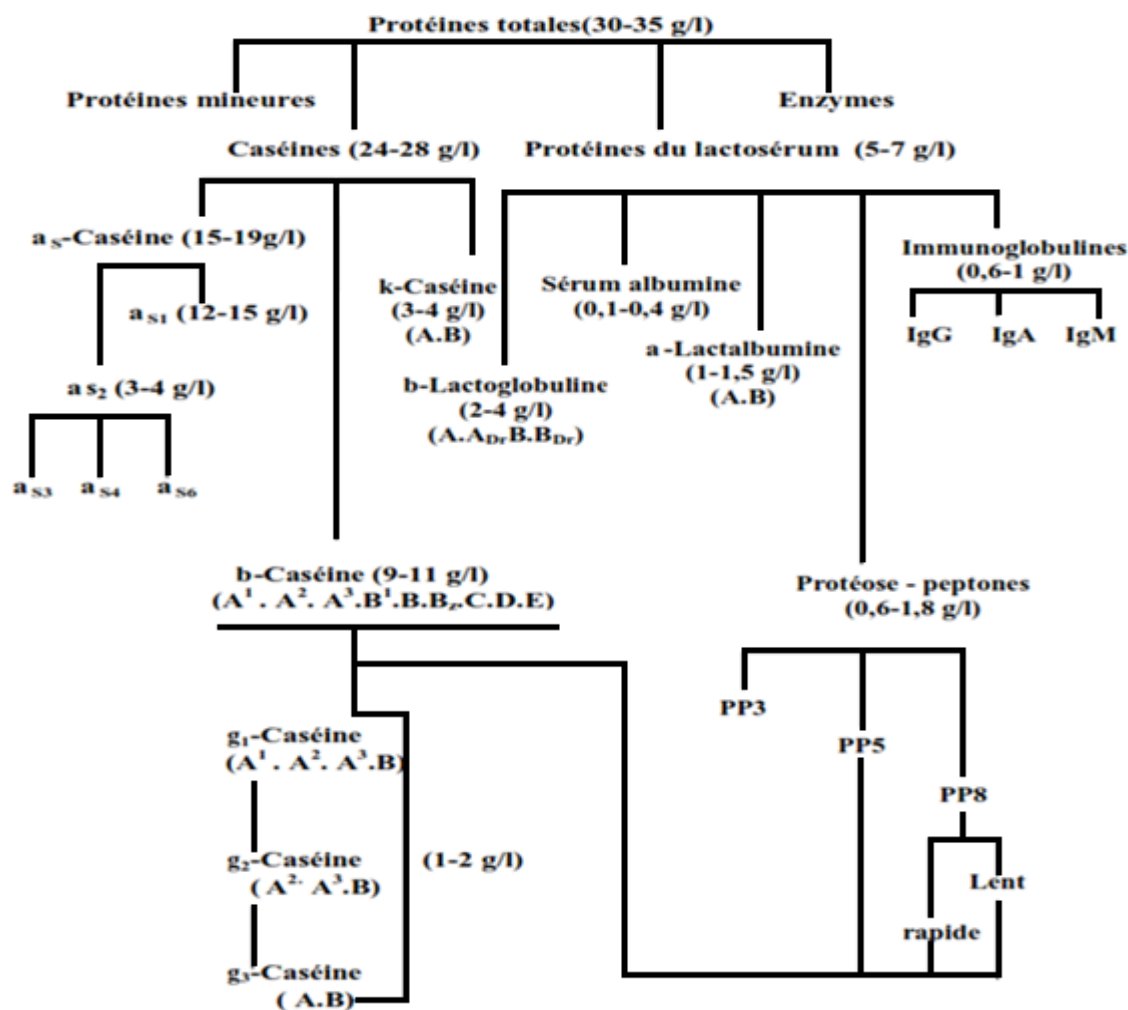


**Figure (1).** Mécanisme de formation des émulsions (Vignola, 2002)

## I.2 Les protéines du lait

Deux grandes familles de protéines entrent dans la composition de lait, la première est constituée de caséines qui représentent 80% des protéines totale du lait. La seconde famille les protéines solubles constituée de  $\beta$ -lactoglobuline ( $\beta$ -Lg),  $\alpha$ -lactalbumine ( $\alpha$ -La), l'albumine sérique bovine (BSA), les immunoglobulines (Ig) et les proteoses peptones (De Wit, 1989).

La composition de la fraction protéique du lait est bien démontrée dans le **Figure 2** (Swaisgood, 1992).



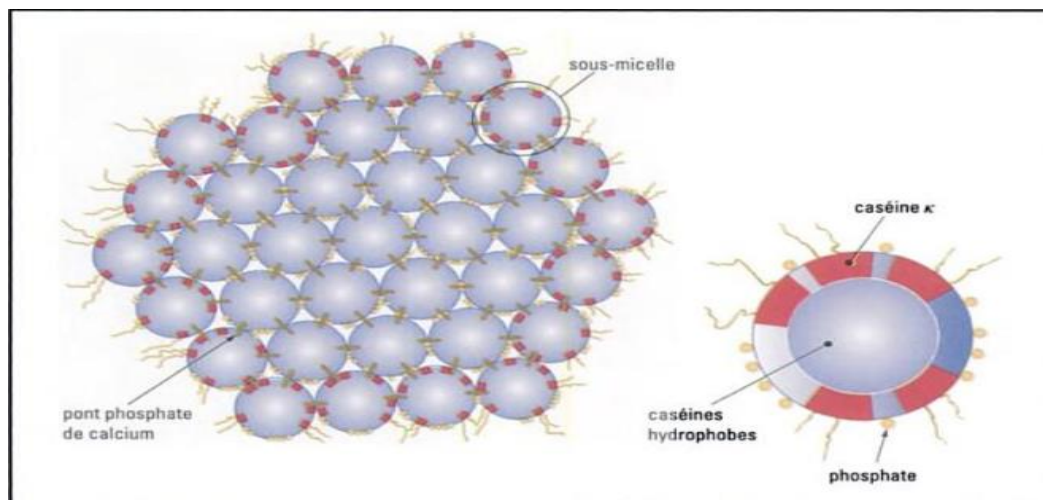
**Figure (2).** La composition de la fraction protéique du lait (Swaisgood, 1992)

### I.2.1 Les Caséines

La caséine est un polypeptide complexe, résultat de la polycondensation de différents acides aminés, dont les principaux sont la leucine, la proline, l'acide glutamique et la sérine.

Le caséinate de calcium, de masse molaire qui peut atteindre  $56000 \text{ g mol}^{-1}$ , forme une dispersion colloïdale dans le lait. Les micelles protéiques ont un diamètre de l'ordre de  $0,1 \mu\text{m}$  (**Figure 3**) (Jean et Dijon, 1993).

La caséine native a la composition suivante : protéine 94%, calcium 3%, phosphore 2.2%, acide citrique 0.5% et magnésium 0.1% (Adrian *et al.*, 2004).



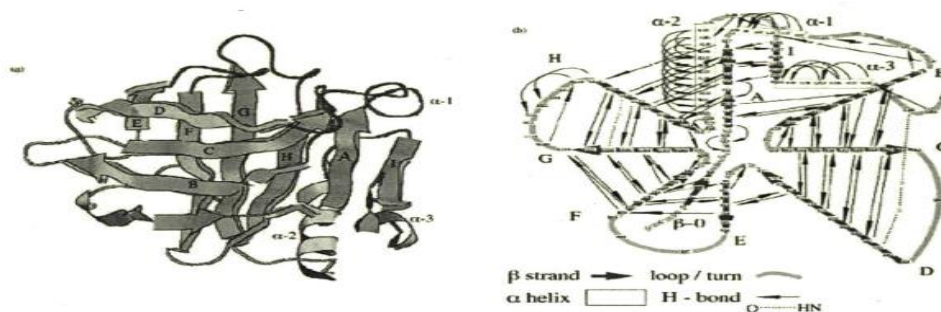
**Figure (3).** Micelle de caséine et sous-micelle de caséine. Adapté de Tetra Pack Processing System, 1995 (Vignola, 2002)

## I.2.2 Les protéines lactosériques

Les protéines du lactosérum sont en majorité la  $\beta$ -lactoglobuline ( $\beta$ -Lg), l' $\alpha$ -lactalbumine ( $\alpha$ -La), l'albumine sérique (BSA), les immunoglobulines (Ig), les protéoses péptones, la lactoferrine, les hormones et les facteurs de croissances. Ces protéines sont jugées comme majeures ou mineures sur un critère quantitatif, mais leur présence s'avère davantage intéressante sur le plan qualitatif (Cayot et Lorient, 1998).

### I.2.2.1 La $\beta$ -Lactoglobuline

La  $\beta$ -lactoglobuline ( $\beta$ -Lg) est la protéine du lait la plus intensivement caractérisée, elle est la protéine majeure du lactosérum (50% des protéines du lactosérum) avec une concentration de 2 - 4 g/L et son point isoélectrique de 5,1 (Roufik *et al.*, 2007).



**Figure (4).** Structure tridimensionnelle de la  $\beta$ -Lg à pH 2.6 (a) et patron des ponts hydrogènes stabilisant sa structure (b) (Edwards *et al.*, 2002)

Il s'agit d'une protéine globulaire de structure compacte, composée de 162 acides aminés et dont le masse moléculaire relative est de 18,3 Kda (Roufik *et al.*, 2007).

### I.2.2.2 L' $\alpha$ -Lactalbumine

L' $\alpha$ -Lactalbumine ( $\alpha$ -La) représente 22% des protéines du lactosérum, sa concentration varie entre 1 et 1,5 g.l<sup>-1</sup> (Morr et Ha, 1993).

Est constitué de 123 acides aminés et de masse moléculaire de 14,2 Kda. L' $\alpha$ -La est une protéine globulaire stabilisée par quatre ponts disulfures. Son point isoélectrique est de 4.8 (Cayot et Lorient, 1998).

L' $\alpha$ -La est une autre protéine fonctionnelle très intéressante par sa composition riche en tryptophane, qui en fait une base de fabrication de peptides destinés à l'alimentation diététique ou alicamentuse (Bergel et Bertrand, 2004).

### I.2.2.3 L'albumine sérique bovine (BSA)

L'albumine sérique représente 0,1-0,4 g.l<sup>-1</sup> de protéine de lait, à un poids moléculaire de 69 Kda, il est constitué de 582 acides aminés et son pH isoélectrique est de 4.9 (Morr et Ha, 1993).

La BSA est la plus abondante dans le plasma sanguin et fonctionne comme une protéine de transport pour de nombreuses substances, elle est responsable du maintien du pH sanguin (Carter et Ho, 1994).

### I.2.2.4 Les immunoglobulines

Les immunoglobulines (Ig) se réfèrent à une famille hétérogène des glycoprotéines, Elles représentent 13% des protéines du lactosérum avec des masses moléculaires qui s'étendent largement de 150 à 1000 Kda et partagent l'activité commune d'anticorps (Eigel et al., 1984), leur concentration dans le lactosérum est de 0,6-0,9 g.l<sup>-1</sup>. L'immunoglobuline possède un point isoélectrique de 8,4 (Hahn et al., 1998).

L'immunoglobuline se compose de quatre classes : IgG (1et2), IgA, IgM et IgE. Ceux-ci ont été identifiés dans le lait et dans le sérum du sang (Brunner, 2005).

Les immunoglobulines sont les protéines du lactosérum les plus sensibles à la dénaturation thermique (Thapon, 2005).

### I.2.2.5 La Lactoferrine

La lactoferrine (glycoprotéine de 80Kda) représente 4% des protéines du lactosérum. Elle est constituée de 689 résidus d'acides aminés (Palmano et Elgaar, 2002).

Comme son nom l'indique, cette protéine est porteuse de fer, sous la forme d'ions Ferriques (Fe<sup>+3</sup>). Il est important de noter que cette protéine est la seule protéine du lait connue qui est capable d'être stable en présence de l'ion ferrique et apparaît comme le seul transporteur d'ions ferriques dans le lait (Karthikeyan et al., 2000).

Son point isoélectrique se situe entre 8.4 et 9, ce qui lui confère une charge positive dans le lait (Vignola, 2002).

## I.3 Extraction des protéines du lait

### I.3.1 Systèmes membranaires

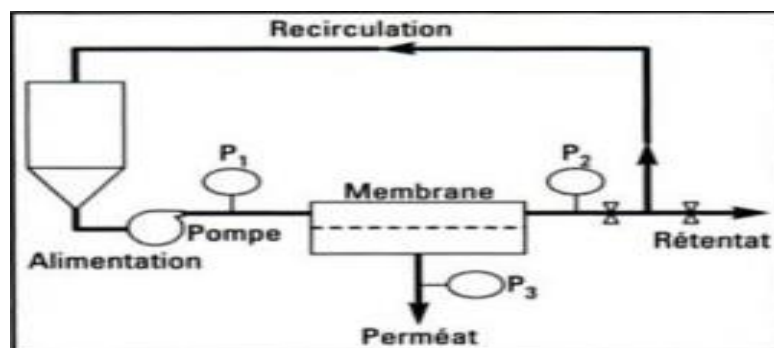
Les séparations membranaires par différence de pression comprennent la microfiltration (MF), l'ultrafiltration (UF), la nanofiltration (NF) et l'osmose inverse (OI) (Vignola, 2002).

Elles se distinguent par les caractéristiques des membranes utilisées (**Tableau III**). Les procédés se distinguent aussi par les pressions d'opération qui varient inversement avec le diamètre des pores (Bals et Kulozik, 2003).

**Tableau III.** Domaine de fractionnement des membranes utilisées en technologie laitière (Cayot et Lorient, 1998)

	Diamètre des pores	Espèces retenus par les membranes	Pression d'opération
<b>Microfiltration</b>	< 0,1 $\mu\text{m}$	Particules en suspension (Bactéries) Globules de matière grasse Micelle de caséine	0,1 – 2 bar
<b>Ultrafiltration</b>	1 – 500 nm	Protéines solubles	1 – 10 bar
<b>Nanofiltration</b>	0,1 – 1 nm	Lactose Minéraux complexes	15 – 30 bar
<b>Osmose inverse</b>	< 0,1 nm	Monovalents (Na, K, Cl)	30 – 50 bar

Leur principe de fonctionnement est semblable, 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 (retentat) est recirculée vers le bac d'alimentation ou prélevée comme telle (Gésan et *al.*, 1993).



**Figure (5).** Schéma opératoire simplifié d'une installation de filtration (Vignola, 2002)

Le colmatage est le problème majeur lors de la manipulation des procédés à membranes. Il résulte de la présence de molécules dont la masse moléculaire ou le diamètre est pré de celui

des pores de la membrane. Le colmatage est généralement irréversible et nécessite souvent le recours à un rétrolavage (backflush) en plus du lavage chimique habituel (Baumy et *al.*, 1990 ; Gésan et *al.*, 1993 ; Cheryan, 1998).

### **I.3.2 La microfiltration du Lactosérum**

Une microfiltration avec une membrane de 1.4 µm de diamètre de pores peuvent servir à l'épuration bactérienne du lait (les microorganismes sont retenus par la membrane), afin de développer des laits de longue conservation. Par ailleurs, on a également montré que la MF n'induisait pas de changement significatif de composition de lait (Vignola, 2002).

La MF appliquée au lait permet d'accroître le rapport Caséines / Protéines solubles. (Schuck, 2011).

### **I.3.3 Ultrafiltration du lactosérum**

L'ultrafiltration constitue le cœur du procédé de production de concentrés de protéines de lactosérum (CPL) (Vignola, 2002).

Cette concentration se fait sans modifier les caractéristiques de la phase solvant puisque le lactose et les sels minéraux solubles ne sont presque pas retenus (Maubois et Mocquot, 1971 ; Maubois et Ollivier, 1992).

### **I.3.4 Osmose inverse du lactosérum**

L'osmose inverse est essentiellement pour préconcentrer les lactosérums jusqu'à teneur de 18 à 22% de matière sèche (MS) ou les laits écrémés de 9 à 18% de MS (Schuck, 2011).

Peut également accompagner l'ultrafiltration, c'est une hyperfiltration avec une membrane semi-perméable permettant uniquement le passage d'eau, afin de réduire le temps nécessaire pour le séchage du concentré et réduire ainsi la dénaturation protéique (Sienkiewicz et Riedel 1990).

## II.1 Définition

La pharmacie galénique est une science appliquée qui étudie la transformation des substances actives d'origine biologique, organique ou minérale en médicaments, c'est-à-dire en formes pharmaceutiques qui pourront être administrées chez un patient ou un animal dans un but thérapeutique. Par conséquent, le formulateur encore appelé galéniste aura pour objectif de transformer une substance active en une forme pharmaceutique adaptée à une voie d'administration et ce, de sorte à permettre à la molécule active d'atteindre le site d'action (Talbert et *al.*, 2009 ; Thierry et *al.*, 2010).

Généralement, une substance active n'est pas administrée seule chez un patient, la substance active peut éventuellement être associée à une seconde substance active dans une même forme pharmaceutique (comprimé, gélule, suppositoire, solution injectable...) qui comprendra également des excipients encore appelés véhicules ou adjuvants (Thierry et *al.*, 2010).

## II.2 Les excipients

### II.2.1 Définition

L'International Pharmaceutical Excipient Council (IPEC) définit un excipient comme toute substance, autre que la substance active ou la pro drogue, qui rentre dans le procédé industriel ou qui est contenue dans la forme pharmaceutique finale. Un excipient peut avoir de multiples effets (tableau I), il peut être un liant, un désintégrant, un diluant, un lubrifiant, un émulsifiant, un agent solubilisant ou un conservateur. En plus de l'activité recherchée, l'excipient idéal doit être chimiquement stable, non réactif vis à vis de la substance active et des autres excipients, inerte vis à vis du corps humain et enfin être bien caractérisé pour être accepté par l'industrie et les instances de régulations (Langer et *al.*, 1990).

**Tableau IV.** Excipients communs utilisés dans les formulations galéniques solides (Baldrick, 2000 ; Chaudhari et Patil, 2012)

Excipients	Propriété dans la forme galénique
Lactose	Diluant
phosphate de Ca dibasique	Diluant
Amidon	désintégrant, diluant
cellulose microcristalline	désintégrant, diluant
stéarate de magnésium	Lubrifiant
acide stéarique	Lubrifiant
huile végétale hydrogénée	Lubrifiant
Talc	Lubrifiant
sucrose (solution)	agent de granulation
polyvinyle pyrrolidone (solution)	agent de granulation
Hydroxy propyl methyl cellulose	agent d'enrobage Comprimé



## II.2.2 Types des excipients

### II.2.2.1 Diluants

Les diluants sont des substances de remplissage, sans activité pharmacologique, ajoutés pour donner au comprimé une taille appropriée. Ils sont sélectionnés en fonction de leurs propriétés de compression et leur solubilité. Ces propriétés dépendront de plusieurs facteurs dont la forme et la structure macro et microscopique des cristaux (Le Hir, 1974 ; Hernandez, 2001).

Bien que les diluants soient normalement considérés comme des ingrédients inertes, ils peuvent significativement affecter les propriétés biopharmaceutiques du comprimé (Lieberman et Lachman, 1980).

L'exemple classique sont les sels de calcium qui interfèrent avec l'absorption de la tétracycline dans le tractus gastro-intestinal (Lieberman et Lachman, 1980 ; Osol et *al.*, 1980). Ainsi, certains diluants classiques tels que le lactose et l'amidon ont été modifiés dernièrement pour fournir des propriétés optimales (Lieberman et Lachman, 1980).

Parmi les diluants les plus utilisés dans l'industrie pharmaceutique, on retrouve les sucres comme le mannitol, le saccharose et le lactose (l'excipient le plus utilisé) ainsi que des polysaccharides comme l'amidon et la cellulose microcristalline (Le Hir, 1974 ; Liu et *al.*, 2003).

#### ➤ **Mannitol**

Le mannitol est un polyol (isomère du sorbitol) couramment utilisé dans les industries pharmaceutiques et alimentaires (Lieberman et Lachman, 1980 ; Rowe et *al.*, 2003). Dans les préparations pharmaceutiques, il est généralement utilisé comme diluant pour la formulation de comprimés car il n'est pas hygroscopique. Par conséquent, il peut être utilisé avec des principes actifs sensibles à l'humidité (Rowe et *al.*, 2003).

Le mannitol est particulièrement utilisé comme excipient dans la fabrication de comprimé à croquer car il ne présente pas d'odeur et il a un goût sucré semblable à celui du glucose tout en donnant une sensation de fraîcheur (Lieberman et Lachman, 1980 ; Rowe et *al.*, 2003). Administré par voie orale, le mannitol n'est pas absorbé dans le tractus gastro-intestinal. Mais, à grande dose, il peut causer de la diarrhée osmotique (Rowe et *al.*, 2003).

#### ➤ **Saccharose**

Le saccharose est constitué de cristaux sans couleur et sans odeur de saveur sucré. Le saccharose est utilisé comme diluant dans la granulation humide et la compression directe. Il est aussi utilisé pour conférer un goût sucré aux comprimés à croquer. Les comprimés à haute



teneur en saccharose vont présenter une dureté élevée et une faible désintégration (Lieberman et Lachman, 1980 ; Rowe et *al.*, 2003).

➤ **Lactose**

Le lactose est un disaccharide naturel constitué de galactose et de glucose présent dans le lait de la plupart des mammifères (Bohinski, 1998). Commercialement, le lactose est obtenu à partir du lactosérum provenant de la production du fromage (Alais, 1998 ; Vignola, 2002).

Le lactose est l'excipient le plus utilisé dans l'industrie pharmaceutique pour la fabrication de comprimé (Lieberman et Lachman, 1980). Divers types de lactose avec des propriétés physiques différentes ont été développés pour la compression directe comme l' $\alpha$ -lactose anhydre, l' $\alpha$ -lactose monohydraté et le lactose séché par vaporisation (Rowe et *al.*, 2003).

➤ **Amidon**

L'amidon est un polysaccharide constitué d'amylose (chaîne linéaire) et d'amylopectine (chaîne ramifiée) (Bohinski, 1998). Tous les amidons sont hygroscopiques et par conséquent, ils absorbent rapidement l'humidité de l'environnement (Rowe et *al.*, 2003). La pharmacopée américaine (USP) spécifie que l'amidon utilisé pour des fins pharmaceutiques doit provenir du maïs, de la pomme de terre ou du blé tandis que la pharmacopée britannique permet aussi l'utilisation de l'amidon provenant du riz (USP, 2004).

L'amidon est utilisé comme excipient principalement dans les formes pharmaceutiques orales ou il est utilisé en tant que diluant et désintégrant (Rowe et *al.*, 2003). L'amidon le plus fréquemment utilisé est l'amidon de maïs. Ce polysaccharide ne présente pas d'incompatibilité avec les autres additifs. Par contre, il a le désavantage d'avoir un faible pouvoir de compression pour faire des comprimés suffisamment durs en augmentant la friabilité à hautes concentrations (Lieberman et Lachman, 1980 ; Zhang et *al.*, 2003). Il est plus utilisé pour la fabrication de capsules que pour la préparation de comprimés (Rowe et *al.*, 2003).

➤ **Cellulose microcristalline**

La cellulose microcristalline est une cellulose purifiée partiellement dépolymérisée de couleur blanche, sans odeur ni saveur (Pérez et *al.*, 2003).

La cellulose microcristalline est couramment utilisée en industrie pharmaceutique comme diluant dans des comprimés et capsules fabriqués par granulation humide et par compression directe (Lee, 2008). En plus, elle a des propriétés lubrifiantes et désintégrants, ce qui le rend très utile pour la fabrication de comprimés (Rowe et *al.*, 2003). Elle est disponible commercialement avec le nom de Avicel PH 101 et Avicel PH 102 (Jajic et Buckton, 1990).

L'Avicel utilisé permet de produire des comprimés caractérisés par une bonne dureté même si on utilise une faible force de compression (Osol et *al.*, 1980).

### II.2.2.2 Désintégrants

Les désintégrants sont des additifs ajoutés à la formulation d'un comprimé pour accélérer la libération du principe actif dans les milieux digestifs pour en faciliter l'absorption par l'organisme (Le Hir, 1974 ; Osol et *al.*, 1980).

Le gonflement a été considéré comme le principal mécanisme d'action de ce genre d'excipients (Ferrero et *al.*, 1996 ; Hernandez, 2001). Il permet la pénétration des liquides dans le comprimé en provoquant la séparation des granules et la dissolution du principe actif (Le Hir, 1974).

Les excipients utilisés comme désintégrants sont classés en dérivés d'amidon (glycolate sodique d'amidon), en celluloses (carboxyméthyl cellulose), en alginates (alginates de sodium) et en gommes (gomme guar) (Le Hir, 1974 ; Lieberman et Lachman, 1980 ; Osol et *al.*, 1980).

### II.2.2.3 Lubrifiants

La lubrification est un des aspects les plus complexes de la formulation de comprimés (Artalejo et *al.*, 1998). Les lubrifiants sont connus aussi sous le nom d'agents antifriction dont la principale fonction consiste à diminuer la friction parmi les particules pendant la compression en améliorant la transmission de la force de compression à la formulation (Osol et *al.*, 1980 ; Hernandez, 2001). La plupart des lubrifiants sont hydrophobes provoquant ainsi une augmentation du temps de désintégration et une diminution de la vitesse de dissolution (Lieberman et Lachman, 1980 ; Artalejo et *al.*, 1998).

La plupart des lubrifiants comme Stéarate de magnésium, l'huile végétale hydrogénée, à l'exception du talc, sont utilisés à des concentrations inférieures à 1% (Le Hir, 1974 ; Artalejo et *al.*, 1998).

### II.2.2.4 Agglutinants

Sont des excipients qui fusionnent les particules (action cohésive) lorsque la force de pression n'est pas suffisante pour les maintenir regroupées en granules (Lieberman et Lachman, 1980 ; Osol et *al.*, 1980). En plus, ils augmentent la résistance des comprimés à l'écrasement tout en réduisant la vitesse de dissolution (Hernandez, 2001). Ils peuvent être utilisés sous la forme sèche mais en général, ils sont incorporés en solution à la formulation pour assurer une distribution homogène (Osol et *al.*, 1980).

Le principal critère pour choisir les agglutinants est la compatibilité avec les autres ingrédients de la formulation (Zhang et *al.*, 2003).

➤ **gomme arabique**

La gomme arabique connue aussi comme acacia, est un polysaccharide complexe constitué de sucres et d'hémicellulose contenant quelques sels complexes (Rowe et *al.*, 2003).

La gomme arabique est utilisée dans des formes pharmaceutiques orales comme agent émulsifiant (Rowe et *al.*, 2003). Elle est aussi employée comme agglutinant pour préparer des comprimés à concentration de 10 – 25 %, elle peut produire des comprimés de dureté modérée (Lieberman et Lachman, 1980).

➤ **Gélatine**

La gélatine est couramment utilisée dans plusieurs formes pharmaceutiques, spécialement pour la production de capsules (Rowe et *al.*, 2003). Dans la fabrication de comprimés, la gélatine qui est plus facile à manipuler que la gomme arabique, peut produire des comprimés de bonne dureté et augmenter le temps de dissolution et de désintégration (Lieberman & Lachman, 1980). La gélatine est aussi utilisée pour la microencapsulation des principes actifs comme les huiles de poisson et les vitamines lipophiles (Kailasapathy, 2002).

## **II.3 Les formes pharmaceutiques**

Le choix de la forme galénique découle de celui de la voie d'administration. Bien que l'éventail des possibilités ne cesse d'augmenter du fait des succès de la recherche galénique en ce domaine, on a presque toujours recours à un nombre limité de formes courantes. Dans la majorité des cas, on se limite à une ou deux alternatives. Pour la voie orale, par exemple, la forme « comprimé » est le plus souvent adoptée et un peu moins fréquemment la forme « gélule ». Ce sont des doses unitaires solides qui ont comme avantages de bien se conserver, de convenir aux traitements ambulatoires et de pouvoir être fabriqués industriellement avec précision et avec de très hauts rendements (Alain et *al.*, 2009).

### **II.3.1 Les formes orales solides**

#### **II.3.1.1 Les comprimés**

Formes d'aspect variable, souvent arrondie, solide et compacte, formée d'un ou de plusieurs principes actifs et d'excipients (Talbert et *al.*, 2009).

Ils sont généralement obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules. Les comprimés sont destinés à la voie orale ou vaginale. Certains sont avalés ou croqués, d'autres sont dissous ou désagrégés dans de l'eau avant administration, certains,

enfin, doivent séjourner dans la bouche pour y libérer la substance active (Pharmacopée Internationale, 1980 ; kouonang, 2005).

#### II.3.1.1.1 Comprimés non enrobés

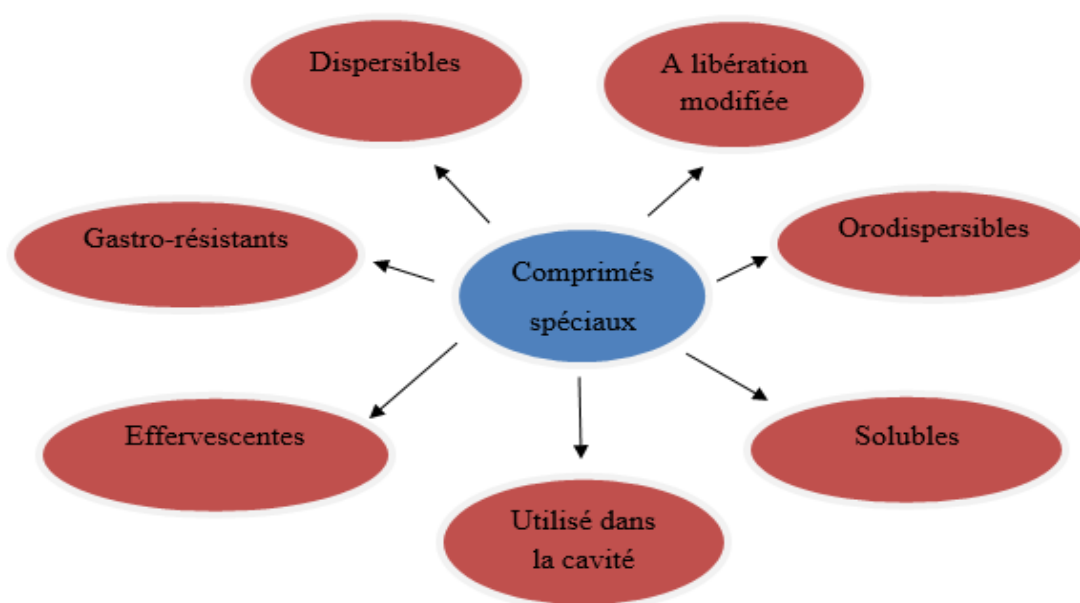
Les comprimés non enrobés comprennent des comprimés à couche unique et des comprimés à couches multiples disposées parallèlement ou concentriquement (Alain et *al.*, 2009 ; pharmacopée Européenne, 2014).

#### II.3.1.1.2 Comprimés enrobés

Les comprimés de cette catégorie ont leur surface recouverte d'une ou plusieurs couches de mélanges de substances diverses telles que : résines naturelles ou synthétiques, polymères, gommes, charges insolubles inactives, sucres, substances plastifiantes, polyols, cires, matières colorantes autorisées. Quand l'enrobage est très mince, il est dit pelliculé (Alain et *al.*, 2009 ; pharmacopée Européenne, 2014).

#### II.3.1.1.3 Comprimés spéciaux

On distingue plusieurs catégories de comprimés spéciaux :



**Figure 6.** Les différentes catégories des comprimés spéciaux (Alain et *al.*, 2009)

Le plus importants sont les comprimés effervescents, solubles et dispersibles.

- **Comprimés effervescents**

Les comprimés effervescents sont des « comprimés non enrobés contenant généralement des substances acides et des carbonates ou bicarbonates qui réagissent rapidement en présence d'eau en libérant du dioxyde de carbone ». Ils sont destinés à être dissous ou dispersés dans l'eau avant administration (pharmacopée Européenne, 2011)

- **Comprimés solubles et comprimés dispersibles**

Les comprimés solubles ou dispersibles sont des comprimés non enrobés ou des comprimés pelliculés. Ils sont « destinés à être dissous ou dispersés dans de l'eau avant l'administration. La solution ou dispersion obtenue peut être légèrement opalescente en raison de la présence d'excipients ajoutés lors de la fabrication des comprimés » (pharmacopée Européenne, 2011). Les comprimés orodispersibles sont des « comprimés non enrobés destinés à être placés dans la bouche où ils se dispersent rapidement dans la salive avant d'être avalés » (pharmacopée Européenne, 2011).

### **II.3.1.2 Les capsules**

Les capsules sont des préparations solides constituées d'une enveloppe dure ou molle (à base de gélatine), de forme et de capacité variables, contenant généralement une dose unitaire de PA ». Le contenu des capsules peut être solide, liquide ou de consistance pâteuse. Les gélules (gél) sont des capsules à enveloppe dure. Les capsules à enveloppe molle sont généralement formées, remplies et fermées au cours d'un même cycle de fabrication (pharmacopée Européenne, 2011 ; Vidal, 2011).

Selon Alain et al (2009), plusieurs catégories de capsules peuvent être distinguées :

- les capsules à enveloppe dure ou gélules.
- les capsules à enveloppe molle.
- les capsules gastro résistantes.
- les capsules à libération modifiée.
- les cachets.

#### **II.3.1.2.1 Capsules dures (gélules)**

Les capsules à enveloppe dure ou gélules comportent une enveloppe constituée de deux parties cylindriques préfabriquées ouvertes à une extrémité et dont le fond est hémisphérique. Les deux parties s'emboîtent l'une dans l'autre (Pharmacopée Internationale, 1981).

Le contenu de ces capsules (le principe actif) est généralement sous forme solide (poudres ou granules) (Pebret, 2005). Dans certains cas, il peut se présenter sous la forme de poudre encapsulée ou de microgranules (Pharmacopée Internationale, 1981).

#### **II.3.1.2.2 capsules molles**

Les capsules à enveloppe molle comportent une enveloppe plus épaisse que celles des capsules à enveloppe dure (Talbert et *al.*, 2009). L'enveloppe ne comporte qu'une partie et affecte des formes variées. Généralement, les enveloppes sont formées, remplies et fermées au cours d'un même cycle de fabrication et leur composition peut parfois contenir un principe actif. Dans certains cas, des enveloppes peuvent être préfabriquées pour permettre les

préparations extemporanées. Les liquides peuvent être inclus directement ; les solides sont normalement dissous ou dispersés dans une substance auxiliaire appropriée pour obtenir une solution ou une dispersion de consistance plus ou moins pâteuse (Alain et *al.*, 2009).

### **II.3.1.3 Autres formes orales solides**

- **Poudre**

Ce sont des préparations constituées de particules solides, libres, sèches et plus ou moins fines, soit en vrac soit en sachet unidose, obtenue par mélange homogène de principes actifs et d'excipients secs préalablement pulvérisés. Elles peuvent être effervescentes (Champe et *al.*, 2000 ; Talbert et *al.*, 2009).

- **Granulés**

Les granulés sont des préparations constituées de grains solides secs, formant chacun un agrégat de particules de poudres d'une solidité suffisante pour permettre les diverses manipulations. Ils se présentent sous forme de petits grains de grosseur sensiblement uniforme, de forme irrégulière, plus ou moins poreux selon le mode de fabrication. Les granulés sont soit à croquer soit à absorber après dissolution ou mise en suspension dans l'eau (Alain et *al.*, 2009 ; Talbert et *al.*, 2009).

### **II.3.2 Les formes orales liquides**

Les préparations liquides pour usage oral sont habituellement des solutions, émulsions ou suspensions contenant un ou plusieurs principes actifs dans un véhicule approprié : certains liquides pour administration orale peuvent consister en des principes actifs utilisés tels quels (Pebret, 2005).

Les avantages de forme orale liquide sont : le principe actif est déjà dissout, un fractionnement possible pour les formes multi-unitaires. Les inconvénients principaux sont : altération du principe actif par les sécrétions gastro-intestinales, l'absorption est variable et la biodisponibilité est variable selon les patients (Pebret, 2005).

### **II.3.3 Les méthodes de fabrication des comprimés**

Les comprimés sont des formes pharmaceutiques orales préparées par la compression d'une formulation contenant un principe actif et des excipients sélectionnés pour améliorer les propriétés du produit (Lieberman et Lachman, 1980 ; Osol et *al.*, 1980). Pour qu'une formulation pharmaceutique soit transformée en comprimé, il est nécessaire que les ingrédients aient certaines caractéristiques physiques à l'image d'un bon écoulement, d'une bonne cohésion et d'une bonne lubrification (Moufarej, 2012).

Comme la plupart des matériaux n'ont pas tous ces propriétés, des méthodes de fabrication ont été conçues pour impartir ces caractéristiques aux matériaux à comprimer.

Il existe trois méthodes de fabrication de comprimé, la granulation humide, la granulation sèche et la compression directe (Lieberman et Lachman, 1980 ; Osol et *al.*, 1980). La première étape en commun à toutes les méthodes de fabrication est le mélange du principe actif avec un ou plusieurs excipients (Osol et *al.*, 1980). Les procédés de granulation humide et sèche ont été explicitement conçus pour améliorer l'écoulement et la compressibilité des poudres (Lieberman et Lachman, 1980). Lorsque la formulation obtient les propriétés d'écoulement et de compressibilité désirées, les ingrédients sont pressés pour produire ainsi les comprimés. Cette dernière étape est connue sous le nom de compression directe (Lieberman et Lachman, 1980). Le tableau V résume les principales étapes des différentes méthodes de fabrication des comprimés.

Chaque méthode a ses propres avantages et désavantages, applications spécifiques et restrictions particulières. La compression directe est la méthode de fabrication la plus simple. La granulation humide est la plus utilisée dans le domaine pharmaceutique. L'application de la granulation sèche est limitée aux situations où ni la granulation humide ou la compression directe ne peuvent être utilisées (Lieberman et Lachman, 1980).

**Tableau V.** Principales étapes des méthodes de fabrication de comprimés (Lieberman et Lachman, 1980)

<b>Granulation humide</b>	<b>Granulation sèche</b>	<b>Compression directe</b>
Mélange du principe actif et d'excipients	Mélange du principe actif et d'excipients	Mélange du principe actif et d'excipients
Mélange humide des ingrédients	Pré-compression	Tamisage
Granulation	Moulinage	Compression
Séchage	Tamisage	
Moulinage	Compression	
Tamisage		
Compression		

### **II.3.3.1 La granulation humide**

Est la méthode d'élaboration de comprimés la plus ancienne et la plus couramment utilisée (Lieberman et Lachman, 1980). Elle est une méthode laborieuse avec plusieurs étapes de fabrication et par conséquent les coûts de production sont élevés (Osol et *al.*, 1980).

La procédé de granulation humide prétend transformer les particules petites et irrégulières en particules plus grandes et homogènes appelées granules en utilisant l'humidité et la chaleur

(séchage) durant le processus. Ces granules sont de forme sphérique coulant librement et facilitant la compression du produit (Armstrong, 2007 ; Miyachi et *al.*, 2009 ; Gopinath et *al.*, 2013).

Cette méthode permet de modifier les propriétés physiques de certains médicaments avec des problèmes d'écoulement et de compressibilité, ce qui facilite leur compression (Levacher, 2006 ; Guigon et Saleh, 2009).

D'autres avantages de la granulation humide sont l'incorporation de façon homogène de divers ingrédients et l'obtention de bonnes propriétés d'écoulement. Cette méthode prévient aussi la ségrégation des composants et engendrant une augmentation de la résistance mécanique des comprimés fabriqués (Alderborn et Nystrom, 1996 ; Augsburger et Zellhofer, 2007 ; Singh et Naini, 2007).

Le principal désavantage de cette méthode est le coût élevé de production dû aux nombreuses étapes impliquées, au temps, à l'équipement, à l'énergie et aux espace requis (Lieberman et Lachman, 1980 ; Osol et *al.*, 1980).

### **II.3.3.2 La granulation sèche**

Est un procédé continu où la taille des particules est augmentée, mais contrairement à la granulation humide la chaleur et l'humidité ne sont pas utilisées (Vaubourdolle, 2007).

Cette méthode est employée lorsque la compression directe n'est pas possible due aux mauvaises propriétés de la formulation et quand la granulation humide ne peut pas être utilisée, en raison d'un principe actif sensible à l'humidité ou à la chaleur (Lieberman et Lachman, 1980).

La granulation sèche est un procédé qui réside en la création d'agglomérats appelés lingots, qui sont désintégrés par la suite. On obtient alors un granulé plus uniforme que l'initial qui pourra être comprimé très facilement. À titre d'exemple, la granulation sèche a été utilisée pour la formulation de l'aspirine et certains produits effervescents (Lecompte, 2005).

Le principal avantage de cette méthode est la réduction du nombre d'équipement et des espaces requis ainsi que la diminution des coûts de production et du temps du procédé. Cependant, la granulation sèche présente quelques désavantages comme une quantité élevée de matériel à recycler et des risques de ségrégation des composants (Lieberman et Lachman, 1980).



### II.3.3.3 La compression directe

Le terme compression directe est utilisé pour définir le procédé par lequel un mélange de principe actif et d'excipients est pressé pour former des comprimés sans avoir besoin d'un prétraitement de granulation (Osol et *al.*, 1980 ; Ribet, 2003). Cette méthode a été développée à partir des années 50 grâce à la découverte de nouveaux excipients avec des propriétés particulières dont le lactose séché par vaporisation, la cellulose microcristalline ainsi que l'amidon (Lieberman et Lachman, 1980).

La compression directe présente plusieurs avantages. L'économie est l'avantage le plus évident de cette méthode. Il est possible de réduire le temps du processus ainsi que les coûts de production en réduisant les étapes du procédé, les équipements requis et la consommation d'énergie (Lieberman et Lachman, 1980 ; Osol et *al.*, 1980 ; Torrelló et *al.*, 2003). Un autre avantage est l'élimination de problèmes dus au chauffage et à l'humidité, surtout si le principe actif est sensible à ces paramètres (Lieberman et Lachman, 1980). En conséquence, cette méthode peut améliorer la stabilité physique du produit (Ribet, 2003). Finalement, la compression directe est suggérée pour la fabrication de médicaments à libération rapide car elle permet d'optimiser la désintégration de comprimés (Lieberman et Lachman, 1980).

## II.4 Stabilité des médicaments

### II.4.1 Définition

La stabilité d'un médicament peut être définie comme son aptitude à conserver ses propriétés chimiques, physiques, microbiologiques et biopharmaceutiques dans des limites spécifiées pendant toute sa durée de validité. La stabilité des préparations pharmaceutiques dépend de paramètres extrinsèques (température, humidité et lumière) et intrinsèques. Parmi ces derniers, il faut différencier les facteurs liés aux matières premières, à la forme pharmaceutique et au conditionnement (Singh, 1999 ; Santé Canada, 2003).

### II.4.2 Facteurs influencent la stabilité d'un médicament

#### II.4.2.1 Les facteurs internes

##### ➤ Système médicamenteux

Le médicament est un système artificiel forcé présentant un déséquilibre thermodynamique. Son comportement est sous la dépendance de son niveau d'entropie c'est à dire de son degré de "désordre". À chaque instant, l'évolution de ses états instables se fait vers d'autres états où l'énergie libre sera plus faible (Denine, 2008).

➤ **L'état physique du milieu**

Les émulsions et les suspensions sont particulièrement instables et possèdent une tendance naturelle à s'altérer (Denine, 2008).

➤ **Incompatibilité entre les différents constituants**

Elle peut être chimique ou physique (substances prescrites à un taux supérieur à leur coefficient de solubilité,...) (Denine, 2008).

#### **II.4.2.2 Facteurs externes**

➤ **La température**

Elle accélère et favorise toutes les réactions chimiques ou biologiques, peut provoquer des changements d'état physique et favorise le développement des microorganismes (OMS, 1986 ; Denine, 2008).

➤ **La lumière**

Surtout si elle est riche en radiations ultraviolettes, elle provoque des transformations moléculaires, dépolymérisations ou décompositions (OMS, 1986).

➤ **L'air atmosphérique**

Le grand facteur externe d'altération est l'air atmosphérique. Ses composants principalement l'oxygène et l'humidité sont des éléments destructeurs par phénomènes d'oxydation, d'hydrolyse ou d'effervescence. L'humidité est dans la majorité des cas le support de toutes les autres altérations (OMS, 1986).

➤ **La manipulation de fabrication brutale**

Ces manipulations peuvent induire l'apparition de dégradé qui risque de catalyser la modification ultérieure : autoclavage, broyage avec réchauffement (Denine, 2008).

### III. Matériels et Méthodes

Le travail de mémoire de fin de cycle a été mené dans l'enceinte du laboratoire de production de compléments alimentaires IPROB Laboratoire.

Le laboratoire est géré par Dr. AKBACHE ABDERRAZAK, diplômé d'un doctorat de l'université de LAVAL, Canada, en science des aliments.

L'IPROB laboratoire est doté de tout le matériel approprié pour la production de compléments alimentaires, dont une comprimeuse rotative automatique qui a permis l'aboutissement de ce travail.

#### III.1 Matériels

##### III.1.1 L'échantillon

L'échantillon étudié est une poudre de lactosérum, blanche, sèche et ramenée de l'établissement de Nour El-Sabah pour les industries alimentaires dans le zone industriel de M'sila.

Les détails sur les constituants de cette poudre sont indiqués dans le tableau VI.

**Tableau VI.** Les différents constituants de poudre du lactosérum

Physico-chimiques	Valeurs typiques	Contenu garanti
<b>Couleur</b>	Blanc, blanc-crème	-
<b>Saveur</b>	Typique, neutre	-
<b>Acidité titrable</b>	0,10%	Max 0,16%
<b>Cendres</b>	6,5%	Max 8.0%
<b>Gras</b>	0,0%	Max 1,0%
<b>Humidité</b>	3,8 %	Max 5,0 %
<b>Indice de solubilité</b>	0,10 / 50 ml	Max 2,0 / 50 ml
<b>Lactose (par différence)</b>	87%	Max 95,0%
<b>Protéines totales</b>	2,5%	Min 2,0%
<b>Sel</b>	1,0%	2,7%
<b>Sédiments</b>	1	Max 2 (15,0 mg)

### III.1.2 Appareillage

- Comprimeuse rotative (accura 20-D4)
- Balance analytique à précision de 0,1 mg (KERN ALS 220-4N)
- Chronomètre
- pH mètre
- Agitateur magnétique
- Thermomètre à précision
- Dissolutest (PROLABO)
- Plaque chauffante
- Mixeur (DAEWOO)
- Distillateur

### III.1.3 Petit matériel

- Bécher 1000 ml
- Bécher 250 ml
- Fiole jaugée
- Pipette pasteur
- Propipette
- Eprouvette graduée 10 ml

### III.1.4 Produits chimiques

- Eau distillé
- Acide chlorohidrique Hcl
- Hydroxyde de sodium NaOH
- Matière première (podre du lactosérum)

## III.2 Méthodes

### Hygiène

Avant de commencer notre travail au sein de IPROB Laboratoire , on c'est 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-chausses...

**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.

### III.2.1 Méthode de compression directe

#### III.2.1.1 Principe

Le principe de la compression est le suivant : une matrice, dans laquelle coulisse un poinçon inférieur, crée un volume (chambre de dosage) dans lequel on introduit du granulé. Un poinçon supérieur vient fermer ce volume et exerce une force de compression qui va la formation du comprimé. Le poinçon supérieur se retire, le poinçon inférieur remonte et éjecte le comprimé.



**Figure (7).** Comprimeuse rotative automatique

#### III.2.1.2 Mode opératoire

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

1. Introduction du mélange dans le sabot ; On a utilisé un poids 500 g de poudre de protéines de lactosérum pure qu'on a déversé dans l'entonnoir de la comprimeuse.
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  $P_1=0,5$  tonne en ajustant l'écartement des deux poinçons et faisant un cycle de compression pour ajuster la force.
5. Compression avec une deuxième force de compression  $P_2=4,5$  tonne en suivant les mêmes étapes.
6. Obtention d'un comprimé à base de 100 % de poudre de lactosérum.

### III.2.1.3 Essai de pré-formulation

Les essais de pré-formulation sont une étape incontournable du développement galénique. Afin d'avoir un comprimé fini et conforme à l'exigence de la pharmacopée européenne, il est indispensable d'avoir à faire des tests de pré-formulation. Ces tests ont pour but de trouver une composition idéale et optimale qui donnera un résultat conforme, et donc un comprimé qui répond aux normes européennes.

Le comprimé peut être totalement à base de principe actif seul. Si ce dernier regroupe toute la qualité requise pour une bonne comprimabilité.

Dans le cas contraire, il est important d'ajouter des excipients de compression tels que l'amidon, gomme arabique,....etc.

### III.2.2 Les tests pharmacotechniques

Les tests pharmacotechniques occupent une place très importante dans le contrôle de qualité des médicaments, ils assurent avec les tests physiques, chimiques et biologiques la qualité, l'efficacité et la sécurité de leurs utilisations. Les principaux tests pharmacotechniques sont :

- Test de dureté
- Test de friabilité
- Test de désintégration
- Test de dissolution (Dissolutest)

Dans ce travail trois tests sont effectués, test d'uniformité de masse, test de dissolution et test de friabilité.

### III.2.2.1 Test d'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. La pharmacopée européenne donne les spécifications en fonction de la masse du comprimé comme le montre le tableau ci-dessous.

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

Masse moyenne	Ecart limites
$m < \text{ou} = \text{à } 80 \text{ mg}$	10 %
$80 \text{ mg} < m < 250 \text{ mg}$	7.5 %
$M > \text{ou} = \text{à } 250 \text{ mg}$	5 %

### III.2.2.2 Test de dissolution

Le test de dissolution utilisé en industrie pharmaceutique permet d'évaluer la cinétique de dissolution du principe actif dans des formes galéniques orales solides (comprimés, gélules). Nous nous intéresserons dans ce travail au test de dissolution de comprimés pharmaceutiques.

Le principe du dissolutest repose sur la préparation des plusieurs solutions à pH entre 2 et 8. Chaque récipient ou cuve est remplie d'un volume donné de solution à pH donné. Puis chaque cuve en plus de la solution, on va ajouté et immergé notre comprimé à base de protéine de lactosérum. Une fois le comprimé immergé, on chronomètre le temps que prend ce dernier à se délit.

#### III.2.2.2.1 Description du dissolutest

Nous avons utilisés dans notre travail, l'appareil de dissolution qui intitulé (panier tournant) (Figure 8) qui est caractérisé par :

- Une cuve cylindrique muni d'un couvercle.
- Un agitateur constitué d'une tige qui se termine par le mobile tournant.
- Un bain d'eau avec thermostat ( $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ )



Figure (8). Appareil de contrôle du temps de dissolution (Dissolutest)

### III.2.2.2 Préparation des solutions de pH

La première étape du test de dissolution est la préparation de plusieurs solutions à pH qui varie de 2 à 8.

Les solutions de pH doit être de concentration =0.1 mol/l pour éviter les risques de brulure de l'opérateur, ces solution sont obtenu après la dilution de la solution mère d'Hcl par l'eau distillé. Le volume initial d'Hcl  $V_1$  est déterminé par la relation suivant :

$$C_1 \cdot V_1 = C_2 \cdot V_2$$

$V_1$  = volume initiale ;  $V_1 = ?$

$C_1$  = concentration initiale ;  $C_1 = 12.07 \text{ mol/l}$

$V_2$  = volume finale ;  $V_2 = 1 \text{ L}$

$C_2$  = concentration finale ;  $C_2 = 0.1 \text{ mol/l}$

- **Détermination du volume initial  $V_1$  d'Hcl**

Donc :  $V_1 = V_2 \cdot C_2 / C_1$

$$V_1 = \frac{0.1 \text{ mol/L} \times 1 \text{ L}}{12.07 \text{ mol/L}} = 0.008285 \text{ L}$$

$$V_1 = 0.008285 \text{ L} = 8.285 \text{ ml}$$

Donc : une solution de Hcl de  $C = 0.1 \text{ mol/l}$  et de volume = 1 L, elle contient 8.285 ml de volume d'Hcl et 991.71 ml d'eau distillé

- **Préparation des solutions d'ajustement (solution de NaOH, solution de Hcl)**

La solution d'Hcl : est la même qui déjà préparé dans l'opération précédant.



La solution d' NaOH : exige la dissolution de 4g de NaOH solide dans un bécher contient 10 ml d'eau distillé puis une agitation à l'aide de l'agitateur magnétique pendant 10 min

▪ **Préparation de la solution à pH = 2**

On prend 900 ml de solution de l'Hcl de  $C = 0.1 \text{ mol/l}$  puis ont mesuré le pH, si le pH est inférieur à 2 on ajoute des goutte de la solution d'ajustement de NaOH, si le pH est  $>$  à 2 on ajoute des goutte de la solution d'ajustement d'Hcl.

L'addition des solutions d'ajustement est à l'aide d'une pipette pasteur il est nécessaire d'appliquer l'agitation (par agitateur magnétique) et mesuré le pH (par pH mètre) après chaque addition jusqu'à l'obtention du pH demandé.

Les autres solutions (solutions à pH = 3 jusqu'à pH = 8) sont préparées de la même façon.

**III.2.2.2.3 Essai de dissolution**

Les essais de dissolution se font dans des pH entre 2 et 8. Ces valeurs représentent les pH du tractus gastro-intestinal humain.

Pour les formes classique (forme sèche« comprimé »), il faut que 80 % du principe actif soit passée en solution durant 30 minutes. Le milieu de dissolution est maintenu à  $37,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$  représentant la température du corps humain grâce à un système de chauffage.

Les différentes étapes lors de ce test sont les suivantes :

- On remplit la cuve d'un volume de 500 ml de la solution à utilisé (pH = 2).
- On assemble l'appareil et on place la dans le bain thermostaté et laisse la température du milieu de dissolution atteindre  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$  et on retire le thermomètre.
- On met un comprimé pri au hasard dans le panier, on fixe ce dernier dans le mobile tournant, puis on démarre le système.
- Juste après la submersion du panier dans le milieu de dissolution à pH = 2, on lance le chronomètre et on mesure le temps nécessaire pour que le comprimé se dissous.

Le même principe est utilisé pour les autres solution ( de pH = 3 jusqu'à pH = 8)

Une fois que le comprimé est introduit dans le milieu de dissolution. La durée du test varie entre 15 minutes et quelques heures. Les résultats sont traités par la suite, la valeur en pourcentage de dissolution du ou des principes actifs et la durée de dissolution sont comparées selon les caractéristiques et les constituants de ces comprimés. Le test de

dissolution est fortement influencé par les caractéristiques physicochimiques du principe actif et des excipients.

### III.2.2.3 Test de friabilité

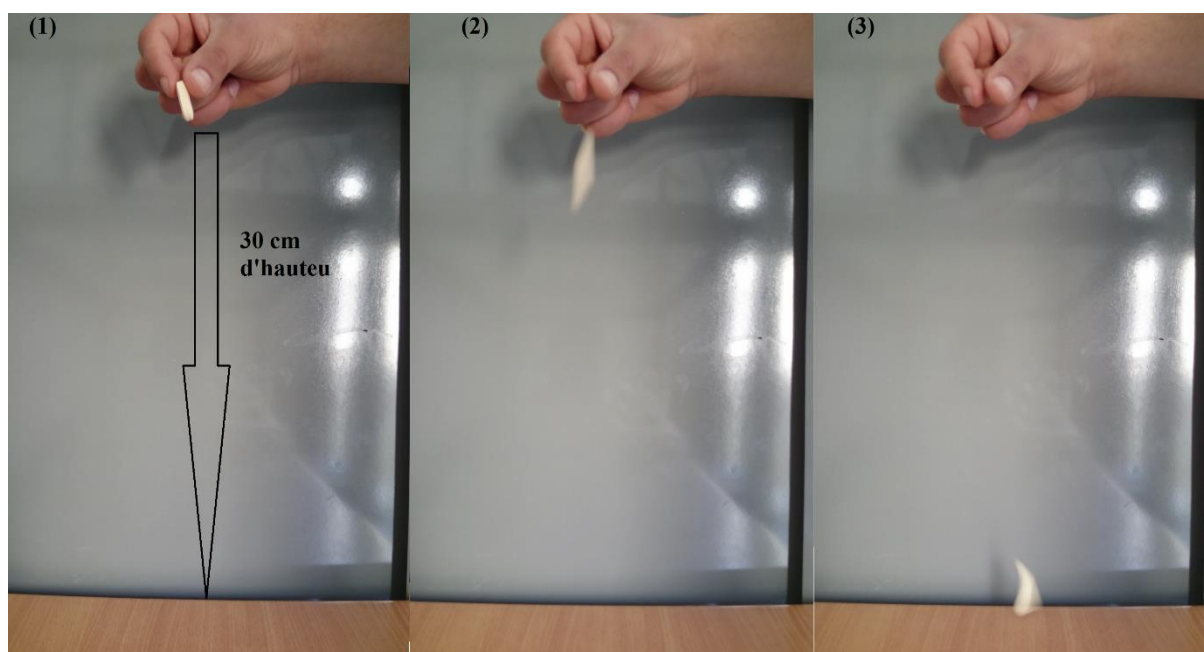
#### III.2.2.3.1 Principe

Le test de friabilité appliqué dans des conditions définies à un certain nombre de Comprimés non enrobés, consiste à apprécier la perte de masse de ces Comprimés, sous l'effet des frottements et des chutes qui leurs ont été imposés dans certaines conditions selon la Pharmacopée Britannique, Pharmacopée Européenne, USP.

Cet essai peut estimer la résistance des comprimés lors des opérations de conditionnement, le stockage et pendant le transport. Les comprimés qui sont testés sont pesés deux fois, avant et après les essais.

#### III.2.2.3.2 Essai de friabilité

- Avec une balance analytique, on pèse les comprimés (pesée initiale  $P_i$ ).
- On soumet les comprimés à une série de projection verticale répétée (100 fois à hauteur de 30 cm) comme il apparaît dans la figure 9
- On Pèse les comprimés une 2<sup>ème</sup> foie (pesée finale  $P_f$ ).
- On calcule la perte de poids du comprimé ( $P_p = P_i - P_f$ )
- La perte maximale doit être inférieure à 1 %.



**Figure (9).** Le procédé du test de friabilité

## IV Résultats et Discussion

### IV.1 Essai de pré-formulation

#### - Compression directe

Suite à la compression directe de la poudre de lactosérum sans ajouté aucun autre excipient de compression, on a obtenu un comprimé très satisfaisant, qui est conforme aux normes exigées par la pharmacopée européenne.

Le comprimé est de forme ovale sécable sur sa barre de secabilité, il est non poussiéreux et lisse, il est de texture compacte et de couleurs blanc crème à jaune.

On a remarqué que le comprimé obtenue est conforme à toute nos attentes ce qui veut dire que la poudre de lactosérum présente une très bonne comprimabilité, et donc on n'a pas eu recours à l'ajout d'excipient.

Ce résultat peut être expliqué par la présence du lactose dans la poudre du lactosérum, il est important de savoir que le lactose est l'un des excipients les plus utilisé dans le domaine pharmaceutique pour la fabrication des comprimés.

### IV.2 Les tests pharmacotechniques

#### IV.2.1 Masse Moyenne, Uniformité de masse

Le tableau VIII présente la masse moyenne, l'écart type moyen et les écarts types des masses de 10 comprimés pris aléatoirement, par rapport à la masse moyenne. Ces résultats sont exprimés en gramme (g) pour les masses et en pourcentage (%) pour les écarts types.

**Tableau VIII.** Résultats de test d'uniformité de masse

Comprimé	Masse (g)	Masse moyenne (g)	Ecart type de masse %	Ecart type moyen %
1	2,01	1,9276	4,27	6,34
2	1,8393		4,58	
3	2,068		7,28	
4	1,9296		0,10	
5	1,4773		23,36	
6	2,1327		10,64	
7	1,8552		3,76	
8	2,0503		6,37	
9	1,9654		1,96	
10	1,9485		1,08	

Parmi les résultats obtenus lors de test d'uniformité de masse des comprimés en dit que l'écart type moyen de ces comprimés est dépassé les écarts limites écrites exigées par la pharmacopée européenne (6,34 % > 5%).

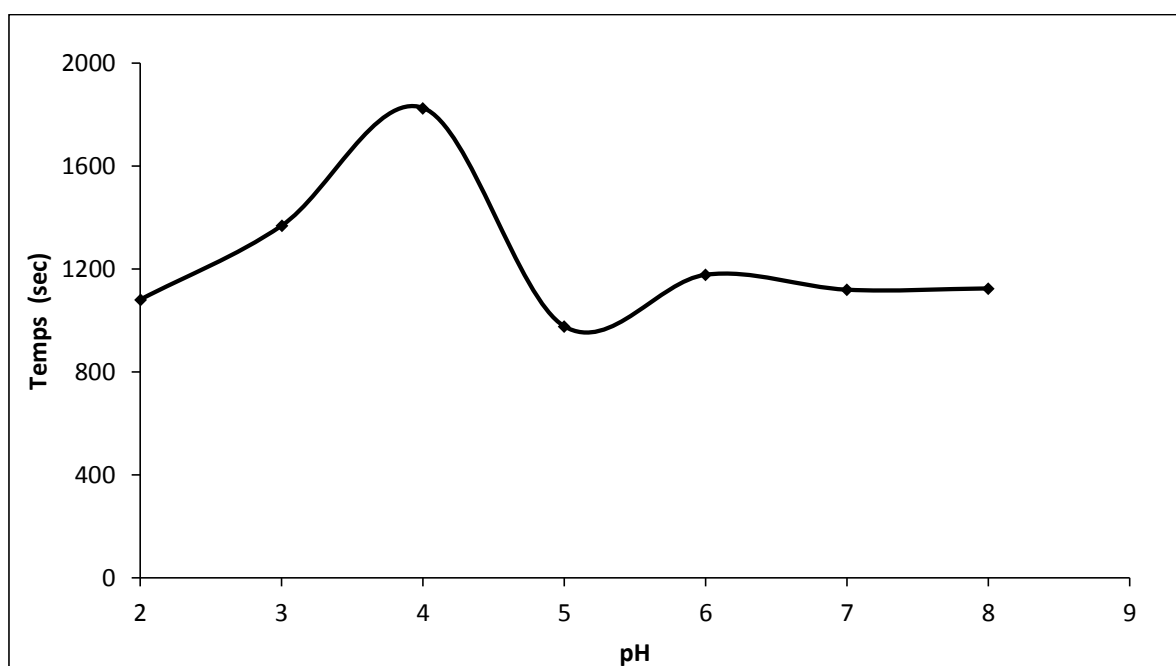
#### IV.2.2 Test de dissolution

Les résultats obtenus lors de l'essai de dissolution permettent de définir la conformité du lot fabriqué, en comparant le pourcentage dissous obtenus pour des temps bien définis par rapport aux normes fixés. Les critères d'acceptation sont spécifiés par la pharmacopée européenne 2005.

Les résultats obtenus après le teste de solubilité des comprimés à base de protéines du lactosérum sont mentionnés dans la figure 10.

Comme il apparait dans le figure 10, il est claire que pour n'importe quel pH (2 jusqu'à 8) :

- La dissolution de ces comprimés est complète dans un interval de temps entre 16 et 31 min
- La dissolution de ces comprimés s'effectuer rapidement dans la solution à pH = 5.
- La dissolution est presque stable dans les milieux à pH entre 6 et 8 qui représentent le milieu intestinal (18 min).
- La dissolution des comprimés à base de protéines du lactosérum s'effectuer lentement dans les solutions à pH = 4 (31 min).



**Figure (10).** Profil de la durée de solubilité de l'échantillon selon le pH de milieu

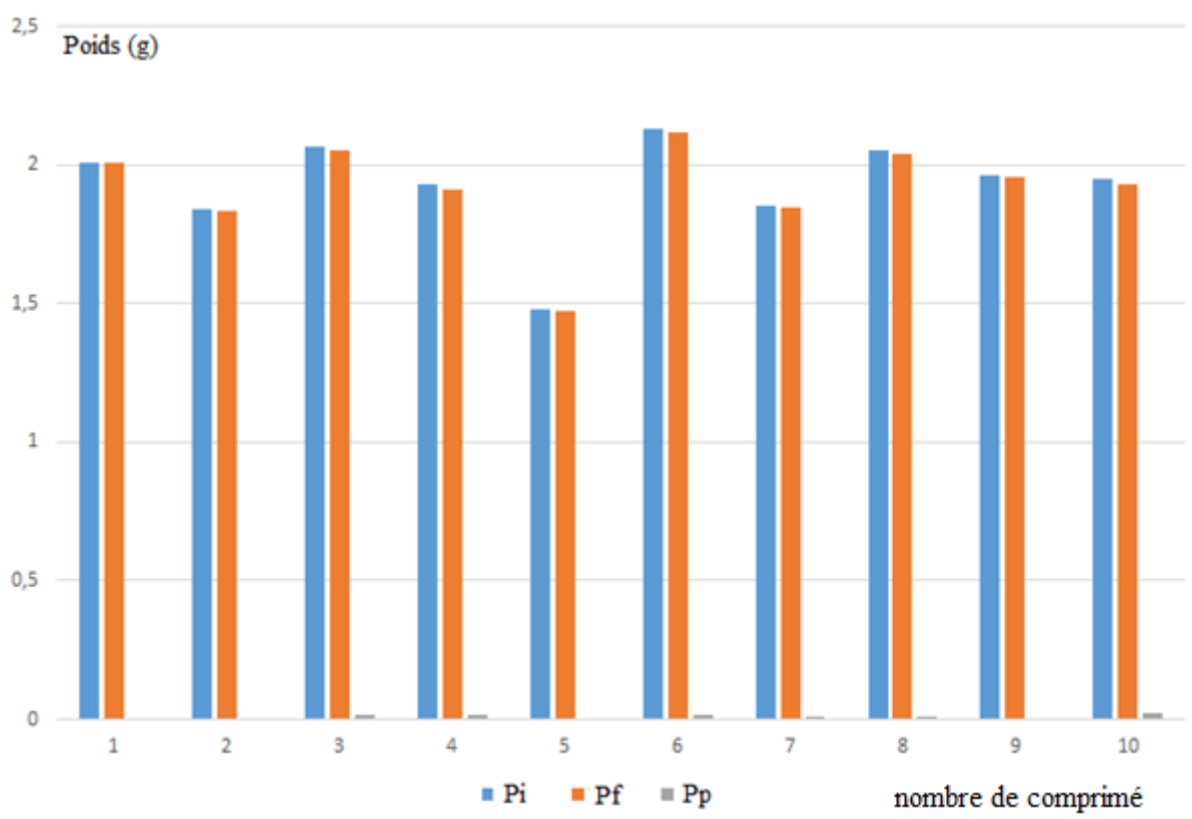
Alors, le pH du milieu de dissolution a un effet significatif sur la stabilité de la solubilité des comprimés à base de protéines du lactosérum dans les pH basiques.

### IV.2.3 Teste de friabilité

Le test de friabilité permet de s'assurer que les comprimés présentent une résistance mécanique suffisante, pour que leurs surfaces ne soit pas endommagées ou ne présentent pas des signes d'abrasion ou de rupture, sous l'effet de toutes les manipulations (chocs mécaniques, frottements, attrition) qu'ils vont subir jusqu'au moment de leur utilisation.

L'essai de friabilité est réalisé sur un échantillon de dix comprimés exactement pesés avant et après essai selon la monographie de la Pharmacopée Européenne 6<sup>ème</sup> édition. La perte en masse des comprimés fabriqués doit être inférieure à 1%.

Les résultats obtenus après le test de friabilité sont mentionnés dans la figure 11 comme suite :



**Figure (11).** Profil de l'effet du test de friabilité sur le poids des comprimés

La perte de poids des comprimés lors du test de friabilité est située entre [0,08 – 0,84 g] (inférieur à 1 %) pour tous les comprimés à l'exception du comprimé n°= 10 qui montre une perte de poids supérieure à l'intervalle précédent (1,07 %).

Ce résultat peut être expliqué par la qualité de compression du comprimé obtenu et la très bonne comprimabilité de la poudre de lactosérum utilisé qui donne aux comprimés un degré de friabilité conforme à l'exigence de la pharmacopée européenne.

## **Conclusion**

Dans ce projet, il a été question d'étudier les principales démarches lors de la fabrication des comprimés d'une part et d'autre part d'analyser les résultats de compression par l'application des tests de contrôle de qualité des comprimés.

L'intérêt de cette étude consiste en un développement galénique à base des protéines sériques du lait par fabrication des comprimés selon le procédé de compression directe, le comprimé obtenu est soumis à des tests pharmaceutiques qui sont des techniques de contrôle de qualité des comprimés (test de friabilité et le test de dissolution).

Cette étude démontre que :

- la poudre de lactosérum possède des propriétés physico-chimiques et granulométriques compatibles avec son utilisation en tant qu'excipient de compression, cette poudre possède une structure suffisamment cohérente pour les formes solides (compression et friabilité satisfaisantes).
- la solubilité des protéines du lactosérum est stable dans les solutions basiques par rapport aux solutions acides et donc les protéines lactosériques ont alors une structure aisément destructible au contact des fluides aqueux du tractus gastro-intestinal.

Ces résultats laissent entrevoir des perspectives d'application de la poudre de lactosérum dans le domaine de l'industrie pharmaceutique.

Les résultats de cette étude nous confirment l'hypothèse émise au début du travail, et donc la poudre de protéine du lactosérum répond aux normes et aux exigences des excipients de compression.

Suite à cela on peut dire que la poudre de lactosérum peut être utilisée comme un excipient de compression inerte et non chimique. Il reste à confirmer ce résultat avec des études poussées.

## Références bibliographiques

- Adrian J., Potus J. & Frangne R.** (2004). La science alimentaire de A à Z. 2<sup>ème</sup> édition. Tec et Doc. Lavoisier **79** : 477.
- Alain L.H., Jean-Claude C. & Denis B.** (2009). Pharmacie galénique. 9<sup>ème</sup> édition : 11-36.
- Alais C.** (1975). Sciences du lait. Principes des techniques laitières. Edition Sepaic. Paris.
- Alais C.** (1998). Ciencia de la leche. Mexico: Edition CECSA.
- Alais C., Linden G. & Miclo L.** (2008). Biochimie alimentaire. Dunod 6<sup>ème</sup> édition. Paris : 86-88.
- Alderborn G. & Nystrom C.** (1996). Pharmaceutical powder compaction technology. Drugs and pharmaceutical sciences. Marcel Dekker **71**. Inc.
- Armstrong N.A.** (2007). Tablet Manufacture by Direct Compression. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. Third Edition. Edited by James Swarbrick. Pharm Tech. Inc.
- Artalejo-Ortega B., Bamio-Nuez A., Fauli-Trillo C. & Del pozo carrascosa A.** (1998). Comportamiento y evaluación de los lubricantes. *Pharm. Sci.* **8** (2): 59-68.
- Augsburger L.L. & Zellhofer M.J.** (2007). Tablet Formulation. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. Third Edition. Edited by James Swarbrick. Pharm Tech. Inc.
- Baldrick P.** (2000). Pharmaceutical excipient development: the need for clinical guidance. Regul.Toxicol. Pharmacol: 32.
- Bals A. & Kulozik U.** (2003). Effect of pre-heating on the foaming properties of whey protein isolate using a membrane foaming apparatus. *International Dairy Journal* **13**: 903.
- Baomy J. J., Gestin L., Fauquant J., Boyaval E. & Maubois J. L.** (1990). Technologies de purification des phospholipides du lactosérum. Process **1047**: 29.
- Bergel A. & Bertrand J.** (2004). Méthodes de génie des procédés. Etudes de cas. Lavoisier : 448.
- Bohinski.** (1998). Bioquímica. USA: Edition Addison-Wesley Iberoamericana.
- Brunner J. R.** (2005). Milk proteins. In Food Proteins. AVI Publishing Company. Inc. Connecticut. (1977) 175 dans : Casein micelle structure. *Journal of Science Technologic* **27**: 201.
- Carter D.C. & Ho J.X.** (1994). Structure of serum albumin. Adv. Protein Chem **45** : 153.
- Cayot P. & Lorient D.** (1998). Structure et technofonctions des protéines du lait. Tec & Doc Lavoisier : 6-7.
- Champe C.P., Harvey A.R. & Mycek J.M.** (2000). Pharmacology. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia. 2<sup>ème</sup> édition: 04-16.



- Chaudhari S. & Patil P.** (2012). Pharmaceutical excipients. : A review. *International journal of advances in pharmacy, biology and chemistry* **1** (1) : 21-34.
- Cheryan M.** (1998). Ultrafiltration and Microfiltration Handbook. CRC Press.
- Codex Alimentarius.** (1999). Norme générale pour l'utilisation de termes de laiterie CODEX STAN 206-1999 : 1-4.
- Damodaran, S. & Paraf, A.** (1997) Food proteins and their applications. New York. USA : Marcel Dekker. Inc.
- Denine R.** (2008). Cours de Pharmacie Galénique. Office des publications universitaires : 15
- De Wit J.N.** (1989). Functional of whey proteins developments in Dairy chemistry. Fox. P F 5<sup>ème</sup> Edition. Elsevier applied science. New York : 285.
- Edwards P. J. B., Jameson G. B., Palmano K. & Creamer L. K.** (2002). Heat-resistant structural features of bovine  $\beta$ -lactoglobulin A revealed by NMR H/D exchange observations. *International dairy Journal* **12**: 331.
- Eigel W N., Butter, J E., Ernstron C A., Forreli H M., Harwalkar V R., Jenness R. & Whitney R.** (1984). Nomenclature of proteins of cow's milk : Fifth revision, *Journal of Dairy Science.* **67**: 1599-1603.
- FAO.** (1995). Le lait et les produits laitiers dans la nutrition humaine. Rome : 42-43.
- Ferrero M., Munoz N., Munoz A. & Jiménez-Castellanos M.** (1996). Excipientes de comprimidos. Disgregantes I. Mecanismos de acción. *Pharm. Sci.* **6** (1): 281-288.
- Fox, P.F. & Mc Sweeney, P.H.L.** (1998) Dairy Chemistry and Biochemistry. London, U.K : Blackie Academic & Professional.
- Gésan G., Daufin G., Merin U., Labbé J. P. & Quémerais A.** (1993). Fouling during constant flux crossflow microfiltration of pretreated whey. Influence of transmembrane pressure gradient. *Journal of Membr. Science* **80** : 131.
- Gopinath C., Hima Bindu V. & Nischala M.** (2013). On overview on bilayered tablet technology. *Journal of global trends in pharmaceutical Sciences* **4** (2) : 1077-1085.
- Guigon P. & Saleh K.** (2009). Mise en œuvre des poudres. Technique de granulation humide et liante. Techniques de l'Ingénieur.
- Hahn R., Schulz P. M., Schaupp C. & Jungbauer A.** (1998). Bovin Whey Fractionation based on cation exchange chromatography. *Journal of Chromatography* **795**: 277.
- Hernandez F.** (2001). Comprimido. *Panacea* **6** (2): 57-59.

- Kailasapathy K.** (2002). Microencapsulation of probiotic bacteria: Technology and potential applications. *Curr. Issues Intest. Microbiol* **3** (1): 39-48.
- Karthikeyan S., Yadav S., Paramasivam M., Srinivasan A. & Singh T. P.** (2000). Structure of buffalo lactoferrin at 3.3 Å resolution at 277 K. *Acta Cryst* **56**: 684.
- Kouonang komguep serge M.** (2005). Contrôle de qualité des trois antipaludiques dérivés de l'artémisinine (Artemether, Artesunate, dihydroartémisinine). Laboratoire National de la Santé. Université de Bamako.
- Langer R.** (1990). New methods of drug delivery. *Science* **249**: 1527-1533.
- Lecompte T.** (2005). Etude expérimentale et numérique de la compression de poudre organique en presse à rouleaux alimentée par une vis sans fin. Thèse de Doctorat de l'INPG de Grenoble.
- Lee B.J.** (2008). Pharmaceutical Preformulation : Physicochemical Properties of Excipients and Powders and Tablets Characterization. *Pharmaceutical manufacturing Handbook*. Wiley-Interscience.
- Levacher E.** (2006). Pharmacotechnique industrielle Phi 41. 2<sup>ème</sup> Edition. Vendôme Impression. Vendôme : 673.
- Le Hir A.** (1974). Abrégé de pharmacie galénique. Ed. Masson et Cie : 342.
- Lieberman H.A. & Lachman L.** (1980). *Pharmaceutical dosage forms: Tablets Volume I*. USA: Marcel Dekker.
- Liu L.S., Fishman M.L., Kost J. & Hicks K.B.** (2003). Pectin-based systems for colon-specific drug delivery via oral route. *Biomaterials* **24** (1): 3333-3343.
- Maubois J.L. & Mocquot G.** (1971). Préparation de fromage à partir de préfromage liquide obtenu par ultrafiltration du lait. *Le Lait* : 495-523.
- Maubois J.L. & Ollivier G.** (1992). Milk protein fractionation. In : *New applications of membrane processes*. Special issue 9201. International Dairy Federation. Brussels. Belgium : 15-22.
- Miyachi M., Onishi H., Yumoto T. & Machida Y.** (2009). Preparation of medicinal carbon tablets by modified wet compression method. *Drug Development and Industrial Pharmacy* **35** (11) : 1333-1338.
- Morr C.V. & Ha E.** (1993). Whey protein concentrates and isolates : processing and functional properties. *Critical Reviews In Food Science And Nutrition* **33** (6) : 431-476.
- Moufarej M.T.** (2012). Caractérisation, prédiction et modélisation de l'émission de poussières. Thèse de l'Université Technologique de Compiègne.

**Organisation Mondiale de la Santé.** (1986). Accelerated stability studies of widely used pharmaceutical substances under simulated tropical conditions. Genève : 22.

**Osol A., Chase G.D., Gennaro A.R., Gibson M.R., Granberg C.B., Harvey S.C., King R.E., Martin A.N., Swinyard E.A. & Zink G.L.** (1980). Remington's pharmaceutical science. USA: Mac Publishing Company.

**Palmano K. P. & Elgaar D. F.** (2002). Detection and quantitation of lactoferrin in bovin whey samples by reversed phase high-performance liquid chromatography on polystyrene-divinylbenzene. *Journal of chromatography* **947** : 307.

**Pérez-Feas C., Souto C. & Martinez-Pacheco R.** (2003). Utilidad de mezclas de celulosa microcristalina-celulosa microfina Como excipientes base en extrusiones feronización. VI Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Industrial y Galénica. Grenade: 311-314.

**Pharmacopée européenne.** (2005). Conseil de l'Europe. 1<sup>ème</sup> édition. Strasbourg.

**Pharmacopée européenne.** (2010). Conseil de l'Europe. 6<sup>ème</sup> édition. DEQM. Editor. Strasbourg.

**Pharmacopée européenne.** (2011). Conseil de l'Europe. 7<sup>ème</sup> édition. Strasbourg.

**Pharmacopée européenne.** (2014). 8<sup>ème</sup> édition. Tome I. Strasbourg.

**Pharmacopée Internationale.** (1980). Méthodes générales d'analyses. 3<sup>ème</sup> édition. Volume 1. OMS Genève.

**Pharmacopée Internationale.** (1981). Normes de qualité. 3<sup>édition</sup>. volume 2. OMS Genève.

**Pebret F.** (2005). Dictionnaire de pharmacologie générale. Suivi de dictionnaire de statistique médicale. Edition Heurs de France : 30-32.

**Ribet J.** (2003). Fonctionnalisation des excipients : application à la comprimabilité des celluloses et des saccharoses. Thèse de Doctorat Science Biologie et Santé. Université de Limoges : 263.

**Roudaut H. & Lefrancq E.** (2005). Alimentation théorique. Edition Sciences des Aliments.

**Roufik S., Sylvie F., Gauthier. & Sylvie L.** (2007). Turgeon. Physicochemical characterization and in vitro digestibility of  $\beta$ -Lg F 142-148 complexes. *International Dairy Journal* **17** : 471-480.

**Rowe R.C., Sheskey P.J. & Weller P.J.** (2003). Handbook of pharmaceutical excipients. UK: The pharmaceutical press.

**Santé Canada.** (2003). Essais de stabilité de nouveaux produits et substances médicamenteux. ICH thème Q1A(R2). Canada.

**Schuck P.** (2011). Modification des propriétés des poudres de protéines laitières : Impact de la concentration et du séchage. *Innovations agronomiques* **13**: 71-99.

- Sienkiewicz T. & Riedel C. L.** (1990). Whey and whey utilization. Verlag Th. Mann : 82.
- Singh S.** (1999). Drug stability testing and shelf life determination according to international guidelines. *Pharm tech.* **23** (1): 68-86.
- Singh S. & Naini V.** (2007). Dosage Forms : Non-Parenterals. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. Third Edition. James Swarbrick. Pharma Tech. Inc.
- Swaisgood H. E.** (1992). Chemistry of casein : Advanced dairy chemistry. Elsevier Applied Science **1** : 63.
- Talbert M., Willoquet G. & Gervais R.** (2009). Le guide de pharmacologie clinique. Le moniteur des pharmacies. Wolters Kluwer. France : 31-33.
- Thapon J. I.** (2005). Science et technologie du lait. agrocampus-Rennes. France **14**: 77.
- Thierry F.V., Yvelines R., Jean-Yves P. & Christiane H.** (2010). Initiation à la connaissance du médicament. Edition Lavoisier : 167.
- Torrelló M., Vascasillas A., Artalejo A. & Del Pozo A.** (2003). Desarrollo de un nuevo excipiente para compresión directa. Estudio comparativo de excipientes multifuncionales. VI Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Industrial y Galénica: 55-56.
- United State Pharmacopeial Convention.** (2004). The United States Pharmacopeia (USP 27). USA.
- Vaubourdolle M.** (2007). Médicaments. 3<sup>ème</sup> Edition. Tome 4. Le Moniteur internat. Wolters Kluwer. France : 173
- Vidal.** (2011). Dictionnaire Vidal. Issy les Moulineaux. Edition Vidal : 2680.
- Vignola C. L.** (2002). Science et technologie de lait. Transformation de lait. Canda. Presses Internationales Polytechnique : 1, 479-480.
- Zhang Y., Law Y. & Chakrabarti S.** (2003). Physical Properties and Compact Analysis of Commonly Used Direct Compression Binders. AAPS Pharm Sci Tech. **4** (4) : 62.

### Annexe 01 : Fiche technique de comprimeuse

Appareil	Comprimeuse
Type	Rotative
Modèle	ACRA D4-20
Nombre De Stations	20 stations
Type D'outillage	D
Sortie-Tablet / Hr (Min. / Max) *	16.800 à 50.400
Pression De Fonctionnement (Principal)	10 tonnes (max.)
Profondeur De Remplissage	20,5 mm
Max. Dia Tablet.	25 mm
Haute Punch Pénétration	3 à 6 mm
Tourelle Rpm (Min / Max)	17-42 rpm
Moteur Electrique Principal	3 hp / 2.2 kw / 1440 rpm, 415 v, 3 phases, 50 hz
Dimension Totale (Mm)	1040 (l) x 910 (w) x 2150 (h)
Poids Net (Approx.)	1.100 kgs.
Poids Brut (Approx.)	1,500 kgs.

**Annexes 02 : Fiche technique du dissolutest**

Appareil	Dissolutest
Type	Panier tournant
Nombre de récipients	6 récipients
<b>Bain</b> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Capacité</li><li>▪ Température</li><li>▪ Réglage de température</li><li>▪ Puissance de chauffage</li></ul>	36 Litre 37°C. réglable de 34 à 40°C Electronique 1500 W
<b>Agitation</b> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Vitesse de rotation</li><li>▪ Réglage de vitesse</li><li>▪ Affichage</li></ul>	Rigoureusement homocinétiq <span>ue</span> Electronique de 20 à 200 tr/min Numérique en tour/min alterné avec le T°
Masse	85 Kg
Alimentation	220 V 50 Hz
Puissance installée	1600 W

## Résumé

Les protéines sériques sont définies comme étant des protéines solubles présentes dans le lactosérum suite à l'extraction de lait de vache par ultrafiltration. Les protéines sériques représentent 20 % des protéines du lait de vache. Ces dernières englobent une fraction majeure :  $\beta$ -lactoglobuline et  $\alpha$ -lactalbumine et une fraction mineure : sérum albumine bovin, immunoglobulines et lactoferrine.

Le but du travail est le développement galénique d'une forme orale sèche à base des protéines de lactosérum.

Le résultat obtenu après la compression directe de la poudre de lactosérum est la formulation de comprimé qui répond à l'exigence de la pharmacopée européenne (test de dissolution, test de friabilité).

Cette étude a démontré que les comprimés à base de poudre de lactosérum ont une faible solubilité dans les milieux acides qui correspond au milieu gastrique.

**Mots-clés :** protéines sériques, développement galénique, formes pharmaceutiques, comprimé, excipients, tests pharmacotechniques.

## المخلص

بروتينات مصلى اللبن تعرف بالبروتينات الذائبة الموجودة في مصلى اللبن بعد استخلاصها من حليب البقر بتقنية الترشيح الدقيق (الإلترافيلتراسيون). بروتينات مصلى اللبن تمثل 20 % من بروتينات حليب البقر. هذه الأخيرة تتضمن فئة غالبية:  $\alpha$ -لاكتالبمين و  $\beta$ -لاكتوغلوبلين وفئة قليلة: لاكتوفرين، سيروم ألبومين بوفين و إمينوغلوبلين.

الهدف من هذا العمل هو إيجاد شكل صيدلاني يستخدم عن طريق الفم و يستند في تركيبه على مسحوق مصلى اللبن.

النتيجة المتحصل عليها بعد الضغط المباشر لمسحوق مصلى اللبن هي إنتاج قرص دوائي والذي يوافق معايير النظام الصيدلاني الأوربي (اختبار الذوبان واختبار التفنت).

هذه الدراسة تبرهن أن الأقراص المصنوعة من مسحوق مصلى اللبن لها قابلية ذوبان بطيئة في الأوساط الحامضية التي تمثل الوسط المعدي.

**الكلمات المفتاحية:** بروتينات مصلى اللبن، التطوير الغاليني، الأشكال الصيدلانية، القرص الدوائي، السواغات، الاختبارات التقنوصيدلانية.