

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2017

THESE N°: 69

LES CYCLODEXTRINES :
APPLICATIONS EN SCIENCE PHARMACEUTIQUE

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle. Nassiba BOUCHALTA

Née le 27 Juin 1991

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : Cyclodextrines – Solubilité – Dissolution – Biodisponibilité –
Complexe d'inclusion.

JURY

Mr. Y. CHERRAH

Professeur de Pharmacologie

Mr. A. BOUKLOUZE

Professeur d'Applications Pharmaceutiques

Mr. A. GAOUZI

Professeur de Pédiatrie

Mr. J. HARTI

Professeur de Chimie Thérapeutique

Mme. M. AIT CADI

Professeur de Pharmacologie Toxicologie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"سبحانك لا علم لنا

إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم"

سورة البقرة: الآية: 32

قال ﷺ "إِنَّ الْمَلَائِكَةَ تَبْسُطُ أجنحتَها لِصَالِبِ
الْعِلْمِ رِضا بما يَصْنَعُ"



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOU
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – **Clinique Royale**
Anesthésie -Réanimation
pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes

Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
Chimie thérapeutique **V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC**

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie



Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen de la FMPA**
Gynécologie Obstétrique

Pr. EL BARDOUNI Ahmed
 Pr. EL HASSANI My Rachid
 Pr. ERROUGANI Abdelkader
 Pr. ESSAKALI Malika
 Pr. ETTAYEBI Fouad
 Pr. HADRI Larbi*
 Pr. HASSAM Badreddine
 Pr. IFRINE Lahssan
 Pr. JELTHI Ahmed
 Pr. MAHFOUD Mustapha
 Pr. RHRAB Brahim
 Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
 Pr. ABDELHAK M'barek
 Pr. BELAIDI Halima
 Pr. BENTAHILA Abdelali
 Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
 Pr. BERRADA Mohamed Saleh
 Pr. CHAMI Ilham
 Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
 Pr. JALIL Abdelouahed
 Pr. LAKHDAR Amina
 Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
 Pr. AMRAOUI Mohamed
 Pr. BAIDADA Abdelaziz
 Pr. BARGACH Samir
 Pr. CHAARI Jilali*
 Pr. DIMOU M'barek*
 Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
 Pr. EL MESNAOUI Abbes
 Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
 Pr. HDA Abdelhamid*
 Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
 Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
 Pr. SEFIANI Abdelaziz
 Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
 Pr. BELKACEM Rachid
 Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
 Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
 Pr. GAOUZI Ahmed
 Pr. MAHFOUDI M'barek*
 Pr. OUADGHIRI Mohamed
 Pr. OUZEDDOUN Naima
 Pr. ZBIR EL Mehdi*

Traumato-Orthopédie
 Radiologie
 Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
 Immunologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Médecine Interne
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique
 Traumatologie – Orthopédie
 Gynécologie –Obstétrique
 Dermatologie

Urologie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Neurologie
 Pédiatrie
 Gynécologie – Obstétrique
 Traumatologie – Orthopédie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie

Réanimation Médicale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Gynécologie Obstétrique
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Cardiologie - **Directeur HMI Med V**
 Urologie
 Ophtalmologie
 Génétique
 Réanimation Médicale

Radiologie
 Chirurgie Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Radiologie
 Traumatologie-Orthopédie
 Néphrologie
 Cardiologie



Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*

Gastro-Entérologie
Neurologie – **Doyen de la FMP Abulcassis**
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- **Dir. Hop. Av. Marr.**
Anesthésie-Réanimation **Inspecteur du SSM**
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie **Directeur Hop. Chekikh Zaied**
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUECHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBABH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie



Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale

Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOU Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. AZIZ Nouredine*
 Pr. BAHIRI Rachid

Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie



Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. EL HAMZAoui Sakina*
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. NIAMANE Radouane*
 Pr. RAGALA Abdelhak
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 Pr. AKJOUJ Said*
 Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 Pr. BENCHEIKH Razika
 Pr. BIYI Abdelhamid*
 Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 Pr. DOGHMI Nawal
 Pr. FELLAT Ibtissam
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*
 Pr. OUANASS Abderrazzak
 Pr. SAFI Soumaya*
 Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 Pr. SOUALHI Mouna
 Pr. TELLAL Saida*
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leila

Pédiatrie
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie (mise en disponibilité)
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
 Radiologie
 Hématologie
 O.R.L
 Biophysique
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie



Pr. ACHOUR Abdessamad*
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
 Pr. AMHAJJI Larbi*
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhoussaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Chirurgie générale
 Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologique
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHAKOUR Mohammed *
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. L'KASSIMI Hachemi*
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédique
Hématologie biologique
Chirurgie vasculaire périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Microbiologie **Directeur Hôpital My Ismail**
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
ORL
Microbiologie
Médecine aéronautique
Biochimie chimie
Radiologie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie

Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie
 Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil*
 Pr. BELAIZI Mohamed*
 Pr. BENCHEBBA Driss*
 Pr. DRISSI Mohamed*
 Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
 Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
 Pr. EL OUAZZANI Hanane*
 Pr. ER-RAJI Mounir
 Pr. JAHID Ahmed
 Pr. MEHSSANI Jamal*
 Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Traumatologie Orthopédique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Médecine Interne
 Pneumophtisiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie pathologique
 Psychiatrie
 Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
 Pr. AIT EL CADI Mina
 Pr. AMRANI HANCHI Laila
 Pr. AMOUR Mourad
 Pr. AWAB Almahdi
 Pr. BELAYACHI Jihane
 Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
 Pr. BENCHEKROUN Laila
 Pr. BENKIRANE Souad
 Pr. BENNANA Ahmed*
 0.
 Pr. BENSGHIR Mustapha*
 Pr. BENYAHIA Mohammed*
 Pr. BOUATIA Mustapha
 Pr. BOUABID Ahmed Salim*
 Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
 Pr. CHAIB Ali*
 Pr. DENDANE Tarek
 Pr. DINI Nouzha*
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
 Pr. ELFATEMI Nizare
 Pr. EL GUERROUJ Hasnae
 Pr. EL HARTI Jaouad

Pharmacologie – Chimie
 Toxicologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Réanimation Médicale
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie-Chimie
 Hématologie
 Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chimie Analytique
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie
 Cardiologie
 Réanimation Médicale
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Neuro-Chirurgie
 Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique



Pr. EL JOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologie
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

***Enseignants Militaires**



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

***Enseignants Militaires**



AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naima
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. BOURJOUANE Mohamed
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
Pr. DAKKA Taoufiq
Pr. DRAOUI Mustapha
Pr. EL GUESSABI Lahcen
Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
Pr. HAMZAOUI Laila
Pr. HMAMOUCHE Mohamed
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina

Physiologie
Biochimie – chimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Microbiologie
Biochimie – chimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Biophysique
Chimie Organique
Biologie moléculaire
Biologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*





Dédicaces

Je dédie cette thèse....



A Allah
Tout puissant
Qui m'a inspiré
Qui m'a guidé dans le bon chemin
Je vous dois ce que je suis devenue
Louanges et remerciements
Pour votre clémence et miséricorde



*Mes chers parents, vous m'avez soutenu durant
toutes les étapes de ce travail, votre amour, vos prières,
votre affection m'ont donné la force morale dont j'avais certainement
besoin pour atteindre mes objectifs.*

*La profondeur de mon amour ne serait être exprimée par aucune dédicace.
Je vous dois tout ce que je suis, tout ce que j'ai, tout ce que j'aurais,
et tout ce que je serais. Puisse dieu vous accorder santé,
longue vie et nous réunir au paradis.*



***Mes sœurs :** Meryem, Iman et la petite Issrae, chacune de vous possède dans ma vie une place originale, je ne saurais exprimer mes sentiments fraternels pour chacune de vous, je vous dédie ce travail, et je vous souhaite de tout mon cœur une vie pleine de succès et de bonheur que dieu vous protège et consolide les liens sacrés qui nous unissent.*

*Ma petite nièce **Doha**, tu es la lumière qui illumine ma vie, que dieu te protège*



Toute ma famille, Mon cher grand père, Mohammed et ma grand mère

*Mennana , mon cher oncle Benaissa, mes chers oncles et tantes Khaled,
Ahmed ,Khammar, Jamal, Najia , Zakia, Sanae, Malika, Naima,
Latifa , Khadija et tout ceux que j'ai omis de citer je vous remercie pour votre
totale dévouement, pour votre aide et le vif intérêt que vous m'avez apporté,
je vous exprime ma reconnaissance et je vous souhaite
ainsi qu'à vos enfants bonheur et bonne santé.*

A tous mes cousins et cousines..

A la mémoire de mon grand père Mohammed et ma grand mère Hasna

*La vie a fait que vous n'avez pas pu voir votre fille devenir docteur,
mais je suis sur que vous en aurais très fières, vous serais à jamais
dans mon cœur...je vous aime... que vos âmes reposent en paix...
que dieu nous réunissent au paradis*



Tous mes amis, qui ont toujours cru en moi, j'exprime mes tendres et sincères remerciements, Je vous offre ce travail en souvenir du bon vieux temps qu'on a passé ensemble. Puisse Dieu vous procure, bonheur, succès et prospérité.

Mes chers, Oumaima, Aicha, Dounia, pendant toutes ces années vous étiez plus que des collègues ou des amies, vous êtes et vous resterez mes sœurs, mes meilleures amies par excellence. Je ne saurais jamais les mots qui permettent d'exprimer tout les sentiments que j'éprouve pour chacune de vous, j'ai appris tellement avec vous, vous avez rendu mes journées plus joyeuses et ma vie débordante de joie et de gaité.

Je vous remercie chaleureusement de m'avoir soutenu et encouragé avec amour pendant tous mes moments de faiblesse, Je pourrai toujours m'appuyer sur vous. Je vous aime par celui qui fait jaillir l'aube après la nuit et la pluie après la sécheresse, tant que votre sourire rayonnera mon sourire suivra.



***Ma chère Samia,** qui avec beaucoup de plaisirs, a su partager avec moi les moments importants pendant ces années. A plus de 2000 kilomètres tu as toujours été présente, je te remercie pour ton amitié, ton aide, ton humour et tes conseils Malgré la distance et le temps passé, notre amitié est restée intacte. Merci pour ton inconditionnel soutien. Je te souhaite tout ce qu'il y a de meilleur, que dieu te protège.*





Remerciement

A notre maitre et président du jury

Monsieur le professeur Yahya CHERRAH

Professeur de Pharmacologie

*Vous avez bien voulu nous faire honneur en acceptant
de présider le jury de cette thèse.*

*Vos qualités humaines et professionnelles sont
pour nous un exemple à suivre*

*Je vous pris cher maitre d'accepter ce travail en témoignage à notre grand
estime et profonde gratitude.*



A notre maitre et rapporteur de thèse

Monsieur le professeur Abdelaziz BOUKLOUSE

Professeur en applications pharmaceutique

*Je tiens à vous exprimer ma profonde gratitude pour votre encadrement,
votre compétence, votre disponibilité et vos précieux conseils.*

*Je vous remercie également pour m'avoir fait profiter de vos grandes
connaissances et cultures scientifiques, votre intérêt pour la recherche et votre
supervision, qui ont porté leur fruit dans mon travail, pour votre soutien
inconditionnelle et sans faille tout au long de cette période et pour la passion
que vous m'avez transmise, Je vous en serais toujours reconnaissante.*

*J'ai eu le plus grand plaisir de travailler sous votre encadrement, je voudrais
être digne de votre confiance en moi, je vous prie de trouver dans ce travail
l'expression de ma gratitude infinie.*



A notre maitre et juge de thèse

Monsieur le professeur Ahmed EL GAOUZI

Professeur de pédiatrie

*Je tiens à vous remercier infiniment pour avoir bien voulu
consacrer votre temps précieux pour juger ce travail*

*Je porte une grande considération pour votre extrême gentillesse votre
sympathie, vos qualités professionnelles et rigueur scientifique.*

Veuillez accepter mes remerciements les plus sincères.



À notre maitre et juge de thèse
Monsieur le professeur Jaouad EL HARTI
Professeur de chimie thérapeutique

Je suis infiniment sensible a l'honneur
que vous me faite en étant parmi mon jury de thèse
Je porte une grande considération, tant pour votre extrême
gentillesse, que pour vos qualités professionnelles.
Veuillez trouver ici cher maitre, l'expression de mon profond
respect et de ma sincère reconnaissance.



A notre MAÎTRE et JUGE de thèse
Madame le professeur AIT CADI Mina
Professeur de pharmacologie toxicologie

Nous sommes profondément touchés par votre gentillesse
et la spontanéité de votre accueil.

Nous vous remercions pour l'honneur
que vous nous faites en acceptant de juger cette thèse.

Veillez trouver ici l'expression de nos sincères remerciements.





Liste des abréviations

LISTE DES ABREVIATIONS

AE	: efficacité d'association
BCS	: système de classification biopharmaceutique
CC	: chlorure de choline
CD	: cyclodextrines
CDLC	: cyclodextrines à large cycle
CDV	: cidofovir
CGTase	: cyclodextrine glucosyltransférase
CMCD	: carboxyméthyl cyclodextrine
CoCr	: Cobalt-Chrome
DE	: efficacité de dissolution
DES	: stents à élution médicamenteuse
DIMEB	: 2,6-di-o-méthyl- β -cyclodextrine
DL 50	: dose létale 50
DMF	: diméthylformamide
DMSO	: diméthylsulfoxyde
DS	: degré de substitution
DSC	: calorimétrie différentielle
DTA	: analyse thermique différentielle
EC	: électrophorèse capillaire
EP	: épichlorhydrine
FDA	: food and drug agency
FTIR	: spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier

HCT	: hydrochlorothiazide
HEBCD	: hydroxyéthyl- β -cyclodextrine
HP-β-CD	: Hydroxypropyle - β -Cyclodextrine
MCC	: cellulose microcristalline
MECD	: methyl-cyclodextrine
MS	: degré de substitution molaire
NACE	: L'électrophorèse capillaire nonaqueuse
OMS	: organisation mondiale de la santé
PA	: Principe actif
PCX	: paclitaxel
PDA	: polydopamine adhésive
RAMEB	: Randomly methylated-beta-cyclodextrins (beta cyclodextrine methyl aléatoirement)
RMN	: résonance magnétique nucléaire
SBE- β-CD	: sulphobutyle- β -cyclodextrine
SEM	: spectroscopie d'émission moléculaire
SGF	: fluide gastrique simulé
SIF	: fluide intestinal simulé
SLN	: nanoparticule solide lipidique
T1/2	: temps de demi-vie
TG	: thermogravimétrie
TRIMEB	: 2,3,6-tri-o- β -cyclodextrine
XRD	: diffraction des rayons X



Liste des illustrations

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Périodes de développement des CD, avec les noms des chercheurs qui ont contribué à chaque étape depuis la découverte, selon Grégorio Crini.	9
Figure 2 : Extrait du compte rendu hebdomadaire des séances de l'académie des sciences	10
Figure 3 : Structure de α -CD, β -CD et γ -CD.....	14
Figure 4 : Action de la CGTase sur l'amidon.....	16
Figure 5 : Représentation de la structure chimique et des dimensions des cyclodextrines naturelles..	19
Figure 6 : Structures tridimensionnelles des cyclodextrines naturelles (α -, β , et γ -CD de gauche à droite), avec de haut en bas: une vue de la face des hydroxyles secondaires ("grand côté"), une vue latérale et, une vue de la face des hydroxyles primaires ("petit côté"). En bas, les dimensions respectives des CDs obtenues d'après les données cristallographiques	21
Figure7 : Arrangement spatiale des CD (structure en cage).....	22
Figure 8 : Structure des CD-LC 7,14 et 22	23
Figure 9 : liaison hydrogène intramoléculaire	26
Figure 10 : Structure moléculaire de la carboxyméthyl β CD (CMCD)	28
Figure 11 : Les trois positions des hydroxyles à substituer	30
Figure 12 : Structure chimique des dérivés de β CD	31
Figure 13 : CD parents et formation des dérivés de CD	32
Figure 14 : Schéma de synthèse de SBE- β -CD	37
Figure 15 : Extraction de cholestérol de la membrane.....	47
Figure 16 : schéma général de la formation d'un complexe d'inclusion entre une molécule hôte de CD et une molécule invitée	57
Figure 17 : Insertion d'une molécule dans la cavité hydrophobe d'une CD	61
Figure 18 : Exemple de complexation de beta CD avec l'acide salicylique dans un milieu aqueux ...	62
Figure 19 : Représentation des différentes stéréochimies des complexes d'inclusion.....	64
Figure 20 : Types de diagrammes de solubilité selon la classification de Higuchi et Connors	66
Figure 21. : Techniques de caractérisation des complexes d'inclusion de cyclodextrines dans les publications entre 2010 et 2016.....	71
Figure 22 : Utilisation des techniques (DSC) et (XRD) pour la caractérisation de complexes d'inclusion de cyclodextrines dans les publications entre 2010-2016	73

Figure 23 : Utilisation des techniques (FTIR) pour la caractérisation de complexes d'inclusion de cyclodextrines dans les publications entre 2010-2016.....	73
Figure 24 : Utilisation des techniques (FTIR) pour la caractérisation de complexes d'inclusion de cyclodextrines dans les publications entre 2010-2016.....	74
Figure 25 : Solubilité aqueuse de calcipotriol et son complexe d'inclusion	76
Figure 26 : Profils de libération des formulations d'émulgel contenant du calcipotriol pur (ED), du complexe d'inclusion (EC) et de la crème commerciale de calcipotriol	77
Figure 27 : Représentation schématique de complexation et protection de l'insuline par CP β CD ...	81
Figure 28 : Taille moyenne de nanoparticules Alg/Chit à base d'insuline complexé avec CP β CD à différents rapport de masse Alg/ Chit	83
Tableau VI : Efficacité d'association (AE) et capacité de chargement (CL) des nanoparticules Alg/Chit chargé d'insuline seule et des complexe CP β CD-insuline.....	84
Figure 29 : Far-UV spectre dichroïsme circulaire (CD) de l'insuline (—) et l'insuline délivré par les nanoparticules Alg/Chit (CP β CD1/15/4) (- - -) dans SGF (pH 1.2 A) et SIF (pH6.8 B)	87
Figure 30: Diagramme de phase de solubilité de HCT en présence de γ CD	89
Figure 31 : Profil de dissolution de l'HCT seul en bleu et du complexe HCT- γ CD en rouge	90
Figure 32 : Profils de concentration plasmatique de HCT seul en bleu et du complexe HCT- γ CD en violet après administration orale de 25 mg à des chiens	92
Tableau VIII : Paramètres pharmacocinétiques de HCT administré à des chiens qui ont reçu une dose orale unique de 25 mg comme témoin et comme complexe d'inclusion.....	92
Figure 33 : Schéma récapitulatif de la préparation est l'étude des SLN, diagramme de l'effet diurétique de la formulation SLN en rouge, de la suspension HCT aqueux en vert et de la solution témoin en violet	94
Figure 34: Thermogramme de calorimétrie différentiel à balayage de a) Diazepam, b) HP β CD, c) mélange physique, d) complexe d'inclusion	99
Tableau IX : Caractéristiques physiques des comprimés placébos	100
Tableau X : Composition des comprimés contenant le médicament	101
Tableau XI : Caractéristique physique des comprimés contenant le diazépam	101
Figure 35 : Diagramme de phase de solubilité des de PTX dans des solutions aqueuses de Me β CD et de polyCD.	104
Figure 36 : Évaluation de la quantité restante de PTX sur les disques CoCr CoCr et PDA-PolyCD revêtus après différentes durées de séjour dans le plasma humain à 37 ° C soumis à des secousses (80 tr / min)	106

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : principaux évènements de l'histoire des cyclodextrines.....	18
Tableau II : caractéristiques des CD naturelles	25
Tableau III : Propriétés des cyclodextrines modifiées	29
Tableau IV : pharmacocinétique et toxicité des cyclodextrines natifs.....	40
Tableau V : Exemples de médicaments commercialisés contenant des cyclodextrines	54
Tableau VI : Efficacité d'association (AE) et capacité de chargement (CL) des nanoparticules Alg/Chit chargé d'insuline seule et des complexe CP β CD-insuline	84
Tableau VIII : Paramètres pharmacocinétiques de HCT administré à des chiens qui ont reçu une dose orale unique de 25 mg comme témoin et comme complexe d'inclusion.....	92
Tableau IX : Caractéristiques physiques des comprimés placébos	100
Tableau X : Composition des comprimés contenant le médicament	101
Tableau XI : Caractéristique physique des comprimés contenant le diazépam	101
Tableau XII :résolution énantiomérique de cinq beta bloquants avec des cyclodextrines	110



8 Sommaire

Partie 1 : aspect theorique	5
CHAPITRE I : HISTORIQUE	6
I.1 VECTORISATION ET CHIMIE SUPRAMOLECULAIRE :	6
I.2 ÉTAPES DE DEVELOPPEMENT CHRONOLOGIQUES :	9
I.2.1 La Découverte :	10
I.2.2 Le Doute:	12
I.2.3 La Maturation:	13
I.2.4 L'exploitation :	15
I.2.5 L'application :	17
Chapitre II : Structure et propriétés des cyclodextrines	19
II.1 STRUCTURE :	19
II.2 PROPRIETES :	25
CHAPITRE III : CYCLODEXTRINES MODIFIEES :	28
III.1 INTRODUCTION :	28
III.2 TYPES DE MODIFICATIONS CHIMIQUES :	30
III.3 DERIVES METHYLES (ME-CD)	35
III.4 LES DERIVES HYDROXYPROPYLES (HP-CD) :	35
III.5 DERIVES SULPHOBUTYLES (SBE-B-CD)	36
CHAPITRE IV : TOXICOLOGIE DES CYCLODEXTRINES	39
IV.1 INTRODUCTION :	39
IV.2 TOXICITE DES CYCLODEXTRINES :	41
IV.2.1 toxicité des cyclodextrines natives :	41
IV.2.1.1 α - cyclodextrines :	41
IV.2.1.2 β - cyclodextrine :	42
IV.2.1.3 γ -cyclodextrines :	43
IV.2.2 Toxicité des dérivés de cyclodextrines:	44
IV.2.3 Interaction des CD avec les membranes :	46
IV.3 PHARMACOCINETIQUE :	49

IV.3.1 Voie orale :	49
IV.3.2 Voie parentérale :	51
PARTIE 2 : APPLICATIONS	52
CHAPITRE V : APPLICATIONS PHARMACEUTIQUE :	53
V.1 INTRODUCTION :	56
V.2 APPLICATION POUR L'AMELIORATION DE LA SOLUBILITE :	56
V.2.1: Complexes d'inclusion	56
V.2.1.1 Généralités sur la complexation :	56
V.2.1.2 Formation du complexe d'inclusion :	59
V.2.1.3 Étude de complexes d'inclusion	65
V.2.1.3.1. Diagramme de solubilité :	65
V.2.1.3. 2 Préparation de complexe d'inclusion :	67
V.3.2.1 L'inclusion par co-évaporation :	68
V.3.2.2 L'inclusion par co-précipitation :	68
V.3.3 Caractérisation de complexe d'inclusion:	69
VI.3 APPLICATION POUR LA PROTECTION DE PA :	79
VI.4 APPLICATION POUR L'AMELIORATION DE BIODISPONIBILITE	88
VI.5 APPLICATION POUR LA LIBERATION CONTROLEE :	95
VI.6 APPLICATION POUR AUGMENTER LA VITESSE DE LIBERATION ET DE DESINTEGRATION :	97
VI.7 APPLICATION POUR ASSUREE UNE LIBERATION PROLONGEE DE PA	103
CHAPITRE VII: APPLICATIONS DES CYCLODEXTRINES DANS D'AUTRES DOMAINES	111
VII.1 INTRODUCTION :	111
VII.2 DOMAINE DE BIOTECHNOLOGIE :	113
VII.3 SCIENCE DE L'ENVIRONNEMENT :	115
VII.4 INDUSTRIE ALIMENTAIRE :	116

VII.5 PRODUIT COSMETIQUE :	119
VII.6 APPLICATIONS DIVERS :	121
CONCLUSION	122
RESUMES	125
REFERENCES	129



Introduction générale



Au commencement fut l'explosion originelle, et la physique régnait. Puis vint la chimie, à des températures élevées, les particules formèrent des atomes, ceux-ci s'unissent pour produire des molécules de plus en plus complexes, qui s'associèrent à leur tour en agrégats et en membranes définissant ainsi les premières cellules d'où émergera la vie.

La chimie est la science de la matière et de ses transformations, et la vie est son expression la plus haute. Elle fournit des structures douées de propriétés et élabore les procédés de synthèse de ces structures, elle joue un rôle primordiale dans la compréhension des phénomènes matériels, dans notre capacité d'agir sur eux, de les modifier, de les contrôler et d'en inventer de nouvelles expressions. La synthèse chimique a le pouvoir de produire des molécules et des matériaux nouveaux, qui n'existaient pas avant d'être créés par la recombinaison des agencements moléculaires en de nouvelles combinaisons et structures d'une variété infinie.

Depuis la synthèse de l'urée par Friedrich Wöhler (1800-1882) il y a 189 ans, la chimie moléculaire a élaboré un nombre imposant de méthodes extrêmement puissantes et raffinées, pour construire des structures moléculaires toujours plus complexes, en formant ou en rompant des liaisons covalentes entre les atomes de façon précise et contrôlée.

La chimie moléculaire a établi son pouvoir sur la liaison covalente, tandis que le domaine de la chimie supramoléculaire s'étend sur les forces intermoléculaires non covalentes, elle s'intéresse au degré de complexité supérieur, par-delà la molécule, à la super molécule et au système polymoléculaire organisé et maintenu par des interactions non covalentes.

Les avancées rapides de la chimie, permettent d'identifier un très grand nombre de nouvelles molécules intéressantes de point de vue pharmacologique, et la découverte des cyclodextrines en 1891 par Viliers, a été l'une de ses découvertes qui ont permis de faire face à un grand nombre de défis dans le domaine industrielle et particulièrement, l'industrie pharmaceutique. Ce sont des excipients fonctionnels utiles, qui ont bénéficié d'une attention et une utilisation répondue, avec une liste toujours en progression de propriétés et de fonctionnalités bénéfiques. Les cyclodextrines sont d'un intérêt scientifique et commercial croissant parce qu'elles sont facilement disponibles, inoffensives et bien définies, formant des structures supramoléculaires sophistiquées dans des milieux aqueux. Plus de 2 300 publications et plus de 1200 brevets sont apparus en 2015 dans lesquels les CD ont joué un rôle important. La chimie des CD s'est transformée en un domaine de recherche très attrayant.

La base de cette popularité de point de vue pharmaceutique, est la capacité de ces molécules à former des complexes d'inclusion dynamique non covalents en solution, et donc interagir avec des médicaments peu solubles dans l'eau ce qui entraîne une augmentation de leur solubilité, l'augmentation de solubilité peut également augmenter le taux de dissolution et ainsi améliorer la biodisponibilité. L'utilisation des cyclodextrines dans la pharmacie a permis de spectaculaires progrès, à tel point que l'industrie pharmaceutique est devenue la première utilisatrice de cyclodextrine.

Ce travail est le résultat d'une méta-analyse très exhaustive érigée en se basant sur une synthèse d'un ensemble de publications scientifiques et d'ouvrages. Afin de permettre d'acquérir des connaissances fondamentales sur les molécules de cyclodextrines à savoir, leur découverte, leur structure, leurs

propriétés, leur complexation, ainsi que leurs applications, plus particulièrement dans le domaine pharmaceutique. Cette synthèse sera d'une aide précieuse pour un travail pratique de recherche impliquant les cyclodextrines.

« L'ignorance du passé ne se borne pas à la connaissance du présent, elle compromet dans le présent l'action même » MARC BLOCH

Ce travail comprend deux grandes parties, l'aspect théorique incluant le premier chapitre d'histoire, qui cernera l'ensemble des étapes de naissance des cyclodextrines, ces molécules ayant une structure particulière qui est à l'origine de toutes leurs propriétés et caractéristiques physiques et chimiques, faisant l'objet du deuxième chapitre. Le troisième chapitre donne un aperçu sur les modifications chimiques des cyclodextrines et leurs principales caractéristiques, et met le point sur les types de dérivés les plus rencontrés. Et il nous était impossible de passer sous silence l'élément de toxicologie, donc le chapitre quatre sera consacré à la pharmacocinétique et la toxicité des cyclodextrines. Dans la deuxième partie des applications, on a dédié un chapitre tout entier à l'application dans le domaine pharmaceutique, afin de mettre en exergue l'intérêt de ces molécules et leurs usages en science pharmaceutique, en se focalisant plus particulièrement sur leurs applications : dans la solubilisation, la biodisponibilité, l'application analytique, la protection et la libération de PA ... et nous attachons un intérêt tout particulier au complexe d'inclusion : la structure qui est en fait le secret de succès de la molécule de cyclodextrine.

Dans le sixième chapitre nous avons rapporté les applications de ces molécules cages, dans d'autres domaines : biotechnologie, environnement, industrie alimentaire, cosmétique...

Partie 1 :
aspect theorique

CHAPITRE I : HISTORIQUE

I.1 VECTORISATION ET CHIMIE SUPRAMOLECULAIRE :

En novembre 1910, l'immunologiste et le médecin allemand Paul Ehrlich (1854-1915) énonça la théorie « Magic Bullet » [1], qui consiste en une balle "magique" capable de transporter des molécules chimiques à l'intérieur de l'organisme, à des concentrations biologiquement actives sans danger pour le patient, et présentant une forte affinité pour les sites d'action [2]. Ainsi furent posées les premières bases du concept de vectorisation, c'est-à-dire l'ensemble des approches permettant de transporter des molécules biologiquement actives (entité chimique, peptide, protéine, acide nucléique, etc...) jusqu'à leur cible à l'intérieur de l'organisme.

L'objectif de la vectorisation est, comme son nom l'indique, de cibler un "organe", ce qui signifie concentrer un actif ou un agent de contraste, de façon exclusive dans le tissu cible. Cet objectif représente l'idéal à atteindre sachant que pour y parvenir, le vecteur doit franchir une succession de barrières biologiques, d'autant plus complexes que la cible est profonde, et précise (un compartiment subcellulaire par exemple) [3]. Pour atteindre son objectif, la conception d'un vecteur doit répondre à un grand nombre de défis :

- Le vecteur doit être biocompatible (bien tolérer par l'organisme), sans présenter aucun risque de toxicité.
- Transporter la molécule d'intérêt en quantité biologiquement efficace, et avoir une forte affinité pour les tissus cibles.

- Franchir les barrières biologiques et protéger la molécule jusqu'à son site d'action.
- Permettre de libérer le principe actif (PA) de manière chronobiologique, en tenant compte du rythme biologique et de l'état physiologique de l'organisme. [4,2]

Depuis l'énoncé de la théorie "Magic Bullet", les recherches sur la vectorisation ont fait des progrès considérables, nombreux sont les vecteurs étudiés, ils peuvent être d'origine biologique tels que des transporteurs présents dans notre sang (hémoglobine, lipoprotéine), d'origine naturelle mais non biologique (virus modifiés, bactéries), soit d'origine synthétique (nanoparticules, liposomes), ou encore d'origine moléculaire : polymères conjugués, anticorps conjugués, ou complexes d'inclusion des cyclodextrines (CD) [2], qui est l'élément principal de cette étude.

Parmi tous les hôtes potentiels, les cyclodextrines semblent être les plus importantes, pour les raisons suivantes:

1. Ils sont des produits semi-culturels, synthétisés à partir d'un matériau naturel renouvelable, de l'amidon, par une conversion enzymatique relativement simple.
2. Ils sont produits en milliers de tonnes par an par des technologies respectueuses de l'environnement.
3. leurs prix initialement élevés ont chuté à des niveaux où ils deviennent acceptables à des fins industrielles.
4. Grâce à leur capacité de formation de complexe d'inclusion, les propriétés importantes des substances complexées peuvent être modifiées de manière significative. Cette «encapsulation moléculaire» sans précédent est déjà largement utilisée dans de nombreux produits industriels, technologies et méthodes analytiques.

5. Tout effet toxique est de caractère secondaire et peut être éliminé en sélectionnant le type de CD approprié ou la dérivée ou le mode d'application.
6. les CD peuvent être consommés par les humains comme ingrédients de médicaments, d'aliments ou de produits cosmétiques. [5]

Les interactions hôte-invité à la base de la formation des complexes d'inclusion de CD font partie des interactions gouvernant la chimie supramoléculaire, définies par Jean Marie Lehn en 1978 comme « la chimie des assemblages moléculaires et de la liaison intermoléculaire » ou encore « la chimie au-delà de la molécule individuelle », la chimie supramoléculaire qui est un domaine scientifique largement interdisciplinaire, fondée sur les interactions intermoléculaires non covalentes, formant une association bien organisée. [6]

Des équipes de Charles J. Pedersen et Donald J. Cram ont démontré la possibilité de fixer sélectivement des cations alcalins sur les ligands macrocycliques, et ont introduits la chimie « hôte-invité ». La chimie supramoléculaire prend une dimension internationale en 1987, lorsque Charles J. Pedersen, Donald J. Cram et Jean Marie Lehn deviennent Colauréats du prix Nobel de chimie pour leurs travaux sur « l'élaboration et l'utilisations de molécules exerçant, du fait de leur structures, des interactions hautement sélectives ». [7]

Généralement, les assemblages supramoléculaires sont formés d'une molécule hôte de grande taille (enzymes, composés cycliques, etc.) capable de piéger ou stabiliser un invité (allant d'un atome jusqu'à une macromolécule ou polymère). Les différents composants du complexe s'arrangent mutuellement dans des structures stabilisées par des forces intermoléculaires. [8]

Une partie de la chimie supramoléculaire, concerne les complexes de type « substrat-récepteurs » ou encore appelé « hôte-invité », parmi les molécules hôtes les plus employés : les molécules de cyclodextrines.

I.2 ÉTAPES DE DEVELOPPEMENT CHRONOLOGIQUES :

L'histoire des cyclodextrines (CD) a commencé il y a plus d'un siècle et depuis, de nombreux chercheurs ont apporté leurs contributions à l'étude de ces molécules : Antoine Villiers, Franz Schardinger, Paul Karrer, Hans Pringsheim, Karl Johann Freudenberg, Dexter Frech, Friedrich Cramer et Wolfram Saenger, Myron Lee Bender, Benito Casu et Jozef Szejtli.. Ces grands scientifiques ont marqué l'histoire de ces molécules, et c'est à eux que nous devons la connaissance des différents aspects des CD.

Dans une revue de Grégorio Crini publiée en 2014, il a divisé l'histoire des CD en cinq périodes [9] :

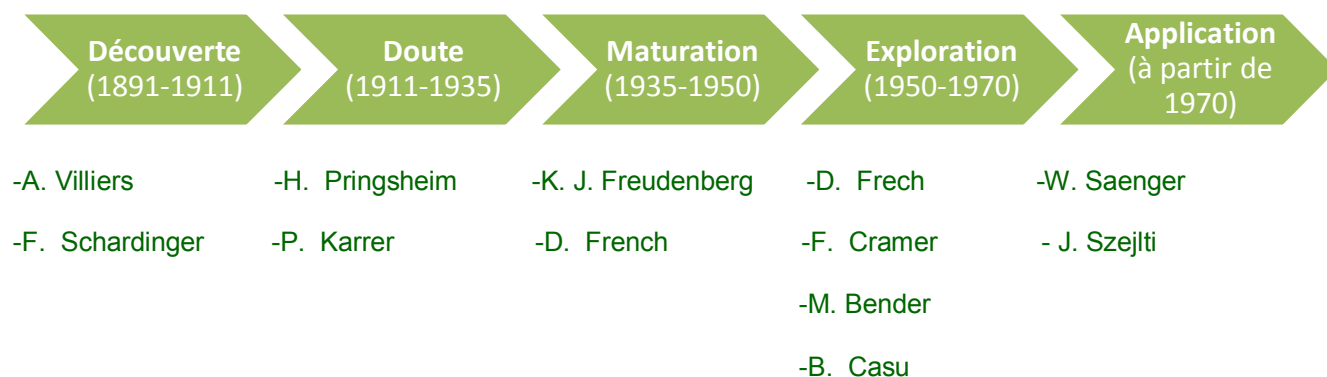


Figure 1 : Périodes de développement des CD, avec les noms des chercheurs qui ont contribué à chaque étape depuis la découverte, selon Grégorio Crini.

I.2.1 La Découverte :

L'histoire des cyclodextrines a commencé en France à la fin du 19^{ème} siècle, avec les études du chimiste Antoine Villiers, en utilisant le ferment butyrique *Bacillus amylobacter* (*Clostridium butyricum*) sur l'amidon de pomme de terre. Il a décrit dans une note à l'académie des sciences en 1891 (Figure 2), l'obtention à partir d'un produit de fermentation de la fécule de pomme de terre (amidon), d'une substance cristalline qui se sépare en beaux cristaux radiés. [1*]

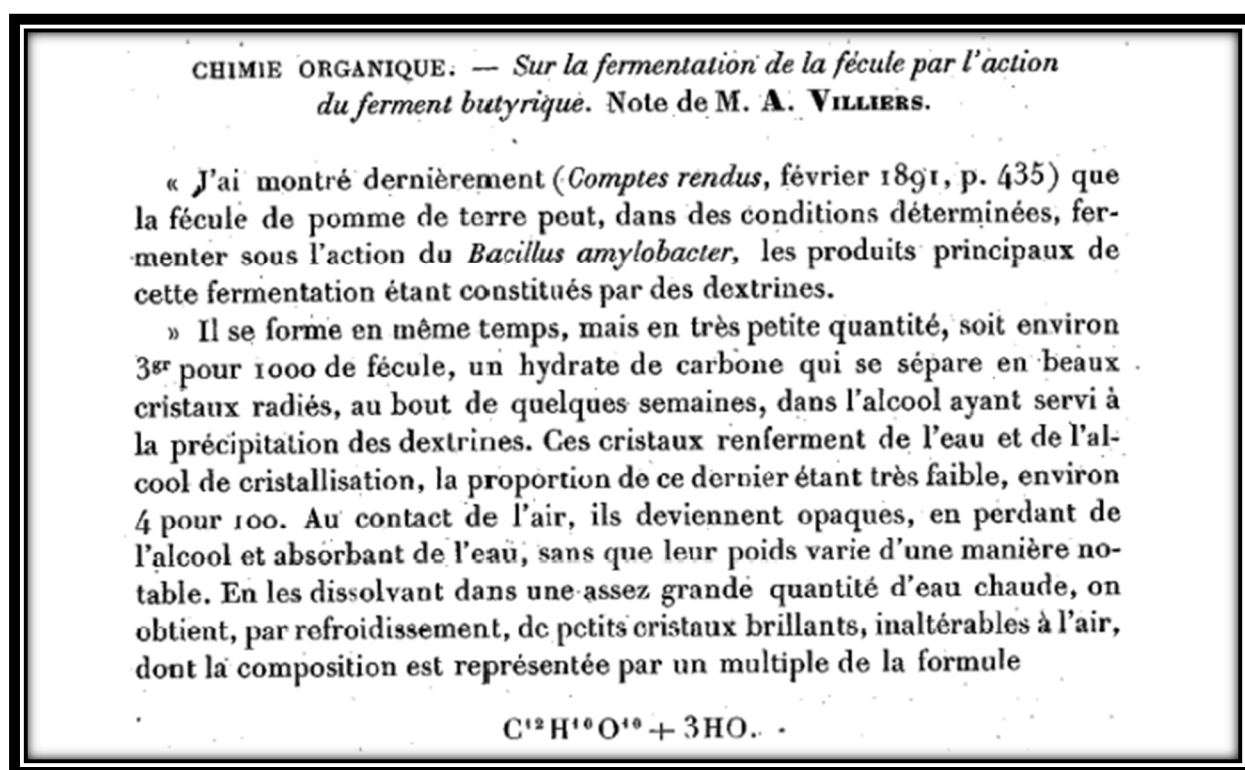


Figure 2 : Extrait du compte rendu hebdomadaire des séances de l'académie des sciences [10].

Les résultats expérimentaux ont indiqué que la substance était une dextrine, Villiers l'a nommée « Cellulosine » du fait de ses propriétés proches de celles de la cellulose : résistance à l'hydrolyse acide, propriétés non réductrices.

Environ 15 ans plus tard, un microbiologiste autrichien, Franz Schardinger, étudiant les microorganismes qui jouent un rôle dans la détérioration des aliments, a isolé un microorganisme (*Bacillus macerans*) qui a donné de façon reproductible deux substances cristallines distinctes lorsqu'elles sont cultivées sur du milieu contenant de l'amidon. Parce que la plupart de leurs propriétés étaient similaires aux produits de dégradation partielle déjà connus de l'amidon : les dextrines. Schardinger les a nommés α - et β -dextrine (c-à-d α -cyclodextrine (α CD) et β -cyclodextrine (β CD)) ou moins généralement cyclomaltodextrins (c-à-d cyclomaltohexaose et cyclomaltoheptaose) ou cycloamyloses (c-à-d cyclohexaamylose et cycloheptaamylose). [11]

Les termes « α -dextrine cristalline et β -dextrine cristalline » ont effectivement été utilisés pour la première fois par Schardinger, c'est pourquoi, pendant de nombreuses années, les cyclodextrines s'appelaient des dextrines de Schardinger en son honneur (presque jusqu'aux années 1970) même si leur découverte est encore attribuée au Professeur Antoine Villiers. Franz Schardinger a décidé d'arrêter sa recherche sur les dextrines en 1911 et, en conclusion, il a écrit: «Je me rends compte que de nombreuses questions demeurent non résolues; La réponse à ceux-ci, doit partir à un autre qui, en raison de conditions extérieures plus favorables, peut traiter le sujet de manière plus intensive ». [9]

I.2.2 Le Doute:

La période entre 1911 et 1935 est nommée : « période de Doute ». Les deux noms qui ont marqué cette période étaient : le chimiste allemand Hans Pringsheim, et Paul Karrer (chimiste organique de l'université de Zurich en Suisse). Il est à noter qu'à cette époque, la structure des dextrines n'avait pas encore été établie (elle serait déterminée par Freudenberg au milieu des années 1930), ni celles de l'amidon ou de la cellulose. Par exemple il n'était pas clairement établi que l'amidon était une macromolécule composée de plusieurs unités de glucopyranose, au cours de cette période de doute, de nombreux dérivés de l'amidon, y compris les dextrines de Schardinger, ont été synthétisés et étudiés. [9]

En 1911, c'est Pringsheim qui a joué le rôle principal dans la recherche sur la cyclodextrine. Il a publié beaucoup, avec un certain nombre de coauteurs. Mais selon l'ingénieur et chimiste Josef Szejtli, dans un article publié par CYCLOLAB en Janvier 1998 : leurs travaux sont de valeur limitée, la plus grande faiblesse de ces études réside dans le fait qu'ils ont travaillé avec des fractions incomplètement séparées et ont utilisé des méthodes inadéquates, par exemple des déterminations du poids moléculaire cryoscopique, les articles de Pringsheim contiennent de nombreuses spéculations non fondées, et la majorité des données expérimentales publiées ne sont pas fiables, le mérite de ce groupe est toutefois la découverte que les dextrines cristallines et leurs acétates ont une forte tendance à former des complexes avec divers composés organiques. [5]

Cette période de doute est marquée néanmoins par certains résultats contradictoires. Vu que GéogioCrinia pourtant valorisé les travaux de Hans

pringsheim. Il décrivait comment ce chimiste et biochimiste allemand de l'université de Berlin, a réussi à isoler les α -dextrines et les β -dextrines, et a décrit leur propriétés fondamentales, confirmant la conclusion précédemment rapportées par Schardinger, H. Pringsheim a également montré que les deux dextrines étaient solubles dans l'eau, mais insolubles dans l'alcool, l'éther et le chloroforme. [9]

Au début des années 1920, la chimiste Suisse Paul Karrer, lauréat du prix Nobel en 1937 pour son travail sur les vitamines [2*], a également commencé à s'intéresser aux dextrines de Schardinger, il a étudié leur chimie et leurs interactions avec les ions (baryum, sodium, potassium),

Karrer a également montré que les dextrines étaient constituées de plusieurs composants et introduit la notion de série. Il a été le premier à proposer que les dextrines soient composées d'unités de maltose reliées uniquement par des liaisons glucosidiques α ($1 \rightarrow 4$), même si Pringsheim n'est pas convaincu par les conclusions de Karrer. Cependant, tout comme Schardinger et Pringsheim, Karrer n'a pas réussi à élucider la structure cyclique des dextrines. Il a rapidement abandonné ses recherches sur les dextrines pour se concentrer sur différentes substances telles que les vitamines et les caroténoïdes. [9]

I.2.3 Maturation:

En 1936, Freudenberg a examiné les études structurelles de Schardinger, Karrer, et Pringsheim, sur la structure cyclique des α - et β -dextrines, et Il a essayé de prouver que ce sont des oligosaccharides constitués d'un enchainement d'unités maltoses liées par des liaisons $\alpha(1 \rightarrow 4)$ glycosidiques [12,9]. Par la suite, cette conclusion sera confirmée par French et Rundle en 1942. Ils déterminèrent la structure exacte de l' α -CD et de la β -CD (Figure 3), tandis que celle de la γ -CD ne sera élucidée qu'à la fin des années 40 [13].

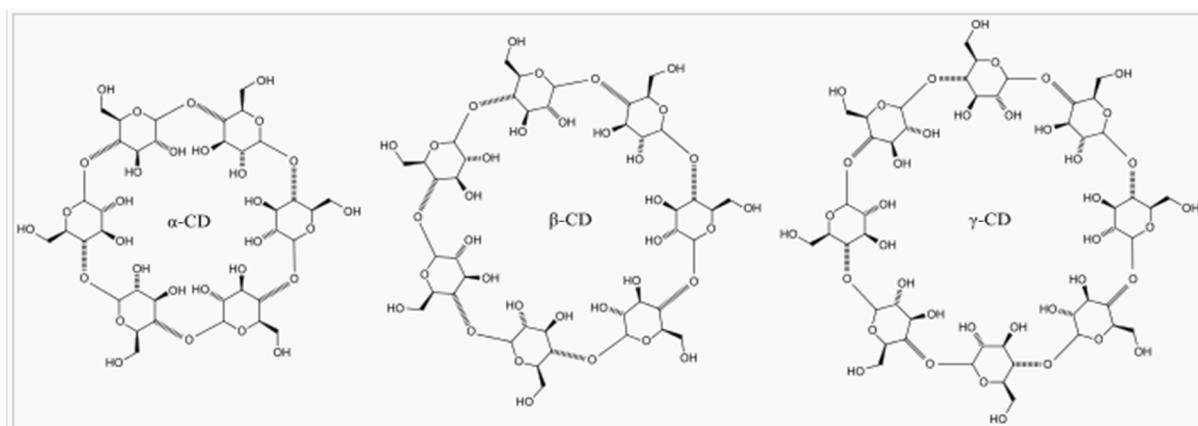


Figure 3 : Structure de α -CD, β -CD et γ -CD

À la fin des années 1930, Karl Johann Freudenberg a évoqué pour la première fois, le caractère hydrophobe de la cavité interne des dextrines et leur capacité à inclure des molécules. Quelques années plus tard, pour expliquer ces inclusions, il a montré l'implication des forces hydrophobes dans la formation de ces complexes. Freudenberg a également proposé l'existence possible de CD avec 9 ou 10 unités de glucose, leur existence a été démontrée quelques années plus tard par Dexter Frech. [9]

En 1942, French et Rundle, en utilisant la technique de diffraction des rayons X et les mesures de densité cristalline, ont déterminé le poids moléculaire des dextrines α et β , et ont découvert le nombre exact d'unités de glucose par dextrine, soit respectivement six et sept [14]. Et ils ont conclu que la technique de diffraction de rayons X était la mieux adaptée à la détermination des poids moléculaires élevés car les impuretés (solvants de cristallisation et cendre inorganiques) présentaient une importance mineure. [9]

À partir de 1935 à 1955, Freudenberg Cramer et leurs collègues ont continué l'identification de la structure chimique des CD, leur général propriétés physico-chimiques et leurs capacités de former des complexes, au cours de cette période, on pourrait produire seulement un peu de CD relativement impur, ce qui a entravé l'exploitation industrielle de ces oligosaccharides nouveaux.

I.2.4 Exploitation :

Au début des années 50, les propriétés d'inclusion des CD ont été étudiées de façon intensive par Cramer, en 1953 le premier brevet sur l'application des CD dans la formulation de composés à visée biologique est déposé par Freudenberg, Cramer et Plieninger. Il couvre les aspects les plus importants des dextrines dans la formulation pharmaceutique. [15]. Dans ce brevet, les auteurs ont démontré que la complexation avec des dextrines offre une protection contre l'oxydation des substances sensibles à l'air et augmente considérablement la solubilité dans l'eau de substances peu solubles. [15,9]

De plus en 1966, Cramer a montré que les propriétés d'inclusion des cyclodextrines peuvent être utilisées pour la séparation de molécules énantiomorphes, ou pour la catalyse de réactions chimiques [1*].

A la fin des années 60, la préparation des CD, leurs structures, leurs propriétés physicochimiques et leurs capacités à former des complexes d'inclusion ont été élucidées. En résumant la littérature disponible à ce moment-là, les conclusions peuvent être récapitulées en trois points :

- Les CD sont des molécules intéressantes et prometteuses, qui méritent encore plus des études approfondies, notamment en raison de la possibilité de leur application industrielle.

- Ce sont des substances très coûteuses, disponibles uniquement en petites quantités en tant que produit fini chimique.
- Ils sont apparemment très toxiques, donc leur utilisation pour la consommation humaine semble être discutable. [11]

La difficulté d'obtention des CD à l'état pur et avec un rendement satisfaisant a constitué, jusque dans les années 70 un handicap majeur pour le progrès des connaissances sur ces entités, ce n'est qu'en 1979 que la production à l'échelle industrielle a vraiment commencé lorsque les progrès du génie génétique ont permis de personnaliser la CGTase (glucosyl-transférase) (Figure 4) en 1979, pour accroître l'activité, la sélectivité et la spécificité vis-à-vis des différents CD, ce qui conduit à des produits de haute pureté adaptés aux utilisations pharmaceutiques et alimentaires.[9]

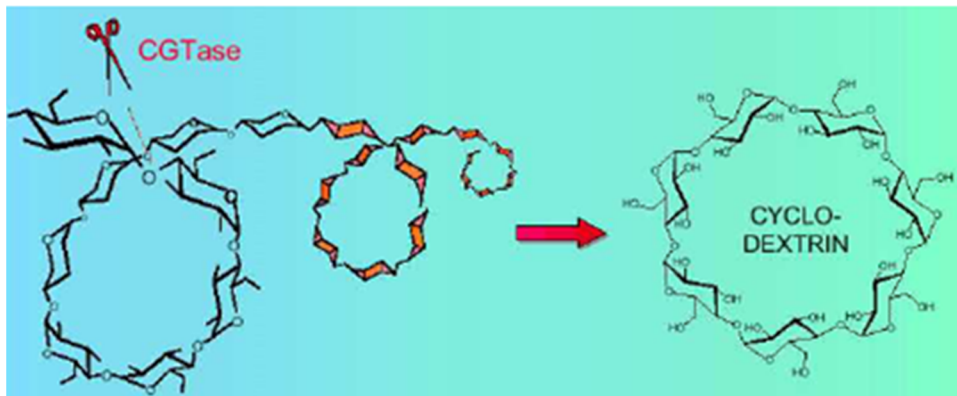


Figure 4 : Action de la CGTase sur l'amidon

I.2.5 Application :

Comme on l'a déjà mentionné, au milieu des années 60, plusieurs études ont présumées la toxicité des CD à cause des impuretés qui peuvent piégés, ce qui a constitué un obstacle principale devant le développement de ces molécules. Mais à partir de 1970 la non toxicité des CD est devenu de plus en plus accepté, grâce à des recherches qui ont prouvé que la toxicité attribuée initialement aux CD, provenait en fait d'impuretés complexées, des voies d'administration inadéquates, ou d'un dosage extrême (c'est-à-dire qu'il n'y a pas de toxicité inhérente aux CD pour inhiber leur utilisation). [9,11,16] Depuis, le nombre de publications concernant les CD a connu une croissance exponentielle.

Les avancés biotechnologiques ont mené à des améliorations spectaculaires dans la production de l' α CD fortement pur, et une transformation de β CD et γ CD, de produit chimique cher aux excipients industriels abordables. Aujourd'hui, le coût des cyclodextrines se réduit considérablement et, par conséquent, le groupe de scientifiques intéressés par les cyclodextrines augmente constamment. Le premier produit pharmaceutique du monde contenant du CD, est la prostaglandine E2/ β CD (comprimés de ProstarmonE™sublingual), qui a été mis au marché au Japon en 1976. [17]

Le tableau ci dessous, résume les principaux événements dans l'histoire des cyclodextrines qui ne sont pas cités dans le chapitre historique.

Tableau I : principaux évènements de l'histoire des cyclodextrines [4]

Années	Evènements
1891	Découvertes des celluloses par Villiers
1903	Première publication sur les α - et β -dextrines par Shardingier
1921-1938	Description et préparation des CDs méthylés
1935	Découverte de la γ -CD
1954	Premier livre sur les CDs et leur capacité de complexation
1965	Découverte de CDs renfermant jusqu'à 12 unités de glucose Premières études de toxicité des CDs Classification des complexes d'inclusion selon leurs profils de diagrammes de solubilité
1976	α - et β -CDs sont approuvées au Japon comme additifs alimentaires. La prostaglandine E2/ β -cyclodextrine (Prostarmon ETM) est commercialisée au Japon par Ono Pharmaceutial Co
1981	Organisation du premier symposium international sur les CDs à Budapest par Szejtli
1981-1986	Recrudescence dans la synthèse des dérivés de CDs et des brevets en Europe et aux Etats Unis
1988	Commercialisation des tablettes de Piroxicam/ β -cyclodextrin (Brexin) en Europe par ChiesiFarmaceutici (Italie)
1990	Un brevet sur la sulfobutyl-éther- β -cyclodextrine par Stella et Rajewski
1997	Commercialisation de la solution pharmaceutique à administration orale Itraconazole/HP- β -CD (Sporanox) aux Etats Unis
2003	26000 publications sur les CDs
2008	Commercialisation du BRIDION® : γ -CD modifiée utilisée comme antidote de certains anesthésiques
2008-2014	Applications des CDs dans les domaines : pharmaceutique, cosmétique, catalyse, dépollution, chromatographie, textile, etc.

Chapitre II : Structure et propriétés des cyclodextrines

II.1 STRUCTURE :

Les cyclodextrines sont des oligosaccharides cycliques provenant de la dégradation enzymatique de l'amidon. Les trois cyclodextrines naturelles les plus courantes se composent de 6, 7 ou 8 unités α -D-glucopyranose en configuration chaise reliées entre elles par des liaisons α -1,4. Elles sont dénommées respectivement α -, β - et γ -cyclodextrine (Figure 5). Leur structure en trois dimensions apparaît sous la forme d'un cône tronqué à l'extérieur duquel se trouvent les groupements hydroxyles.

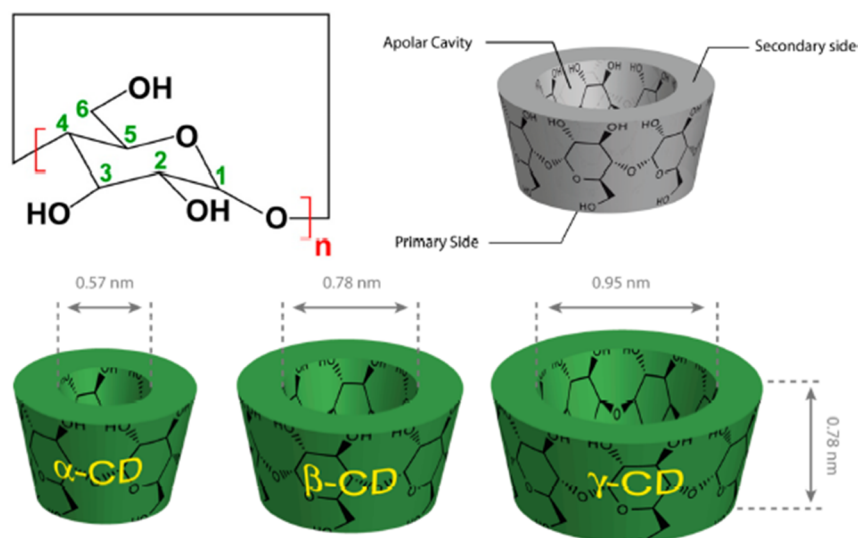


Figure 5 : Représentation de la structure chimique et des dimensions des cyclodextrines naturelles

La structure des CD, alliée à l'orientation particulière des diverses fonctions hydroxyles des unités glucopyranose, leur confère un caractère amphiphile, dû à un extérieur relativement hydrophile (surface de contact avec le solvant) garni par des groupements hydroxyles primaires (portés par le carbones C6 autour de l'entrée étroite du cône) et secondaires (portés par les carbones C2 et C3 autour de l'entrée large du cône), et un cœur relativement hydrophobe (surface de contact avec la molécule invitée) tapissée par des atomes de carbone et d'hydrogènes.

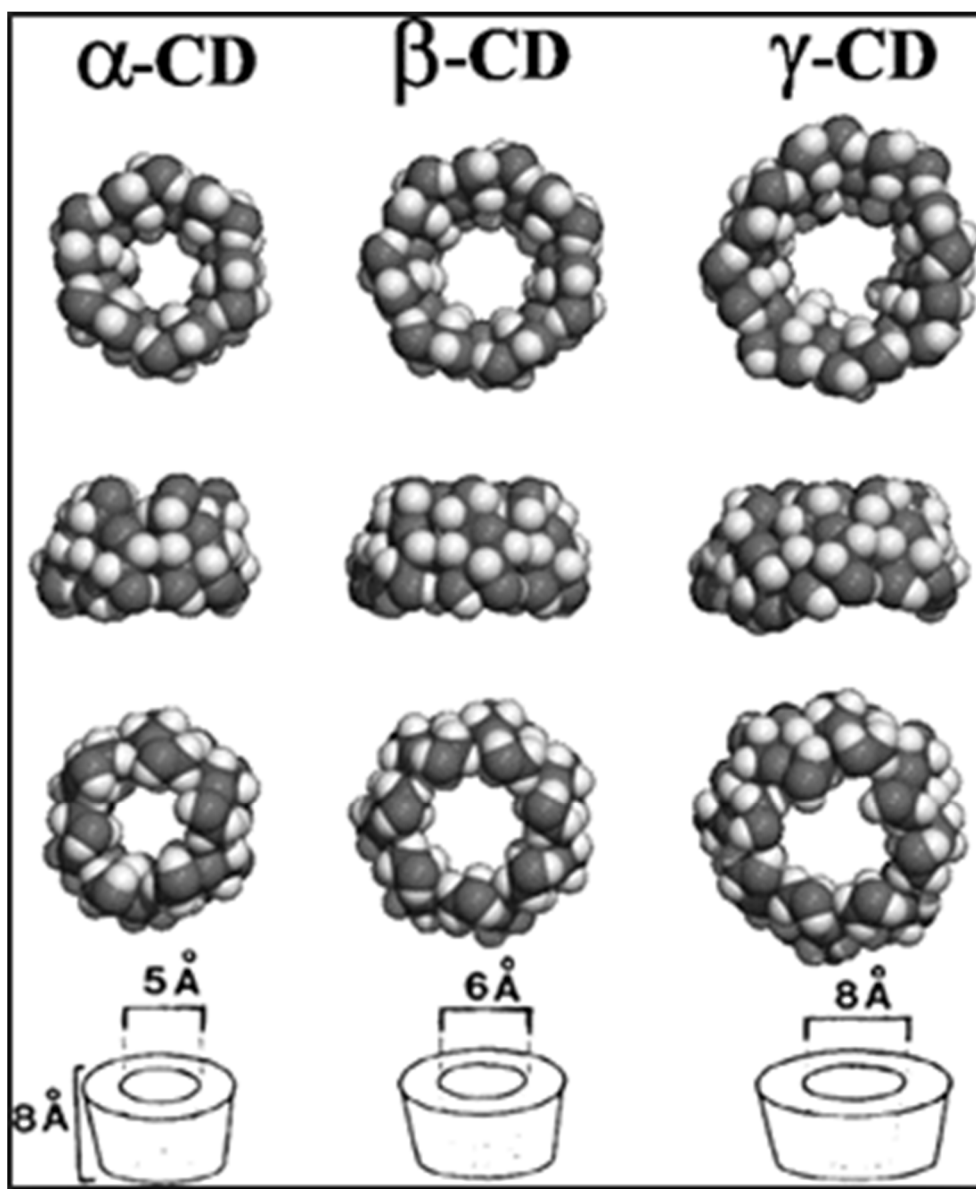


Figure 6: Structures tridimensionnelles des cyclodextrines naturelles (α -, β , et γ -CD de gauche à droite), avec de haut en bas: une vue de la face des hydroxyles secondaires ("grand côté"), une vue latérale et, une vue de la face des hydroxyles primaires ("petit côté"). En bas, les dimensions respectives des CDs obtenues d'après les données cristallographiques

En raison du manque de rotation libre autour des liaisons reliant les unités glucopyranose, les cyclodextrines ne sont pas des molécules parfaitement cylindriques mais sont toroïdales ou coniques. Sur la base de cette architecture, les groupes hydroxyles primaires sont situés sur le côté étroit du tore tandis que les groupes hydroxyle secondaire sont situés sur le bord le plus large. [18]

Cette structure chimique particulière leur donne la forme d'améliorer leurs propriétés physico-chimiques, ce qui a conduit, jusqu'à aujourd'hui, à la synthèse d'une multitude de dérivés, solubles ou insolubles dans l'eau, neutres ou chargés. d'un tronc conique creux. Dans les années 1970, les chimistes ont commencé à les modifier afin

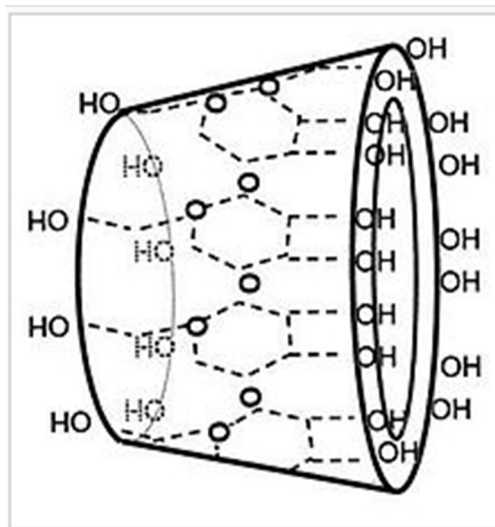


Figure7 : Arrangement spatiale des CD (structure en cage)

Les études présentées sur les cyclodextrines ont révélé que leurs structures sont très différentes, allant du petit rigide, α -, β - et γ -cyclodextrine, aux très grandes CD ressemblant à amylose circulaire avec des segments de type V-amylose. [19]

Dites CD-LC (cyclodextrine à large cycle), (δ -CD, ϵ -CD...) constituées de 9, 10, 11, 12 ... unités (Figure 8), même jusqu'à 100 unités, décrit pour la première fois dans les années 1950, produite soit à partir d'enzymes spécifiques, soit dans des conditions particulières de températures et de temps d'incubation, les CD-LC possèdent une structure cyclique unique et flexible, ce qui leurs permet la formation des complexes d'inclusion spécifiques, mais aussi avoir des interactions forte avec les substrats [20]. Les grandes cyclodextrines représentent une classe intéressante de molécules dans le domaine de la chimie macrocyclique et supramoléculaire, et peuvent être la clé d'une compréhension accrue du processus de formation de complexe d'inclusion, en particulier en ce qui concerne l'effet de la flexibilité sur la liaison avec l'invité. [19]

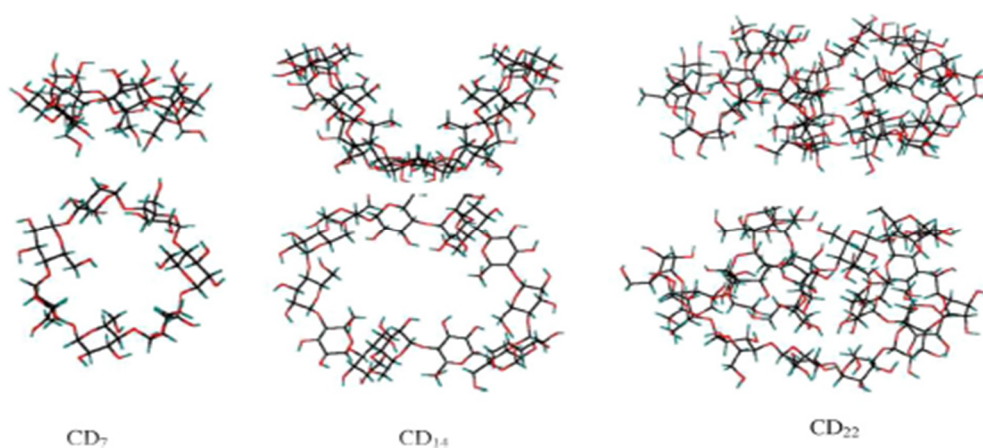


Figure 8: Structure des CD-LC 7, 14 et 22

Les CD-LC présentent une très grande solubilité et une faible viscosité par rapport aux constituants d'amidon, à l'amylopectine et à l'amylose. Ces caractéristiques peuvent être dues à leurs structures cycliques, ce qui entreverrait la formation de complexes intermoléculaires stables. Cet effet a également été observé comme une incapacité de rétrograde et sa capacité à empêcher la rétrogradation d'amidons ordinaires dans, par exemple, le pain de blé. Ces caractéristiques suggèrent de nombreuses utilisations des mélanges de CD-LC dans l'industrie, comme en témoigne le nombre croissant de brevets. [19].

II.2 PROPRIETES :

Les principales caractéristiques structurales et physico-chimiques des cyclodextrines naturelles sont reportées dans le tableau suivant :

Tableau II : caractéristiques des CD naturelles [4]

Propriétés	α -CD	β -CD	γ -CD
Unités de glucose	6	7	8
Formule brute	$C_{36}H_{60}O_{30}$	$C_{42}H_{70}O_{35}$	$C_{48}H_{80}O_{40}$
Carbones asymétriques	30	35	40
Masse moléculaire	972	1135	1297
Diamètre de la cavité (Å)	5,7	7,8	9,5
Diamètre de la périphérie (Å)	14,6-15	15,4-15,8	17,5-17,9
Volume de la cavité (Å)	173	262	427
Solubilité dans l'eau à 25°C (g/100 mL)	14,5	1,85	23,2
Hauteur du cône (Å)	7,8	7,8	7,8
Molécules d'eau retenues dans la cavité	6-8	11-12	13-17
Température de fusion (°C)	275	280	275
pKa à 25°C	12,3	12,2	12,1
LogP à 25°C	-13	-14	-17
Pouvoir rotatoire à 25°C	+150,5	+162,5	+177,4
Constante de diffusion à 40 °C	3,4	3,2	3
H donneur	18	21	24
H accepteur	30	35	40
Hydrolyse par les amylases digestives	négligeable	lent	Rapide

Dans le tableau ci-dessus, la β -CD bien que possédant un nombre d'unités glucopyranose intermédiaire entre l' α - et de la γ -CD, elle a la plus faible solubilité, ceci peut s'expliquer par les liaisons hydrogènes intramoléculaires qui s'établissent entre les fonctions hydroxyles secondaires. Au sein de la β -CD, une ceinture complète de ces liaisons est formée (Figure 9), ce qui lui confère. Une structure relativement rigide et une plus faible solubilité dans l'eau [16]. Lors de synthèses de β -CD modifiées, mono- ou poly-modifications, les

solubilités obtenues sont alors très largement augmentées par rapport à la CD naturelle, y compris après greffage de groupements relativement hydrophobes, renforçant l'hypothèse du réseau stabilisant. Dans le cas de l' α -CD cette ceinture de liaisons H est incomplète, l'une des unités étant dans une position distordue, il n'y a donc que 4 liaisons formées (au lieu des 6 prévues) [3*]. La γ -CD, non planaire et plus flexible, possède la plus grande solubilité dans l'eau.

La β -CD étant la plus intéressante du point de vue de la complexation, plusieurs méthodes ont été développées pour améliorer sa solubilité en solution. L'une d'elles consiste en l'addition de solvants organiques. Il a été montré que l'acétonitrile et l'éthanol permettent d'augmenter cette solubilité, contrairement au méthanol. Une autre méthode consiste à substituer les groupes hydroxyle par divers autres groupes fonctionnels. [16]

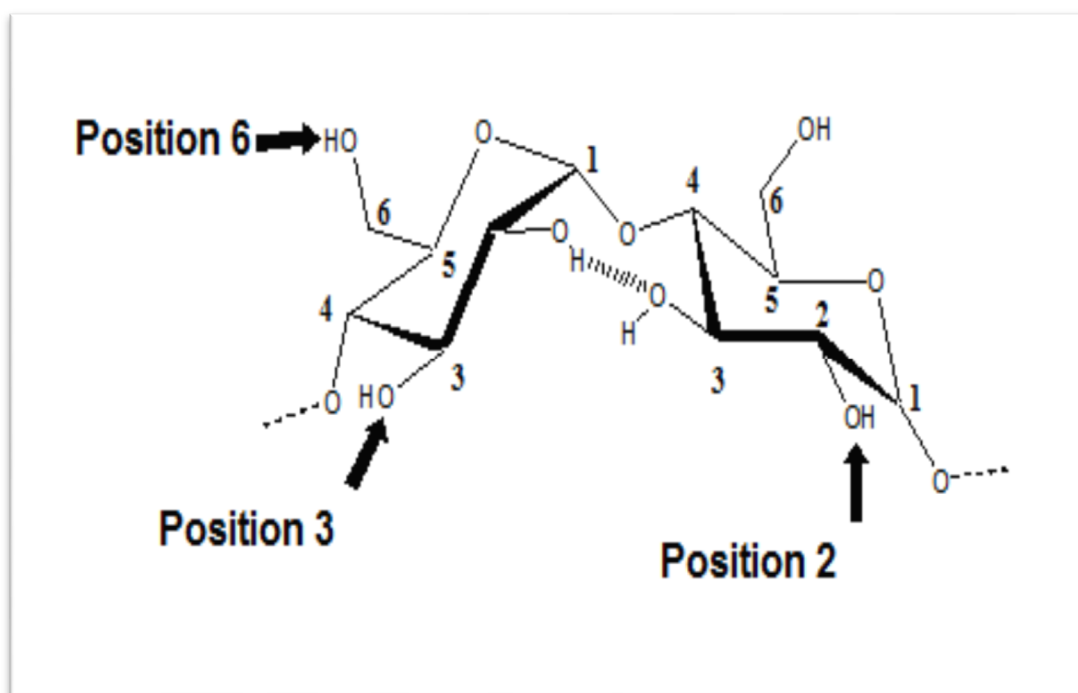


Figure 9 : liaison hydrogène intramoléculaire

La structure particulière des CD leur confère une propriété majeure, qui fera l'objet de la partie suivante : celle de former des complexes supramoléculaires en solution aqueuse avec une ou plusieurs molécules invitées hydrophobes, pour cette raison, elles appartiennent à la famille des « molécules cages ». Cette possibilité d'inclure dans leur cavité des molécules ou parties de molécules apolaires, en modifiant ainsi leurs caractéristiques physico-chimiques, dépend, entre autres, de l'encombrement stérique de la molécule invitée. Cet encombrement doit être compatible avec les dimensions de la cavité de la CD concernée. En effet, elle doit être suffisamment large afin de permettre l'entrée de la molécule invitée, mais pas trop large non plus, pour permettre l'établissement de liaisons entre les molécules hôte et invitée. La molécule incluse dans une CD naturelle, ou l'un de ses dérivés, est totalement, sinon au moins partiellement masquée par la CD, vis-à-vis de l'environnement. Ceci donne au complexe formé des propriétés physico-chimiques souvent très intéressantes par rapport à celles de la molécule invitée: meilleure stabilité, meilleure solubilité apparente dans l'eau, facilitation du passage... Pour toutes ces raisons, l'inclusion est souvent beaucoup plus intéressante sur le plan de la formulation et donc de l'application que la molécule d'origine. [21]

Les trois cyclodextrines naturelles α , β et γ se sont révélés complètement et facilement biodégradables, ce qui, ajouté au fait qu'ils sont produites à partir d'une source renouvelables, constitue une autre propriété encourageant leurs utilisation, la modification chimique de ces composés peut avoir un impact majeur sur le taux et le pourcentage finale de biodégradation. Dans un article publié par le journal des polymères et de l'environnement en 2004, selon le chercheur Steven Verstichel, le pourcentage de biodégradation des cyclodextrines naturelles, dans des conditions expérimentales idéales atteint 90% après 15 jours d'incubation. [22]

CHAPITRE III : CYCLODEXTRINES MODIFIEES :

III.1 INTRODUCTION :

Bien que les CD naturelles offrent d'indéniables propriétés complexantes, ces propriétés s'avèrent insuffisantes pour satisfaire pleinement aux exigences de la pratique, d'où la nécessité des modifications chimiques permettant d'obtenir des dérivés avec des propriétés plus adaptés, et d'élargir le champ d'application de ces molécules.

Les cyclodextrines sont modifiées pour diverses raisons allant de la réalisation de la solubilité dans un solvant désiré à l'étude des mécanismes des réactions catalysées par des enzymes. La stratégie de modification dépend de l'objet du produit final. Par exemple, si une CD très soluble dans l'eau est souhaitée pour une application dans une formulation de médicament, on peut facilement réaliser une conversion de groupes hydroxyle en groupe sulfate, et le produit aura la solubilité souhaitée dans l'eau. De même si une CD avec une solubilité élevée dans les solvants organiques est souhaitée, on peut convertir les groupes hydroxyle en éthers silyle ... [23]

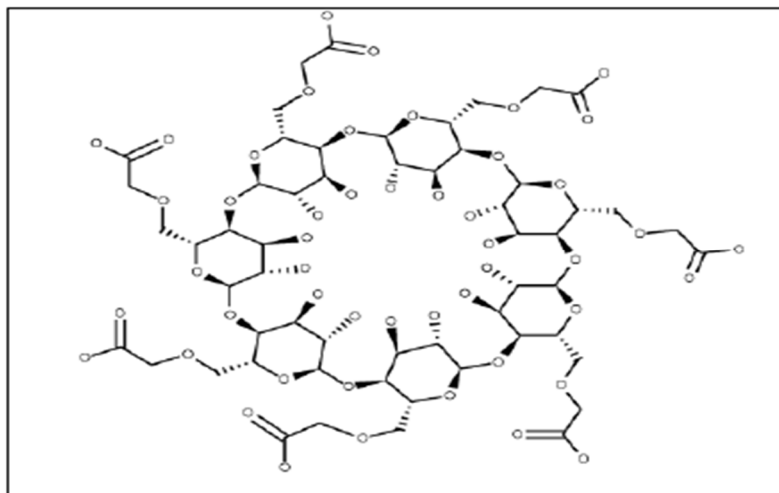


Figure 10 : Structure moléculaire de la carboxyméthyl β CD (CMCD)

Parmi les objectifs visés par ces modifications:

- ✓ améliorer la solubilité aqueuse des CD en particulier celle de la beta cyclodextrine.
- ✓ augmenter leur capacité de complexation et accroître leur affinité pour une molécule donnée.
- ✓ l'introduction de groupements à fonctions spécifiques facilitant la complexation, (catalytique pour modélisation enzymatique, complexation de cations métalliques, etc...)
- ✓ formation de polymères de CD, diminué les dégâts provoqués au niveau des membranes cellulaires. [4,16,24]

Tableau III : Propriétés des cyclodextrines modifiées [26]

Cyclodextrine	MS	Masse moléculaire (g/mol)	Solubilité aqueuse à 25 °C (mg/ml)
Dimeb	2	1331	570
Trimeb	3	1429	310
Rameb	1,8	1312	>500
Crysmeb	0,57	1191	220
HP-β-CD	0,65	1390	>600
SBE-β-CD	0,9	2163	>500

III.2 TYPES DE MODIFICATIONS CHIMIQUES :

Les propriétés physico-chimique des dérivés des CD y compris leurs capacités de solubilité et de complexation aqueuse, dépendent du nombre, de type et de la localisation du substituant ajouté dans la molécule de cyclodextrine [25]. Ces derniers possèdent trois types de fonctions hydroxyles, situées sur les positions 2, 3 et 6 des unités glucose illustré dans la figure 11 :

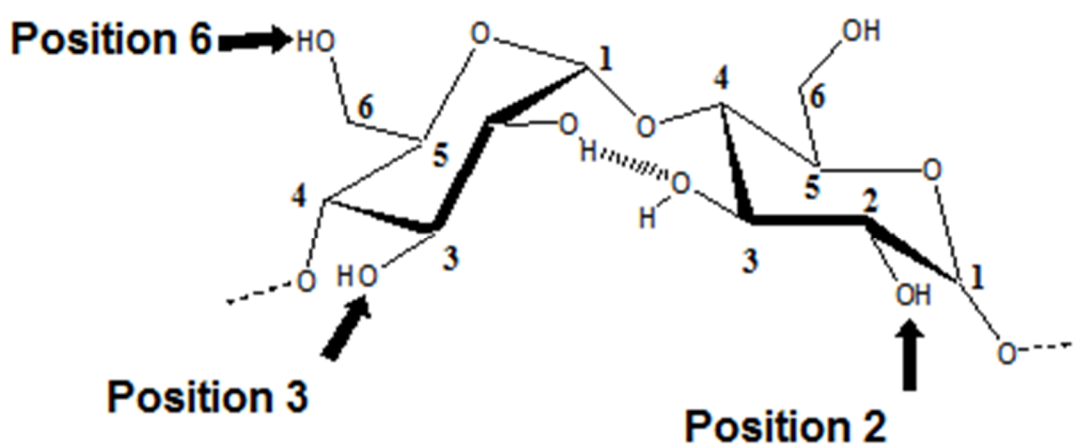


Figure 11 : Les trois positions des hydroxyles à substituer

Les CD peuvent donc être modifiés par une substitution de l'atome d'hydrogène ou du groupe hydroxyle tout entier, primaire ou secondaire par des aminations, des estérifications ou des éthérifications. [27]

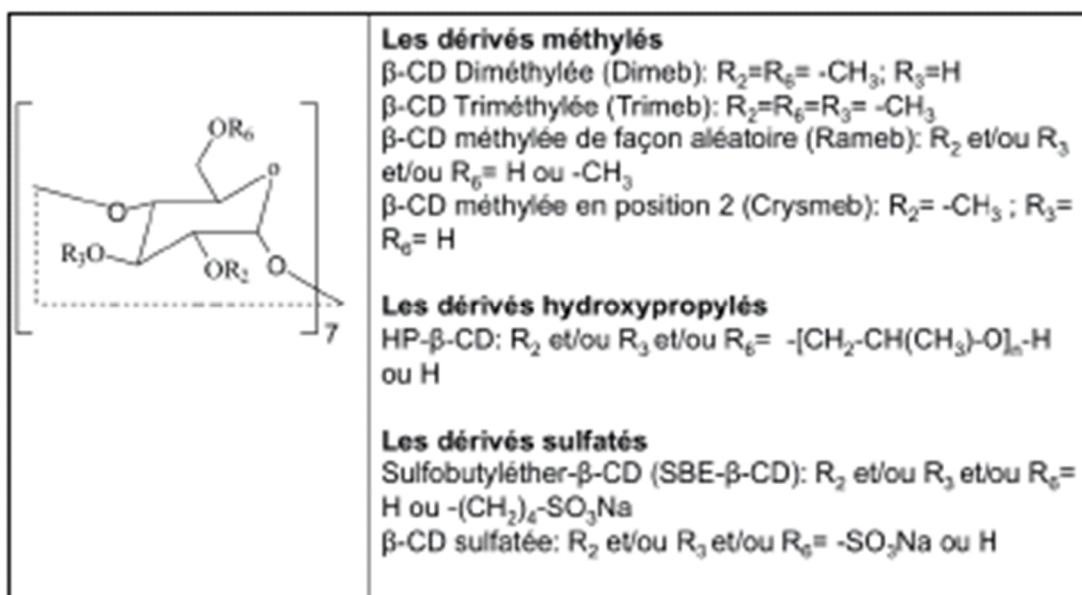


Figure 12 : Structure chimique des dérivés de β CD

Les modifications chimiques les plus courantes portent sur :

- substitution d'un ou de plusieurs groupements hydroxyles par des halogènes ou des amines.
- Oxydation des alcools primaires pour former des aldéhydes ou des acides carboxyliques.
- Substitution nucléophile interne avec formation d'époxyde.
- Substitution d'un ou de plusieurs atomes d'hydrogène (hydroxyles primaires ou secondaires) pour former des éthers ou des esters. [24]

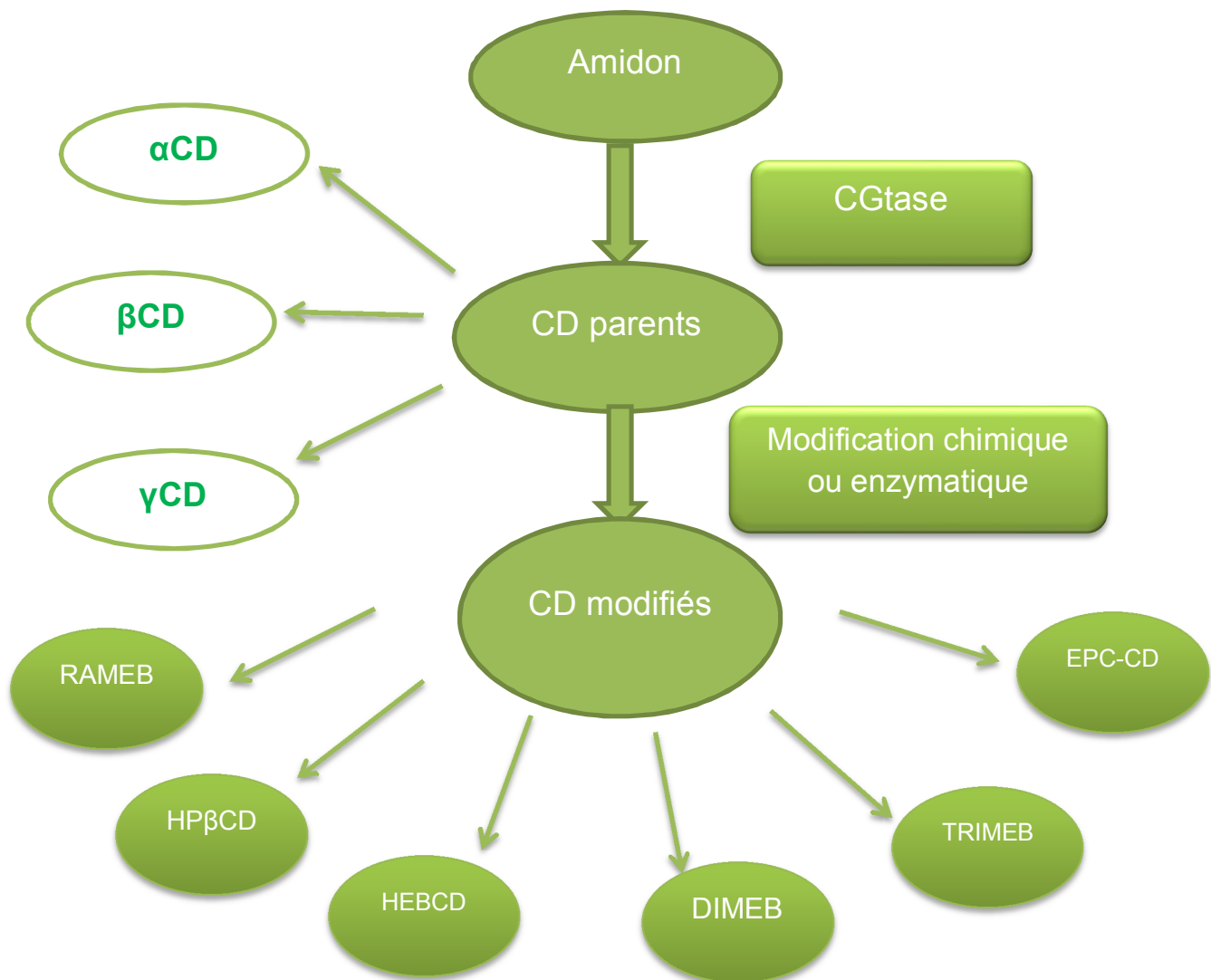


Figure 13: CD parents et formation des dérivés de CD

Un dérivé de CD est caractérisé par 2 paramètres principaux :

- le degré de substitution moyen (**DS**) : nombre moyen de groupements hydroxyles substitués par molécule de CD, ses valeurs peuvent aller de 0 (sans substitution) à 3 (lorsque les 3 groupes hydroxyles par unité α -D-glucopyranose sont substitués)
- le degré de substitution molaire moyen (**MS**) : nombre moyen de substituants par unité α -D-glucopyranose varie aussi de 0 à 3, parfois de groupement hydroxypropyle peut lui-même être substitué par un second groupement qui réagit avec son groupement hydroxyle, dans ce cas la valeur du MS peut dépasser 3. [4,25]

Une étude systématique des β CD 2-hydroxypropylés (HP β CD) a été publiée en 2010 [28], dans laquelle les effets du degré de substitution (DS) sur la thermodynamique de la complexation avec les sels biliaires ont été étudiés, bien que le DS n'ait eu qu'une influence mineure sur les constantes d'association, elle a eu une forte influence sur l'enthalpie et l'entropie de la complexation, toutes deux augmentant linéairement avec l'augmentation de DS. Ceci a été interprété comme le résultat d'une libération accrue d'eau ordonnée à partir des molécules invitées et des substituant hydroxypropyles. [29]

Quoique ces modifications chimiques représentent un moyen d'obtention de nouvelles molécules originales pouvant aboutir à d'autre applications, et mettre fin aux problèmes rencontrer avec les CD natives, ils sont couteuse et difficile à réaliser [16]. La difficulté des modifications des CD est liée à la présence de nombreux groupes hydroxyle et à la cavité. En effet, les groupes hydroxyles présents aux positions 2, 3 et 6 de chaque unité glucose (figure 13)

entrent en compétition vis-à-vis du réactif et rendent les modifications sélectives difficiles. De plus, la cavité peut interférer en complexant le réactif et diriger son activité à une place inattendue [23].

En ce qui concerne la biodégradation, ils sont faiblement biodégradable, il a été constaté que les CD entièrement acétylés étaient non biodégradables pendant 45 jours de compostage [22]. Ces dérivés ont donc souvent des propriétés de complexation et de reconnaissance chirale différentes les uns des autres, ce qui peut rendre leur utilisation plus délicate et moins reproductible.

En terme de quantité produite ou d'utilisation, les CD les plus importantes sont les dérivés ayant une grande solubilité dans l'eau, en particulier : Les β -CD méthylées, Les β - et γ -CD hydroxypropylées, Les β -CD sulfobutylées, et les CD branchées (glucosylées, maltosylées), et sulfatées [30].

III.3 LES DERIVES METHYLES (ME-CD):

La substitution par des groupements méthyle améliore considérablement la solubilité des CD, Les dérivés méthylés de la β -cyclodextrine se dissolvent dans l'eau froide 10 à 20 fois mieux que la β -CD elle-même [31]. Cette solubilité augmente à mesure que le nombre de groupes méthyles atteint environ 13 à 14, puis diminue lorsque la méthylation approche à 21 méthoxy par molécule β –CD (méthylation total) [30]. C'est la raison pour laquelle les dérivés les plus utilisés sont les diméthyle- β -cyclodextrines (RAMEB) qui portent un total d'environ quatorze groupes soit une moyenne de deux groupes par unité glucose [16]. Ces RAMEB fournit une bonne biocompatibilité et une efficacité de complexation utile, et commence à être utilisé dans de nombreux produits commercialisés à travers le monde [32].

Mais en plus de la grande solubilité dans l'eau de ces dérivés méthylés, et la capacité importante de complexation qu'ils possèdent, leur affinité pour le cholestérol est si forte qu'elles peuvent l'extraire des membranes cellulaires et provoquer l'hémolyse, ce qui en limite un peu leurs applications pharmaceutiques.

III.4 LES DERIVES HYDROXYPROPYLES (HP-CD) :

Deux CD hydroxypropylés ont été approuvés sur différents marchés mondiaux (États-Unis et Europe), les HP- γ -CD et HP- β -CD [32], ces derniers sont produits par la réaction chimique de la β -CD, avec l'oxyde de propylène en milieu alcalin (figure 12). L'HP- β -CD possède une taille de cavité identique à celle de son homologue de β -CD mais une meilleure solubilité aqueuse (Tableaux III) à cause de son fort caractère hydrophile. L'HP- β -CD présente un

large intérêt dans le domaine pharmaceutique en raison de sa solubilité aqueuse élevée et sa faible toxicité. [26]

Le véritable défi n'est par la réaction chimique, mais la purification du produit, des exigences de qualité très rigoureuses doivent être complétées, par exemple, le reste du β -CD non substitué doit être inférieur à 0,1%, la solution aqueuse du produit doit Montrent une absorption UV négligeable, etc...[30],

L'HP- β -CD se caractérise par une très grande solubilité dans l'eau (> 600mg/ml) à cause de son fort caractère hydrophile, par conséquent ce dérivé présente un large intérêt dans le domaine pharmaceutique [4]. Il est disponible dans les produits enregistrés par voie orale, intraveineuse, buccale, rectale et ophtalmique.

III.5 LES DERIVES SULFOBUTYLES (SBE-B-CD):

La solubilité du β CD naturel en solution est un peu limitée, principalement en raison de l'énergie de réseau cristalline relativement élevée et de la liaison hydrogène intramoléculaire, comme on a vue dans la partie II.2. La β CD naturel, modifiée par divers groupes fonctionnels chimiques a connue une attention croissante en raison de la solubilité hydrique satisfaisante, des propriétés physico-chimique et de la capacité d'inclusion. Les groupes fonctionnels utilisés dans les modifications de β CD comprennent alkyl-, hydroxyalkyl-, carboxyalkyl-, amino-, glycosyl-, sulfoalkyle-, etc...parmi ceux-ci, les dérivés de β CD sulfoalkyl éther comme une sorte de biomatériaux prometteurs ont une forte capacité de solubilisation, une grande solubilité dans l'eau et une faible toxicité, qui sont attribué à la nature anionique des substituants.

Dans la famille des dérivés du β CD de l'éther sulfoalkylique, la SBE- β CD a montré une signification théorique et pratique remarquable dans divers domaines, telles que l'auto-assemblage catalytique, la reconnaissance moléculaire...en particulier, le SBE- β CD, en tant qu'excipient pharmaceutique, a attiré une attention croissante dans l'administration de médicaments [33].

La synthèse des SBE- β CD, et plus généralement des CD sulfoalkylées, est relativement simple. La β CD native est d'abord dissoute dans une solution aqueuse fortement basique à température élevée, les groupes hydroxyle ainsi déprotonés vont attaquer le réactif ajouté par la suite, la 1,4-butane sultone, par substitution nucléophile. La solution est ensuite refroidie, diluée, neutralisée puis dialysée pour éliminer les produits secondaires de la réaction. La β CD résiduelle peut être éliminée par passage sur une résine échangeuse d'anions. Après concentrations par ultrafiltration et lyophilisation, les SBE- β -CD sont obtenues sous forme de sels de sodium. [16]

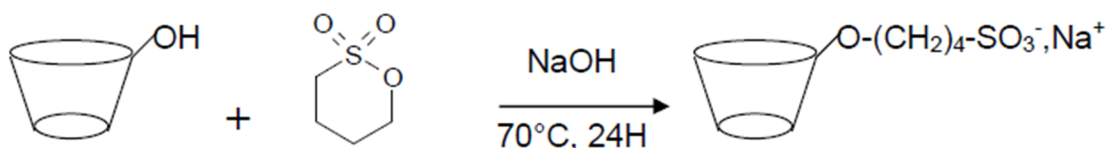


Figure 14 : Schéma de synthèse de SBE- β -CD

Ce dérivé est produit à l'échelle industrielle sous le nom de CAPTISOL, ce dernier présente une gamme de six à sept groupes d'éthers de sulfobutyle par molécule de CD, et porte une charge négative dans les conditions physiologique. Cela est dû aux groupements d'acide sulfonique qui lui confèrent un pKa très faible.

La chaîne de butyle à quatre carbones couplée à la répulsion des charges négatives du groupe final permet une "extension" de la cavité de cyclodextrine. Cela entraîne souvent une liaison plus forte aux médicaments « invité » que l'on peut obtenir en utilisant d'autres cyclodextrines modifiées. Il fournit également un potentiel d'interactions de charge ionique entre la cyclodextrine et une molécule de médicament chargée positivement. En outre, ces dérivés offrent une solubilité exceptionnelle et une sécurité parentérale à la molécule. [4*]

CHAPITRE IV : TOXICOLOGIE DES CYCLODEXTRINES

IV.1 INTRODUCTION :

Les cyclodextrines sont donc des oligosaccharides cycliques, issue de la dégradation enzymatique de l'amidon, appartiennent à la famille des molécules cages, grâce à leur capacité d'encapsuler d'autres molécules conduisant à une relation de type « hôte-invité » sous forme de complexe d'inclusion traité en détails dans le chapitre V. Pour toutes ces propriétés, les CD trouvent des applications dans de nombreux secteurs, notamment dans le domaine pharmaceutique.

La sécurité est une préoccupation majeure lorsque de nouveaux excipients sont considérés comme des produits pharmaceutiques [33]. Ce chapitre sera donc consacré à l'évaluation de la sécurité des CD, y compris la pharmacocinétique et les problèmes toxicologiques.

Tableau IV : pharmacocinétique et toxicité des cyclodextrines natifs [35]

Cyclodextrine	Alpha-	Bêta-	Gamma-
Voie parentérale			
Injection intramusculaire	Irritant ++	Irritant +	Irritant +/-
Elimination	Sous forme inchangée par voie urinaire	Nr	Sous forme inchangée par voie urinaire
Voie orale			
Absorption après administration orale	2-3% chez le rat	1-2%	0,1%
Métabolisme dans le tractus digestif supérieur	Non	Non	Rapidement dégradée en glucose
Dégradation	Flore intestinale du caecum et du colon	Flore intestinale du caecum et du colon	Enzymes intestinales
Elimination	CO ₂	CO ₂	Nr
Dose létale 50 chez le rat			
Voie orale	> 10 000 mg/kg	> 5 000 mg/kg	>> 8 000 mg/kg
Voie intraveineuse	500-750 mg/kg	450-790 mg/kg	≈ 4000 mg/kg
Capacités d'extraction	Lipides	Cholestérol	Nr

IV.2 TOXICITE DES CYCLODEXTRINES :

IV.2.1 toxicité des cyclodextrines natives :

IV.2.1.1 α - cyclodextrines :

Les propriétés toxicologiques de l' α -CD ont été évaluées dans différentes études. Déjà au début de l'histoire des cyclodextrines, il a été détecté que l' α -CD n'est pas digéré par le jus pancréatique des chiens. Aucun effet notoire n'a été constaté suite à une prise orale d' α -CD, Cette dernière est métabolisée par la flore intestinale au niveau du colon et du caecum. [4]

L' α -CD a donc le potentiel d'être utilisé comme fibre alimentaire. Comme il est insipide et inodore, soluble dans l'eau et stable dans toutes les conditions de température et de pH généralement rencontrées dans le traitement des aliments, il peut être particulièrement approprié pour l'addition aux aliments liquides et semi-liquides aux fins de la supplémentation en fibres. Dans un test in vivo du micronoyau de moelle osseuse, α -CD n'a produit aucun dommage chromosomique ou dommage de l'appareil mitotique. [36]

Aucun effet embryotoxique ou tératogène de l' α -CD n'est observé chez la lapine même pour une dose de 13 g/kg du poids corporel/jour. De plus, aucune malformation n'a été constatée chez les lapereaux ainsi qu'aucune variation de la capacité de reproduction chez la lapine. [37] La dose maximale d' α - CD se trouvant dans un médicament commercialisé est de 1.3mg /jour pour une injection. [4]

IV.2.1.2 β - cyclodextrine :

L'absorption de la β -CD dans le tractus intestinal est négligeable. Cette CD est dégradée par les bactéries colonisant le colon et le caecum. Toutefois, la β -CD ne peut pas être administrée en forte concentration car sa fermentation peut provoquer des diarrhées. [4]

La Dose Létale 50 (DL50) par administration orale chez le rat est de 12000 mg.kg⁻¹ pour la β -cyclodextrine, l'Organisation Mondiale de la Santé (Joint FAO/WHO Expert committee, 1993, 1995), donne une Dose Journalière Admissible de 5 mg par kg de masse corporelle pour la β CD. La FDA (Food and Drugs Agency) autorise son utilisation comme additif alimentaire à hauteur de 0,5 à 2% selon les produits, et la reconnaît comme « considérée généralement comestible » (US FDA, 2002). [38]

La β -CD est fréquemment utilisée dans des médicaments à administration orale, rectale et topique. Son administration parentérale est exclue car elle peut provoquer une néphrotoxicité due à sa possible cristallisation vu sa faible solubilité aqueuse (1,85 mg/ml) ou à l'extraction du cholestérol membranaire dans les tissus rénaux. [4]

Les cyclodextrines ont longtemps été accusées de provoquer des irritations lors de leur application cutanée, ceci étant lié directement à leur pouvoir hémolytique et donc à leur capacité à inclure les différents constituants des membranes biologiques. Une étude a été réalisée consistant en l'application des quantités équivalentes à 2mg de CD sur 1cm² de peau (volontaires sains avertis) et utilisant un vélocimètre laser Doppler, afin de mesurer la vasodilatation éventuelle de la peau, a démontré clairement l'absence d'effet irritant (après 24h d'occlusion) des cyclodextrines naturelles, de la diméthyl- β -CD et des dérivés HP- β -CD et la γ -CD. [39]

Une autre étude in vitro, par cette même technique, a été effectuée pour déterminer la quantité d'acide rétinoïque (RA) libérée par un gel dermique à l'aide de cellules de diffusion de Franz, et étudié l'effet de l'inclusion sur l'irritation cutanée. Les résultats obtenus in vitro ont démontré la libération de RA libre et de son composé d'inclusion à partir de gels dermiques; Ceux obtenus in vivo indiquent clairement que la complexation de β -CD est particulièrement utile pour réduire l'irritation cutanée induite par la RA. [40]

IV.2.1.3 γ -cyclodextrines :

La gamma-cyclodextrine (γ -CD) est un oligosaccharide cyclique α - (1,4) constitué de huit molécules de glucose. Comme d'autres cyclodextrines, le γ -CD peut former des complexes d'inclusion avec une variété de molécules organiques. Dans les aliments, le γ -CD peut être utilisé comme support pour les arômes, les vitamines, les acides gras polyinsaturés et d'autres ingrédients. Il possède également des propriétés utiles en tant que stabilisateur dans différents systèmes alimentaires.

La consommation quotidienne provenant de toutes les utilisations prévues dans les aliments aux concentrations les plus élevées a été estimée à 4,1 g / personne / jour pour les consommateurs d'aliments contenant du γ -CD. [41]

La sécurité du γ -CD à usage alimentaire a été évaluée dans un certain nombre d'études toxicologiques. On a constaté que le γ -CD est bien toléré et ne provoque aucun effet toxicologique chez les rats et les chiens à des concentrations diététiques allant jusqu'à 20%. Les études métaboliques chez les rats ont montré que le γ -CD est rapidement et complètement digéré par

l'amylase salivaire et pancréatique. Par conséquent, le métabolisme du γ -CD ressemble beaucoup à celui de l'amidon et des dextrines linéaires.

Une étude humaine avec ingestion de doses uniques de 8 g de γ -CD ou 8 g de maltodextrine n'a révélé aucune différence dans la tolérance gastro-intestinale de ces deux produits. [41]

L'étude d'embryotoxicité / tératogénicité chez le rat, le γ -CD n'a présenté aucune toxicité maternelle, une toxicité fébrile, une embryotoxicité ou une tératogénicité). [42]

Sur la base de ces études, il est conclu que γ -CD est généralement reconnu comme sûr (GRAS) pour ses utilisations prévues dans les aliments. [40]

IV.2.2 Toxicité des dérivés de cyclodextrines:

La toxicité rénale observée avec les cyclodextrines natives après administration parentérale a été un des moteurs du développement des cyclodextrines modifiées. Les cyclodextrines ont été greffées dans le but d'augmenter la solubilité dans l'eau et ainsi diminuer leur toxicité rénale. Mais, en dépit de cela, certaines cyclodextrines modifiées, comme la diméthyl-bêta-cyclodextrine, sont plus toxiques que la cyclodextrine native dont elles sont dérivées. Les dérivés alkylés de l'alpha- et la bêta-cyclodextrine natives présentent une toxicité rénale non négligeable et sont principalement utilisées par voie entérale. L'hydroxypropyl-bêta-cyclodextrine et la sulfobutylether-bêta-cyclodextrine apparaissent comme étant les plus sûres et sont utilisés pour une administration entérale et parentérale [35]. Le HP- β -CD s'est révélé être bien toléré chez l'homme, le principal événement indésirable étant la diarrhée et il n'y a pas eu d'événements indésirables sur la fonction rénale.

Un certain nombre d'études cliniques sont rapportées dans la littérature et ont montré que HP- β -CD était bien toléré et sûr chez la majorité des patients recevant HP- β -CD à des doses orales quotidiennes de 4 à 8 g pendant au moins 2 semaines. Des doses quotidiennes plus élevées de 16 à 24 g lorsqu'elles ont été administrées pendant 14 jours à des volontaires ont entraîné une augmentation de l'incidence des selles molles et de la diarrhée. Par conséquent, en fonction de ces données cliniques, HP- β -CD a été considéré comme non toxique (au moins pendant 14 jours) si la dose journalière est <16 g. Dans une étude de dosage par voie intraveineuse, on a constaté que des doses uniques allant jusqu'à 3 g n'avaient aucun effet mesurable sur la fonction rénale et étaient bien tolérées par tous les volontaires. Après une étude intraveineuse d'une semaine à 1 dose unique, aucun effet indésirable n'a été signalé. [43]

Pour la SBE- β -CD, Il a été démontré qu'elle pouvait être administrée en toute innocuité par voie parentérale et orale. Cette CD est déjà utilisée dans les formulations parentérales où elle peut être administrée jusqu'à une dose de 14 g/jour. L'un des médicaments contenant la SBE- β -CD est le voriconazole (Vfend®, solution parentérale), les patients traités par le voriconazole par voie intraveineuse peuvent souffrir d'une accumulation de sodium provenant de la SBE- β -CD. Cependant les doses accumulées sont faibles et ne présentent aucune toxicité. Comme l'HP- β -CD, la SBE- β -CD est éliminée par filtration glomérulaire et se trouve intacte dans l'urine. Ces deux CDs ont une clairance élevée donc une demi-vie très faible. Chez les individus ne souffrant d'aucune insuffisance rénale, 90% et 99% de la quantité de CD sont excrétées après 6 et 12 h d'administration parentérale, respectivement. [4]

Les résultats d'une étude in vitro, porte sur la toxicité de la (RAMEB) sur la muqueuse buccale en utilisant un modèle reconstitué d'épithélium oral humain composé de cellules TR 146 indiquent que 10% de RAMEB entraîne des effets cytotoxiques et inflammatoires en fonction de l'exposition au temps, tandis que 2% et 5% de RAMEB n'induisent pas de dommages aux tissus même après 5 jours d'exposition répétée. Par conséquent, le RAMEB hautement hydrosoluble est considéré comme un candidat sûr en tant qu'excipient pour l'administration buccale de la muqueuse. [44]

IV.2.3 interaction des CD avec les membranes :

Les cyclodextrines sont presque non toxiques. L'une des petites toxicités de ces molécules est l'hémolyse. Cette cytotoxicité induite par les CD (à fortes concentrations) est due à l'extraction des composants vitaux (cholestérol et phospholipides) et à la perméabilisation membranaire indépendamment du type cellulaire (Figure 15).

L'hémolyse est un événement secondaire, résultant des interactions des cyclodextrines avec les composants de la membrane. Il est rapporté que les cyclodextrines à une concentration inférieure protègent les érythrocytes humains contre l'hémolyse osmotique et induite par la chaleur. À des concentrations plus élevées, 37 ° C, pH 7,4, dans des tampons de phosphate isotoniques de 10 mmol.dm⁻³, cependant, ils provoquent la libération de cholestérol et de phospholipides de la membrane cellulaire entraînant une perturbation cellulaire. [14]

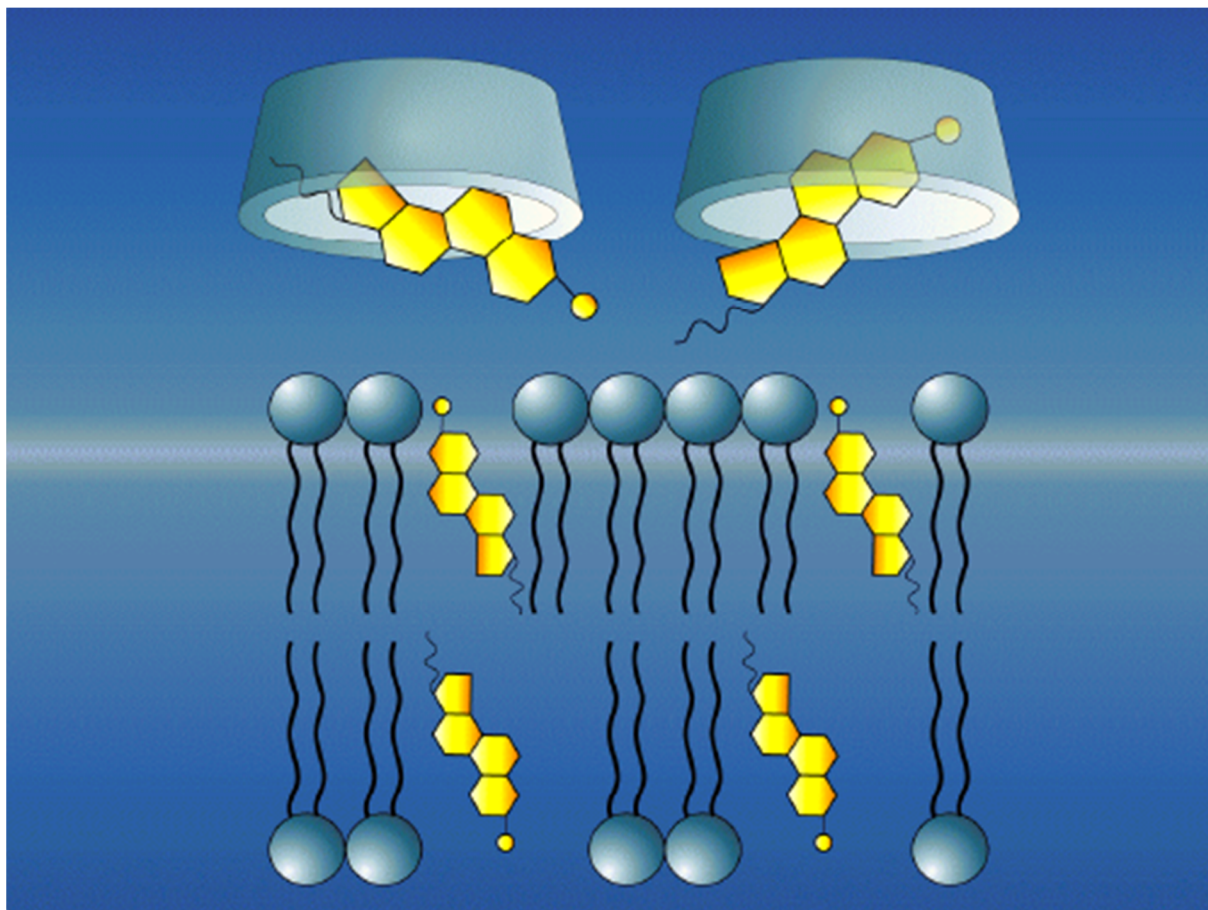


Figure 15 : Extraction de cholestérol de la membrane

Ce processus est différent de celui observé suite au traitement par un détergent. Le détergent s'incorpore lui-même dans la bicouche lipidique pour arracher ses constituants qui seront solubilisés sous forme de micelle sans aucune extraction sélective. Les CDs quant à elles arrachent et forment un réservoir des composants lipidiques au niveau de la couche aqueuse, par un

phénomène de complexation réversible sans aucune incorporation préalable dans la membrane [45]. Les études avec des érythrocytes isolés, qui n'ont pas de noyau, de mitochondrie, de réticulum endoplasmique ou d'autres organites, peuvent constituer une mesure simple et fiable pour classer les CD en fonction de leur cytotoxicité car l'interaction des CD avec des membranes plasmiques doit être l'étape initiale du dommage cellulaire.

Les CD sont connus pour induire des changements de forme de l'invagination de la membrane sur les érythrocytes humains et, à des concentrations plus élevées, induire la lyse cellulaire. L'activité hémolytique des CD parents est signalée dans l'ordre β -CD > α -CD > γ -CD > δ -CD. Ces différences sont attribuées aux taux de solubilisation différentielle des composants de la membrane par chaque CD. La chaîne acylique du phospholipide s'intègre étroitement dans la cavité hydrophobe du plus petit α -CD et plus légèrement dans l'espace intérieur plus large des CD α et γ , alors que la chaîne latérale du cholestérol est de préférence incluse dans la cavité β -CD. Sur les trois CD parents testés, γ -CD a la moindre sélectivité lipidique... [46]

IV.3 PHARMACOCINETIQUE :

Le métabolisme de α -CD et β -CD a été comparé à celui de l'amidon de pomme de terre en travaillant sur des produits marqués au C^{14} , administrés à des rats.

Le maximum de $^{14}CO_2$ expiré apparaît après 1h dans le cas de l'amidon et après 9h pour les cyclodextrines. Quoiqu'il en soit, après 24h les quantités totales métabolisées sont à peu près les mêmes. Ce retard dans le métabolisme des cyclodextrines peut s'expliquer par le fait qu'elles sont hydrolysées moins rapidement par les α -glucanohydrases que les dextrines linéaires et que, bien évidemment, elles sont totalement résistantes aux enzymes qui attaquent les groupes terminaux. Enfin au cours de cette même expérience, il a été montré que la distribution de la radioactivité résiduelle dans l'organisme des animaux était la même pour les cyclodextrines que pour l'amidon.

La DL 50, déterminée chez la souris et le rat, mâles et femelles, donne des valeurs tellement élevées (12.5g /kg) qu'elle correspond sensiblement à des doses impossibles à administrer. [47]

IV.3.1 Voie orale :

En général les cyclodextrines sont considérées comme relativement peu toxiques en administration par voie orale. Lors de l'administration orale, seules des quantités insignifiantes de CD intactes sont absorbées par le tractus gastro-intestinal en raison de leur nature volumineuse et hydrophile, Toute absorption se fait par diffusion passive [34]. L' α et la β -cyclodextrine naturels, à la différence de la γ -cyclodextrine ne peuvent pas être hydrolysés par amylases salivaires et pancréatiques humaines. Cependant elles peuvent

être fermentés par la flore microbienne intestinale. [48]

Les cyclodextrines administrées par voie orale à des doses élevées (> 1000 mg / kg / jour) peuvent provoquer une diarrhée réversible et un élargissement caecal chez les animaux, et donc aussi chez l'homme dans une certaine mesure, Il n'existe pas de données sur les enfants de moins de deux ans. Ces effets représentent des réponses physiologiquement adaptées à une charge importante de glucides faiblement digestibles et d'autres nutriments osmotiquement actifs dont la pertinence pour l'homme est minimale.

Toutes les cyclodextrines parentales sont acceptées comme additifs alimentaires et "généralement reconnues comme sûres" (GRAS). En tant que supplément diététique, la dose orale quotidienne totale d' α -CD peut atteindre 6 000 mg / jour pour le β -CD 500 mg / jour et pour le γ -CD 10 000 mg / jour et pour le HP- β -CD sous forme de produit pharmaceutique oral 8 000 mg / Jour.

La disponibilité orale de cyclodextrines est très faible. Les interactions indésirables avec les vitamines ou d'autres nutriments ne sont pas à prévoir avec les cyclodextrines parent. [5*]

Les études ont montré que les CD administrés par voie orale d'intérêt pharmaceutique sont relativement bien tolérés in vivo donc pratiquement non toxiques en raison de leur manque d'absorption du tractus gastro-intestinal. [47]

IV.3.2 Voie parentérale :

Les dextrines linéaires et d'autres polymères solubles dans l'eau sont couramment utilisés dans les solutions parentérales. Les paramètres pharmacocinétiques les plus importants pour ces macromolécules sont la clairance urinaire et l'absorption hépatique.

Après administration parentérale, les cyclodextrines suivent un modèle ouvert de pharmacocinétique à deux compartiments avec une courte phase de distribution et une phase d'élimination beaucoup plus long. [49]

Les cyclodextrines natives administrées par voie veineuse disparaissent rapidement de la circulation sanguine et sont excrétées principalement par le rein. Chez le rat, l'administration intraveineuse de gamma cyclodextrine marquée conduit à une élimination rapide de la circulation sanguine ($t_{1/2} = 15-20$ minutes). En 24 heures, 90% du gamma cyclodextrine administrée est éliminée par voie urinaire.

Le volume de distribution de la bêta-cyclodextrine chez le rat, le lapin, le chien ou l'Homme correspond au volume de liquide extracellulaire de chaque espèce ce qui laisse suggérer l'absence de compartiments profonds de stockage. [35]

En outre, HP- β -CD, SBE- β -CD, γ -CD et HP- γ -CD peuvent être trouvés dans les formulations parentérales commercialisés. Par contre α -CD, β -CD et CD- β -méthylé peuvent entraîner une toxicité rénale, et donc, ne sont pas utilisés dans des formulations parentérales (irritation à l'injection pour les trois et très forte néphrotoxicité pour α et β). Bien que le CD puisse être trouvé dans des formulations parentérales, ses concentrations sont très faibles. [49]



Partie2 : Applications

CHAPITRE V :

APPLICATIONS PHARMACEUTIQUE :

V.1 INTRODUCTION :

Les cyclodextrines possèdent la particularité de pouvoir complexer de nombreuses molécules organiques en milieu aqueux, ce qui leur confère un grand intérêt tant de point de vue industriel qu'à l'échelle du laboratoire, et ce dans bon nombre de domaine. La première application qui vient à l'esprit est sans nul doute la formulation de principes actifs dans le domaine pharmaceutique, cette industrie étant une des plus grandes consommatrices de cyclodextrines.

Plusieurs types de médicaments peuvent contenir des cyclodextrines. Ils sont utilisés par exemple dans les comprimés, les solutions aqueuses parentérales, les pulvérisations nasales et les solutions de gouttes oculaires. Comme exemple d'utilisation de cyclodextrines dans des médicaments sur le marché européen on cite : la β -CD dans les comprimés de cétirizine et les suppositoires de cisapride, la γ -CD dans la solution de minoxidil. Et pour l'utilisation de dérivés de β cyclodextrine, il y a le SBE- β -CD (Sulfobutylether- β -Cyclodextrin) dans l'antimycosique intraveineux, le voriconazole, HP- β -CD (hydroxylpropyl- β -cyclodextrin) dans l'itraconazole antifongique, les solutions intraveineuses et orales, et le RAMEB β -CD (randommethyl- β -cyclodextrin) dans le spray nasal pour le traitement de remplacement hormonale par le 17 β -estradiol [5*] : AERODIOL, solution pour pulvérisation nasale, développé par le groupe pharmaceutique français Servier [50].

Dans cette forme, la 17- β -œstradiol a été complexé avec RAMEB, qui peut augmenter la solubilité des stéroïdes d'environ 1000 fois, une fois en contact avec la muqueuse nasale, le complexe œstradiol / RAMEB se dissocie facilement, l'œstradiol est absorbé alors que le composant de cyclodextrine est avalé puis éliminé dans les selles [50]. Et CLOROCIL préparation pour les yeux contenant un antibiotique (chloramphénicol) développé par Oflader en Portugal [51].

Tableau V : Exemples de médicaments commercialisés contenant des cyclodextrines [30,37]

Nom commercial	cyclodextrines	PA	Voie d'administration/ forme galénique
Abilify®	SBE- β -CD	Aripiprazole	Solution injectable
Propulsid®	HP- β -CD	Cisapride	Rectal
Dexocort®		Hydrocortizone	Buccal
Sporanox®		Itraconazole	Oral, intraveineux
Indocid®		Indométacine	Goutte pour les yeux
Mitozytrex®		Mitomycin	Intraveineux
Voltarène®	HP- γ -CD	Diclofénac Na	Goutte pour les yeux
Alairgix®	β -CD	Cetirizine	Comprimé à sucer
Brexin®		Piroxicam	Comprimé et comprimé effervescent
Calprimum®		Carbonate de calcium	Comprimé à croquer
Cycladol®		Piroxicam	Comprimé et comprimé effervescent
Edex®	α -CD	Alprostadil	Solution pour injection intraveineuse
Caverjectdual®			
Alopexy®	γ -CD	Minoxidil	Solution pour application cutanée

Dans l'industrie pharmaceutique, les cyclodextrines ont été principalement employées en tant qu'agents complexant pour augmenter la solubilité aqueuse des drogues médiocrement solubles dans l'eau, et augmenter leur biodisponibilité biologique et leur stabilité. En outre, les cyclodextrines peuvent être employées pour réduire ou empêcher l'irritation gastro-intestinal et oculaire, empêcher des interactions de drogue-drogue ou de drogue-additif, convertir les huiles et les médicaments liquides en poudres microcristallines ou amorphes, éliminer les odeurs désagréables ou les goûts [6*], c'est le cas par exemple de l'eszopiclone, ce PA utilisé pour traiter les insomnies possède un mauvais goût amer qui reste dans la bouche. L'inclusion de la molécule dans la cavité de CD permet de la masquer aux papilles gustatives et ainsi d'atténuer son amertume. [52]

En effet, ces molécules cages peuvent se montrer d'une grande efficacité en augmentant l'activité de certains médicaments. Selon le système de classification biopharmaceutique (BCS) ; qui est un cadre scientifique pour classer des substances de drogue, basées sur leur solubilité aqueuse et perméabilité intestinale [53]. L'absorption d'une molécule active est régie par deux principaux facteurs: Les caractéristiques de solubilités et de dissolution de la molécule dans les fluides digestifs, et sa capacité à traverser les membranes intestinales. Etant donné qu'un Pa doit au préalable se dissoudre dans le tractus gastro-intestinal avant d'être absorbé et que les molécules apolaires présentent de faibles solubilités dans l'eau, celles-ci ont souvent une biodisponibilité non suffisante pour obtenir l'action thérapeutique souhaitée. Le devenir in vivo de ces molécules dépend non seulement de la molécule elle-même mais aussi du système galénique qui doit la libérer de façon optimale pour obtenir l'effet thérapeutique recherché. Le développement de systèmes d'administration par voie orale, permettant de formuler ces molécules apolaires pour une utilisation en thérapeutique, représente donc un grand défi pour l'industrie pharmaceutique. [21]

V.2 APPLICATION POUR L'AMELIORATION DE LA SOLUBILITE :

Les méthodes classiques d'amélioration de la solubilité des médicaments faisaient appel à l'emploi de co-solvants organiques (éthanol, propylène glycol), et de surfactant non-ioniques (twin 80, cremophor), malheureusement ces produits induisent des irritations local lors de l'administration par voie intraveineuses et de plus ils peuvent être toxiques, Une nouvelle approche par l'utilisation d'émulsions et de liposomes s'est révélée concluante, mais les problèmes techniques liées à la préparation de ces microparticules à grand échelle ont mis un frein. Pour surmonter ces obstacles, les recherches se sont tournées alors vers les cyclodextrines [54]. La base de la popularité de ces molécules, de point de vue pharmaceutique est leur capacité à interagir avec des médicaments peu solubles dans l'eau, formant des complexes d'inclusion, ce qui entraîne une augmentation de leur solubilité apparente en eau.

V.2.1: Complexes d'inclusion

V.2.1.1 Généralités sur la complexation :

Le nombre croissant de publications et de brevets traitants des composés d'inclusion montre que l'intérêt général pour leurs propriétés physiques et chimiques a considérablement augmenté au cours des années. Cela s'explique, d'une part, par le fait que l'étude des composés d'inclusion dans la recherche fondamentale fournit des informations sur les forces intermoléculaires non covalentes et qu'elles servent également de modèles pour étudier les problèmes topochimiques et le mode d'action des enzymes. D'autre part, les composés d'inclusion sont également utilisés dans les laboratoires, l'industrie et la maison comme échangeurs d'ions, comme catalyseurs dans les réactions chimiques, ou pour la microencapsulation de substances sensibles, actives et aromatiques. [55]

Un composé d'inclusion est une forme unique de complexe chimique dans lequel une molécule est enfermée / incluse dans une autre molécule ou agrégation de molécules. Les composés d'inclusion ont été d'abord observés par Mylius en 1886 comme des complexations inhabituelles entre l'hydroquinone et plusieurs composés volatils. Il a proposé que les deux composants interagissent sans liaison chimique ordinaire et suggère qu'une molécule enferme l'autre. Ces observations ont été confirmées de nombreuses années plus tard par l'analyse de rayons X, il a été déterminé qu'une molécule de gaz ou de liquide formait un composé d'inclusion insoluble avec trois molécules d'hydroquinone, le composant hôte, qui formait une structure semblable à une cage autour de la molécule invitée. La présence du composant invité dans les complexes d'inclusion de ce type ne peut pas être détectée par odeur, cependant, lorsque le composé d'inclusion a été chauffé ou dissous dans l'eau, la molécule invitée a été libérée. Les composés d'inclusion monomoléculaire les plus étudiés sont ceux formés par les cyclodextrines. [56]

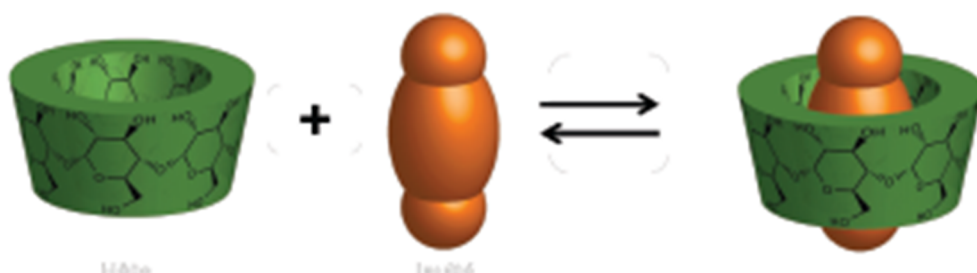


Figure 16 : schéma général de la formation d'un complexe d'inclusion entre une molécule hôte de CD et une molécule invitée

La complexation d'une molécule peut influencer sur ces propriétés. Tout d'abord au niveau de sa solubilité, la formation d'un complexe permet de solubiliser certaines molécules en milieu aqueux. Pour des molécules instables, la complexation de la molécule invitée permet de la protéger et la stabiliser. Mais on peut observer aussi le phénomène inverse, ou la cyclodextrine se comporte comme une enzyme, et va accélérer divers réactions avec la molécule complexée. Les changements de propriétés de la molécule inversée vont avoir comme conséquences de modifier le comportement de celle-ci lors de différents études analytiques : maximum d'absorption en spectre UV, mobilité en chromatographie, déplacement chimique en RMN, etc...ces différences de comportement permettront de mettre en évidence ces complexes, et de les étudier. L'invité initialement hydrophobe (libre sans complexation) devient hydrophile (sous la forme complexée), donc sa mobilité chromatographique est également modifié, ces changements résultent de la modification de l'environnement de la molécule incluse, qui passe d'un environnement polaire (eau, DMSO, DMF...) à un environnement hydrophobe (intérieur de la cavité).
[54]

La formation des complexes d'inclusion peut se produire aussi bien en solution qu'à l'état solide. Un complexe d'inclusion est la résultante d'une multitude d'interactions mettant en jeu la CD, l'invité et le solvant visant à acquérir l'état thermodynamique le plus stable **[4]**. Les structures du composé d'inclusion de cyclodextrine en solution et dans le cristal diffèrent considérablement. En solution, la molécule invitée occupe la cavité dans l'hôte cyclodextrine et l'ensemble du complexe est entouré et solvato par des molécules d'eau. Dans le cristal, cependant, l'invité peut être enfermé dans un espace vide

d'un réseau et pas nécessairement par des molécules individuelles de cyclodextrines. Cet agencement peut entraîner la formation de composés d'inclusion Non-stœchiométrique. Des exceptions à ce comportement sont certains dérivés de cyclodextrine qui ne forment pas de composés d'inclusion structurés par des lattes, par exemple des résines de cyclodextrinepiclorhydrine. [56]

V.2 .1.2 Formation du complexe d'inclusion :

Dans le domaine pharmaceutique, les CD ont été reconnu comme éléments puissants pour surmonter les propriétés indésirables des molécules de médicaments par la formation de complexes d'inclusion, dans lequel chaque molécule invitée est entourée par l'environnement hydrophobe de la cavité de CD, ceci peut conduire à la modification des propriétés physico-chimique des molécules invitées. [57]

Comme on a déjà cité, Les complexes peuvent être formés en solution ou à l'état cristallin et l'eau est généralement le solvant choisi. La complexation d'inclusion peut être réalisée dans un système co-solvant et en présence de tout solvant non aqueux. La formation de composés complexes d'inclusion par cyclodextrines est historiquement réalisée dans l'eau. Cependant, la formation de composés d'inclusion dans le diméthylformamide est également décrite. Il est également possible de former des composés d'inclusion à l'état cristallin. Ainsi, la stabilité et la stoechiométrie des complexes d'inclusion formés dépendent de la structure du composé invité, du type de CD, et du solvant et des additifs appliqués. [14]

Dans les solutés, les cyclodextrines peuvent former des complexes d'inclusion avec beaucoup de drogues en prenant une molécule, ou plus fréquemment une certaine partie lipophile de molécule, dans la cavité centrale. Aucune liaison covalente n'est formée ou est cassée pendant la formation du complexe, les molécules de drogue dans le complexe sont dans l'équilibre rapide avec les molécules libre dans la solution. Le critère essentiel, est simplement que la molécule « invitée », soit de taille et de formes appropriées (c'est-à-dire assurer le meilleur remplissage possible de l'espace) (Figure 17) pour s'intégrer dans une cavité au sein d'une structure solide formée par des molécules « hôte » la stéréochimie et, éventuellement, la polarité de la molécule hôte et l'invitée déterminent si l'inclusion peut se produire.

La principale contribution de liaison entre CD et ses partenaires est l'ajustement géométrique, de sorte que la complexation se produit de manière stéréospécifique. Les exigences spatiales pour la formation d'un composé d'inclusion CD imitent en partie le mécanisme de verrouillage et de déverrouillage de la catalyse enzymatique qui se produit si le substrat ou la molécule invité est orienté correctement par rapport aux centres actifs de l'hôte. Il est également possible d'utiliser le cycle CD pour inclure ou maintenir une molécule partiellement, bloquant certains sites réactifs sur l'hôte mais en exposant d'autres. [58]

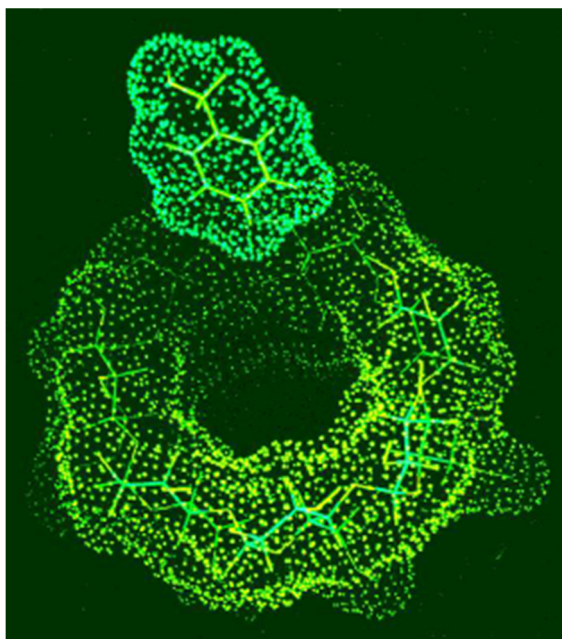


Figure 17 : Insertion d'une molécule dans la cavité hydrophobe d'une CD

La formation d'un complexe d'inclusion entre une CD hôte et une molécule invitée est à l'origine des nombreuses applications des CD. En effet les propriétés physicochimique et biologique de la molécule invitée sont fortement influencée par son inclusion dans la cavité des CD, la force motrice conduisant à la formation de ce complexe est liée à l'interaction hydrophobe entre l'intérieur et les parties hydrophobes des molécules à inclure. La stabilité du complexe dépend de nombreux facteurs, en particulier l'adéquation entre la taille et la forme des deux partenaires. Parmi les changements de propriétés, nous pouvons citer l'augmentation de la solubilité en milieu aqueux, la stabilisation des molécules sensibles à la lumière et à l'oxygène, la modification de la réactivité chimique des molécules et l'augmentation de la biodisponibilité de la molécule invitée. C'est pourquoi, les CD ont trouvé des applications dans de nombreux secteurs industriels, notamment dans les industries alimentaires, cosmétiques et pharmaceutiques [20].

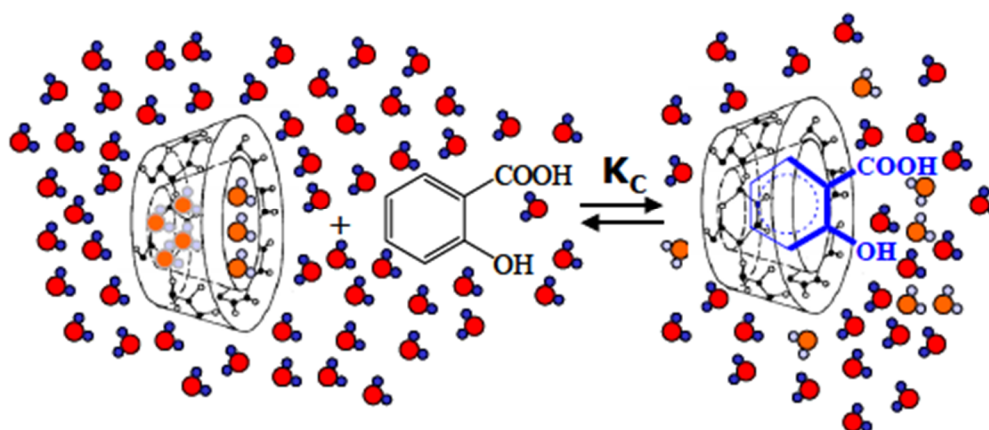


Figure 18 : Exemple de complexation de beta CD
avec l'acide salicylique dans un milieu aqueux

En solution, la cavité de CD est occupée par des molécules d'eau (Figure 18). Cela crée un état énergétique défavorable du fait des interactions polaire-apolaire. Les molécules d'eau sont donc facilement remplacées par des molécules moins polaires. De plus, l'invité hydrophobe dissout au préalable dans l'eau a une préférence la cavité des CDs. La formation d'un complexe d'inclusion CD/invité peut être décrite en 5 étapes :

1. Les molécules d'eau sont libérées de la cavité de la CD suite au rapprochement de l'invité de la CD. En conséquence, le degré de liberté des molécules d'eau expulsées augmente du fait de la diminution des interactions et du nombre de liaisons hydrogène avec la cavité.
2. L'invité hydrophobe se débarrasse de la couche d'hydratation qui l'enveloppe.

3. L'invité pénètre et occupe la cavité de CD formant ainsi un complexe d'inclusion stabilisé par des interactions de Van der Waals, interactions hydrophobes et/ou par des liaisons hydrogène.
4. Les molécules d'eau libres se réarrangent et forment des liaisons hydrogène entre elles.
5. La structure de l'eau est restaurée autour de l'invité non complexé. [4]

Les forces motrices de la formation du complexe incluent la libération de molécules d'eau riches en enthalpies de la cavité, les interactions électrostatiques, les interactions de van der Waals, les interactions hydrophobes, la liaison hydrogène, la libération de la contrainte conformationnelle et les interactions charge-transfert. Les propriétés physico-chimiques des molécules de médicament libres sont différentes de celles liées aux molécules de cyclodextrines. De même, les propriétés physico-chimiques des molécules de cyclodextrines libre sont différentes de celles du complexe. En théorie, toute méthodologie qui peut être utilisée pour observer ces changements dans les propriétés physico-chimiques additives peut être utilisée pour déterminer la stoechiométrie des complexes formés et les valeurs numériques de leurs constantes de stabilité. Les changements dans la solubilité, les changements de la réactivité chimique, les changements dans l'absorption UV / VIS, les changements de fluorescence, les changements chimiques RMN, les changements dans la rétention de médicament (par exemple en chromatographie liquide), les changements de valeurs de pKa, les mesures potentiométriques, Effets sur la perméabilité du médicament à travers des membranes artificielles. Par exemple, les mesures des changements de conductivité, les déterminations de la dépression du point de congélation, les mesures de la viscosité et les

titrages calorimétriques, peuvent être appliqués pour étudier la complexation. Cependant, seules quelques-unes de ces méthodes peuvent être appliquées pour obtenir des informations structurales sur les complexes de médicament / cyclodextrine. [6*]

Des complexes de stoechiométries diverses peuvent être formés (Figure 19). On parle de complexe 1:1 lorsqu'une molécule invitée interagit avec une molécule de cyclodextrine. Un complexe 1:2 voire 1:3 est formé si la molécule invitée est de grande taille et si plusieurs molécules de cyclodextrines peuvent interagir avec elle. Par contre, un rapport 2:1 est obtenu dans le cas où la cavité de la cyclodextrine est suffisamment spacieuse pour accueillir deux molécules. La taille de la cavité et de la molécule invitée jouent donc un rôle important dans le processus de complexation. [59]

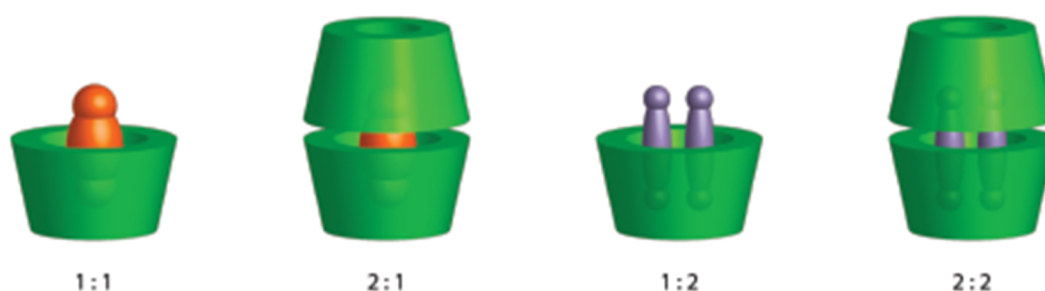


Figure 19: Représentation des différentes stéréochimies des complexes d'inclusion

Plus fréquemment, il s'agit de complexe d'inclusion de type 1 :1, aucun lien covalent n'est formé ou rompu durant la complexation. La principale force provoquant la formation des complexes est la stabilisation énergétique du système par le remplacement dans la cavité, des molécules d'eau à haute enthalpie par des molécules hydrophobes qui créent des associations apolaires-apolaires. [59]

L'équilibre formé entre les constituants du complexe en solution (dissociés et associés) est caractérisé par une constante d'association K_a , la détermination de cette constante a fait l'objet de nombreuses publications dans la littérature, car elle donne une idée sur la stabilité du complexe. Dans le cas d'une CD et une molécule invitée A, la constante d'équilibre est régit par la relation suivante :

$$CD + A \rightleftharpoons CD.A$$

$$K_{a (1 : 1)} = \frac{[CD.A]}{[CD][A]}$$

V.2.1.3 Étude de complexes d'inclusion

V.2.1.3.1. Diagramme de solubilité :

L'étude du complexe d'inclusion en solution se fait principalement par la méthode de solubilisation, dites aussi, méthode de Higuchi et Connor.

Des diagrammes de solubilité ou isothermes de solubilité sont réalisés en mesurant la concentration maximale que le composé peut atteindre dans une solution aqueuse de CD. La molécule invitée est placée en excès en présence de solutions aqueuse de cyclodextrines de concentrations croissantes, à une température donnée. Après un temps d'agitation nécessaire pour atteindre la complexation (de plusieurs heures à plusieurs jours), la quantité totale du composé solubilisée est mesurée. Un diagramme de solubilité est donc réalisé en représentant sur un graphique de solubilité apparente du composé en fonction de la concentration totale de CD. [4,39]

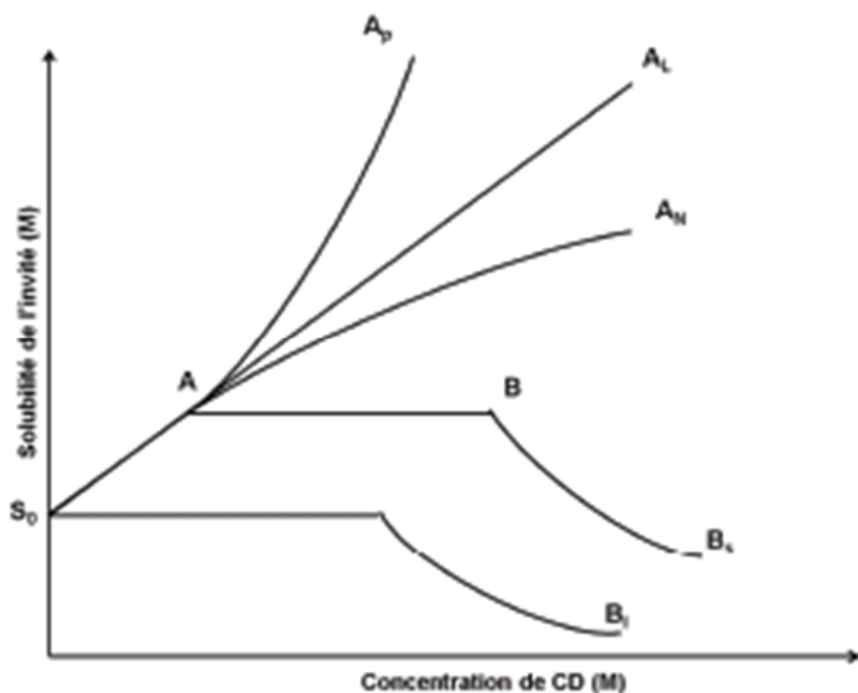


Figure 20 : Types de diagrammes de solubilité selon la classification de Higuchi et Connors

Higuchi et Connors ont classés les différents types de diagrammes caractérisant les interactions substrat-ligand, auxquelles peuvent être assimilées les interactions cyclodextrine-molécules invitée (Figure 20), soit comme type A (un complexe soluble est formé) soit type B (complexe avec une solubilité définie est formé), comme le montre la figure 20. Le type A peut être classé dans les sous-types AL, AP et AN, où la solubilité invitée du premier type augmente linéairement avec la concentration en cyclodextrine tandis que les types second et troisième s'écartent positivement et Négativement, respectivement, de la ligne droite. La formation complexe avec une stoechiométrie 1: 1 donne le diagramme de type AL, alors que la formation du complexe d'ordre supérieur dans laquelle plus d'une cyclodextrine est impliquée

dans la complexation (1 : 2, 1 : 3,...) donne le type AP. Le mécanisme d'interaction pour le type AN est compliqué, en raison d'une contribution significative de l'interaction soluté-solvant à la complexation [60],

La chute de solubilité par rapport au profil linéaire peut être liée à des modifications de solubilité du complexe, de la constante diélectrique du milieu ou à l'association de molécules de cyclodextrines entre elles. [39]

Dans le cas du type BS, la partie ascendante initiale du changement de solubilité est suivie d'une région de plateau (au fur et à mesure que le complexe précipite, le principe actif non encore dissous se solubilise sous forme libre), et ensuite d'une diminution de la solubilité à des concentrations supérieures de cyclodextrine, accompagnant une précipitation microcristalline du complexe (tout l'excès de PA est dissous et cette fraction libre dissoute est progressivement complexée et précipitée). Le diagramme du type BI est indicatif de la formation de complexes insolubles dans l'eau, le complexe est tellement insoluble que l'augmentation initiale de solubilité ne peut être détectée. [39,60]

V.2.1.3. 2 Préparation de complexe d'inclusion :

De nombreux procédés sont décrits pour la préparation de complexes d'inclusion, tels que la co-évaporation, la co-précipitation, la pulvérisation, la lyophilisation, le malaxage, le chauffage étanche et la technologie de fluide supercritique [61]. Ou encore la méthode d'inclusion par co-mélange (avec ses variantes : en suspension, par pétrissage ou en méthode humide), l'inclusion à sec, l'inclusion par neutralisation ou par microondes et la méthode de mélange physique [4,62]. Il y a aussi une technologie dans laquelle les deux substances sont co-broyées dans un moulin à haute énergie saturé par la vapeur. [63]

La méthode de préparation doit être choisie selon les applications envisagées car elle influence sur les caractéristiques physicochimiques et la dissolution du complexe. La préparation peut s'effectuer en milieu liquide ou solide en allant de simples méthodes de laboratoires jusqu'à l'échelle industrielle. Elle consiste généralement à dissoudre la CD en présence de l'invité puis laisser l'équilibre s'établir, le complexe sera par la suite récupéré sous forme solide. [4]

Quelques une de ces méthodes seront détaillées dans le paragraphe qui suit :

V.3.2.1 L'inclusion par co-évaporation :

Cette méthode implique la dissolution de la molécule invitée et des CD séparément dans deux solvants mutuellement miscibles, puis le mélange des deux solutions pour obtenir une dispersion moléculaire de l'invité et de l'agent complexant, et finalement l'évaporation du solvant sous vide pour obtenir un composé d'inclusion en poudre solide. Cette méthode est assez simple et économique à la fois en laboratoire et en production à grande échelle et elle est considérée comme alternative à la technique de séchage par pulvérisation. [62]

V.3.2.2 L'inclusion par co-précipitation :

Ou encore, méthode d'inclusion par cristallisation de la solution, elle consiste à agiter à température entre 40 et 60°C° une solution ou suspension de CD à laquelle l'invité (dissout dans l'eau ou dans un autre solvant) sera ajouté. Un chauffage peut s'installer si l'invité le tolère, ensuite le refroidissement lent permet la co-précipitation du complexe formé, le précipité par la suite est

collecté par décantation, centrifugation ou filtration, puis lavé afin d'éliminer l'excès de molécules invités non encapsulés. Les principaux inconvénients de cette technique sont liés surtout au lavage, la large quantité d'eau utilisée (vu la faible solubilité de la β -CD par exemple), le coût élevé des plusieurs étapes de préparation, ainsi que le faible rendement. Un additif (solvant organique, sel, polymère hydrosoluble) peut être ajouté au milieu de préparation pour optimiser le rendement de préparation. [4]

Le mécanisme inverse, qui est la destruction du complexe peut se faire par méthode thermique, par hydrolyse enzymatique, en modifiant le pH ou en utilisant des solvants apolaire que pour la cavité de CD. La décomplexation a alors lieu par transfert de la molécule invité dans la phase organique, ce qui régénère de fait la cyclodextrine. Une précipitation du complexe ou de la molécule de CD peut également dépendre de la nature et de la concentration du solvant organique ajouté, cela peut permettre de séparer physiquement les constituants du mélange ou de recycler la CD pour des usages ultérieurs. [24]

V.3.3 Caractérisation de complexe d'inclusion:

Il existe plusieurs techniques d'étude des complexes d'inclusion des cyclodextrines, qui permettent de mettre en évidence leur formation, et de déterminer leur stœchiométrie et leur stabilité. Et puis évaluer la constante d'association qui reflète la force d'interaction entre les deux composants moléculaires du complexe (molécules invité et molécule cage). En théorie, toute méthode qui permettrait de mettre en évidence des changements au niveau par exemple, de la solubilité, la rétention en chromatographie liquide, l'absorbance dans l'UV-visible, de la fluorescence ou des déplacements chimiques en résonances magnétique nucléaire, peut être employée pour l'étude des complexes.

Les techniques spectroscopiques consistent à suivre l'intensité d'absorbance ou de fluorescence de la molécule complexée. Le passage d'une molécule de la phase aqueuse vers la cavité de la cyclodextrine modifie la polarité de son microenvironnement. Ceci provoque une augmentation ou une atténuation de son intensité d'absorption ou d'émission, cela peut permettre de suivre l'avancement de la complexation, et de déterminer la constante de stabilité du complexe. [24]

Les techniques couramment utilisés sont : la spectroscopie d'absorbance (UV-visible), la spectroscopie d'émission moléculaire (SEM), la résonance magnétique nucléaire (RMN), la titration microcalorimétrique, l'électrophorèse capillaire, le suivi de la tension superficielle [54,24], la diffraction de rayons X (XRD), la calorimétrie différentielle (DSC), la thermogravimétrie (TG).

Nous avons fait une étude exhaustive sur les publications de la période entre 2010 à 2016, se focalisant sur les techniques de caractérisation des complexes d'inclusion de cyclodextrines, cette analyse bibliographique nous a permis de mettre en évidence les différents techniques qui ont été largement utilisés.

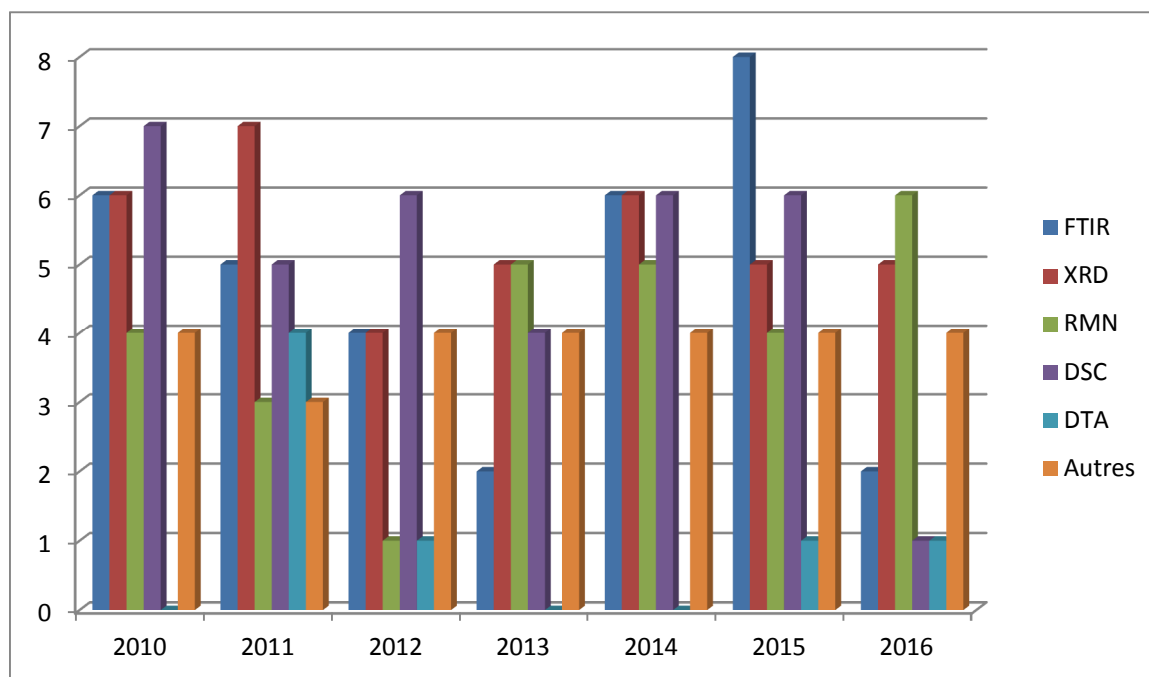


Figure 21. : Techniques de caractérisation des complexes d'inclusion de cyclodextrines dans les publications entre 2010 et 2016 [61,64-120]

Selon la figure ci-dessus, on constate que les techniques les plus utilisées pendant cette période sont la spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR), la diffraction des rayons X (XRD), la calorimétrie différentielle à balayage (DSC), et la résonance magnétique nucléaire (RMN).

Les deux techniques (XRD) et (DSC) ont été utilisées presque de la même prévalence pendant les 5 ans de 2010 à 2015, comme illustre la figure 22 avant la diminution d'utilisation de la technique (DSC) vers l'année 2016.

Pour la technique de spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR), son utilisation a diminué pendant les 4 premières années d'étude, pour être largement utilisés entre 2013 et 2015, mais comme la (DSC) et la (XRD), elle a connu un déclin vers l'année 2016. Et la (RMN) reste la technique la plus utilisée actuellement, depuis l'année 2012 elle est considérée comme technique de choix pour la caractérisation de complexe d'inclusion de cyclodextrines. (Figure 23,24)

Cette période d'étude (2010-2016) a connue une forte publication sur les cyclodextrines, par rapport à l'année 2017 (résultats non présentés sur la figure), on a remarqué une régression dans ce domaine par ce que les cyclodextrines ont été largement investiguées.

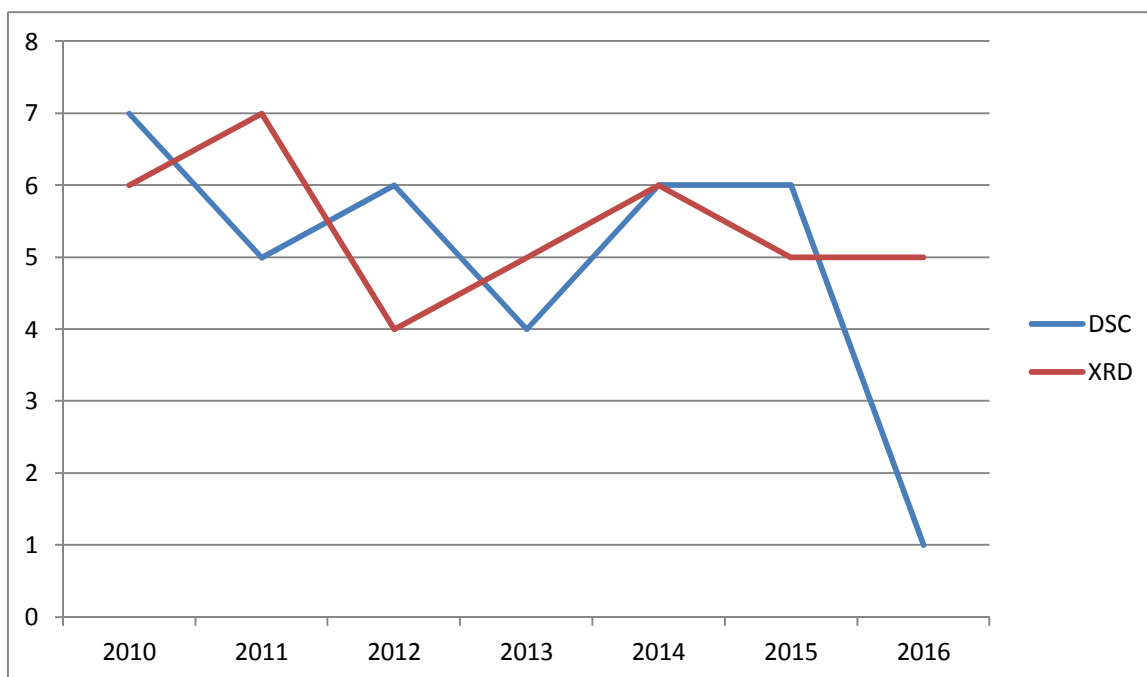


Figure 22 : Utilisation des techniques (DSC) et (XRD) pour la caractérisation de complexes d'inclusion de cyclodextrines dans les publications entre 2010-2016

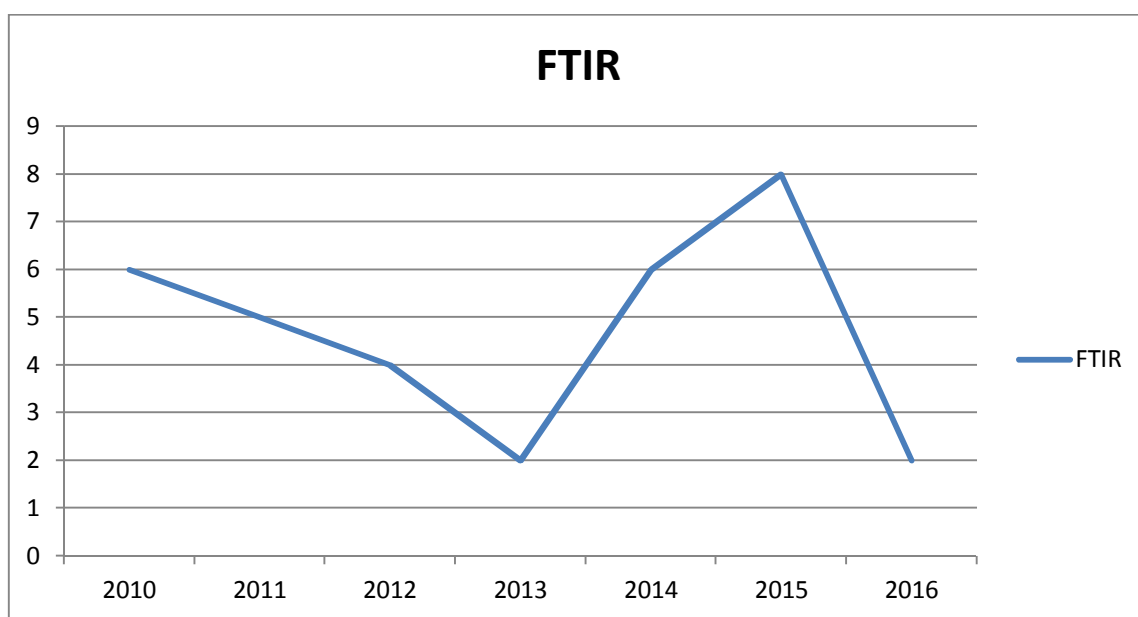


Figure 23 : Utilisation des techniques (FTIR) pour la caractérisation de complexes d'inclusion de cyclodextrines dans les publications entre 2010-2016

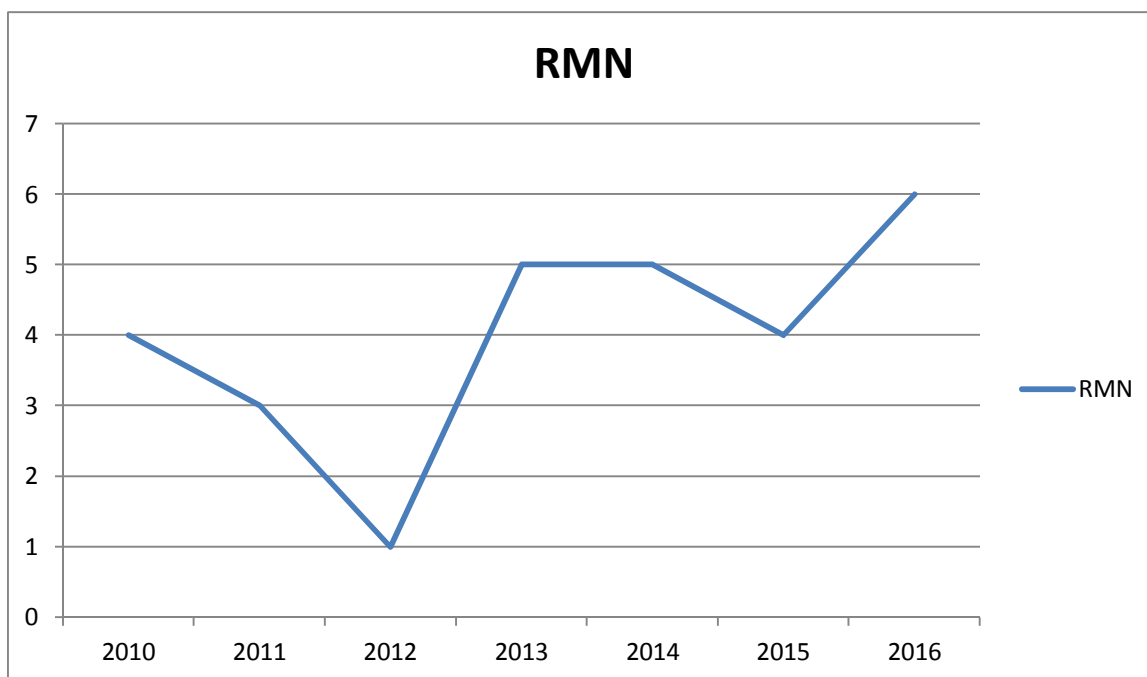


Figure 24 : Utilisation des techniques (FTIR) pour la caractérisation de complexes d'inclusion de cyclodextrines dans les publications entre 2010-2016

Depuis plus d'une dizaine d'années, il se développe dans le domaine de la pharmacie galénique, une nouvelle utilisation des molécules de CD visant à mettre à profit leurs propriétés originales au sein de systèmes dispersés tels que les micro- et nano-particules, les vésicules lipidiques au sens large (liposomes et niosomes), mais aussi les émulsions et les billes. Dans ces systèmes les CD peuvent être utilisés classiquement, sous forme de complexes d'inclusion pour formuler des molécules généralement hydrophobes ou encore de façon plus originale comme excipients constitutif du système dispersé. [21]

Le calcipotriol est un analogue synthétique de la vitamine D, c'est l'un des agents topiques les plus couramment utilisés pour le traitement du psoriasis qui est une maladie inflammatoire à médiation immunitaire avec des manifestations extracutanées, par l'apparition d'épaisses plaques de peau rouges et sèches à différents endroits du corps. [121]

Le calcipotriol est une substance active hydrosoluble et entraîne souvent une irritation de la peau chez les patients. Afin de développer un nouveau système topique de délivrance, ce médicament a été complexé avec une cyclodextrine, captisol (SBE- β -CD), pour améliorer les caractéristiques de solubilité et de dissolution du médicament et aussi réduire les effets secondaires indésirables. Le captisol était préféré puisque les CD anioniques pouvaient offrir une meilleure amélioration de la solubilité pour des médicaments non chargés d'eau très insolubles, tels que le calcipotriol, par rapport aux CD non chargés. [122]

Le complexe d'inclusion et le médicament pur ont été formulés séparément dans une base d'émulgel. Les émulgels sont des combinaisons de gels et d'émulsions [123], ce sont des formes posologiques semi-solides appliquées par voie topique avec une phase huileuse à un faible pourcentage dans un véhicule de type gel, ils présentent des caractéristiques similaires à celles de la structure des lipoprotéines de la peau et sont plus faciles à étaler sur de larges surfaces, par exemple avec des lésions psoriasiques, par rapport aux crèmes. [91]

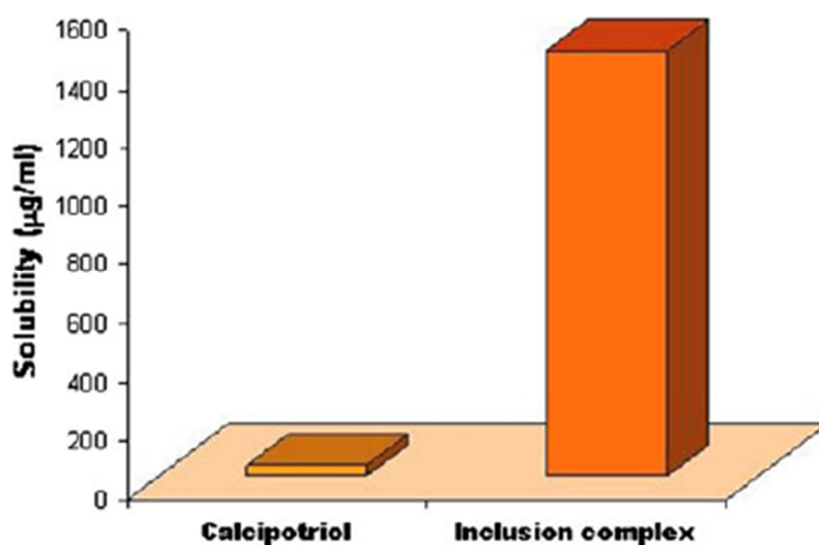


Figure 25 : Solubilité aqueuse de calcipotriol et son complexe d'inclusion [91]

Les résultats de solubilité aqueuse de calcipotriol et du complexe d'inclusion illustré dans la figure 25 ont donné 41.29 µg/ml et 1453.12 µg/ml respectivement. Ces résultats ont montré une amélioration spectaculaire de la solubilité aqueuse 35,2 fois par complexation avec du captisol. De même pour les profils de libération, il a été observé que la complexation du calcipotriol dans le Captisol augmentait la libération du médicament avec la formulation d'émulgel par rapport à l'émulgel contenant le médicament pur, en fonction de l'amélioration de la solubilité du calcipotriol :

Les profils de libération des formulations d'émulgel contenant du calcipotriol pur (ED), du complexe d'inclusion (EC) et de la crème commerciale de calcipotriol sont présentés à la Figure 26. Alors que la quantité de calcipotriol libérée par le produit commercial après 24 h s'est révélée être de 0,63 microg / cm², les quantités libérées à partir de formulations d'émulgel à la fin de 24 h

étaient respectivement de 1,55 et 1,78 microg / cm² pour ED et EC. En d'autres termes, la quantité libérée de médicament a augmenté dans l'ordre de CE >ED >produit à base de crème commerciale.

Les résultats des études de libération in vitro ont donc révélé que la libération de calcipotriol augmentait significativement avec les formulations d'émulgels par rapport au produit de crème commerciale. [91]

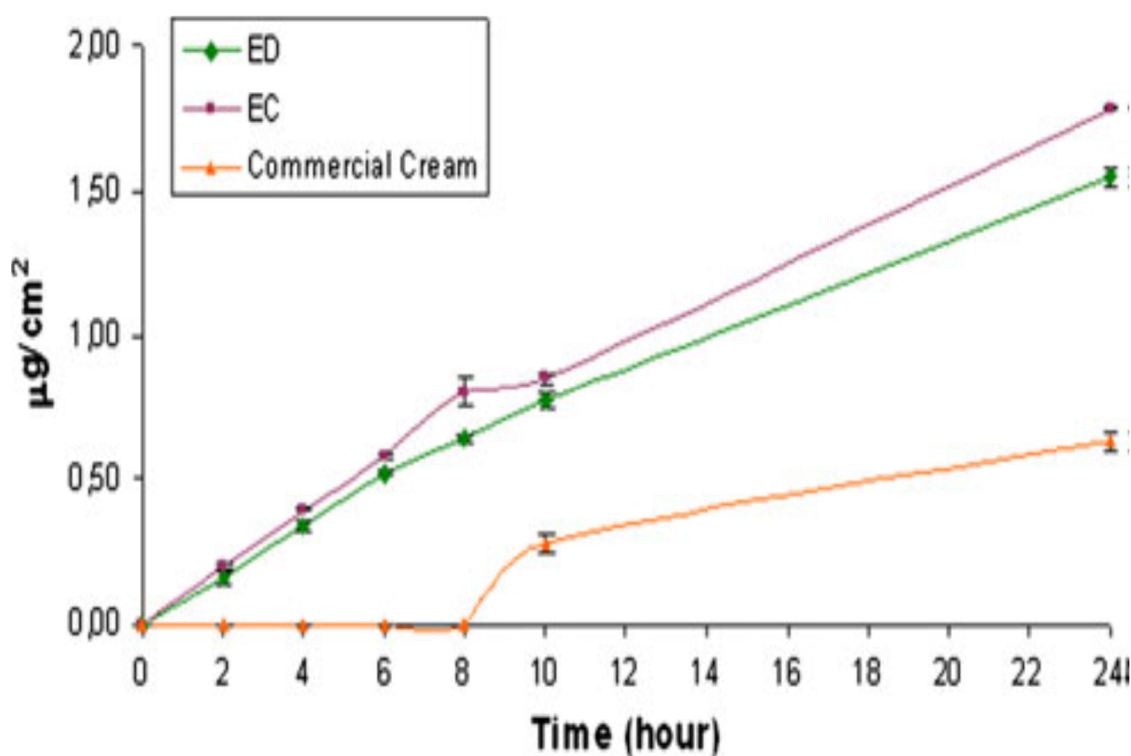


Figure 26 : Profils de libération des formulations d'émulgel contenant du calcipotriol pur (ED), du complexe d'inclusion (EC) et de la crème commerciale de calcipotriol [91]

L'application pharmaceutique la plus courante des cyclodextrines est donc d'améliorer la solubilité du médicament dans les solutions aqueuses, diverses observations historiques permettent plusieurs affirmations sur la solubilisation des composés par les CD, plus la solubilité aqueuse du médicament pur est faible, plus l'augmentation de solubilité relative obtenue par complexation de la cyclodextrine est importante. Il est également possible d'augmenter la complexation et donc l'effet solubilisant des cyclodextrines par addition de polymères ou hydroxyacides aux solutions de cyclodextrine. Il a été montré que des polymères tels que des dérivés de cellulose solubles dans l'eau et d'autres agents rhéologiques peuvent former des complexes avec des cyclodextrines et que ces complexes possèdent des propriétés physico-chimique différentes de celles de molécules individuelle de cyclodextrines. Les polymères hydrosolubles augmentent l'effet solubilisant des cyclodextrines sur divers médicaments hydrophobes en augmentant les constantes de stabilité apparentes des complexes médicament–cyclodextrine, les polymères hydrosolubles sont également capables d'augmenter la solubilité aqueuse des cyclodextrines parents (α -, β - et γ -CD) sans diminuer leurs capacités complexantes, ce qui les rend plus praticables en tant qu'excipients pharmaceutique. De même, l'addition d'hydroxyacides, tels que l'acide citrique, malique ou tartrique, peut améliorer l'effet solubilisant des cyclodextrines par la formation de super complexes ou de sels.. Enfin les formulations pharmaceutiques doivent contenir une quantité aussi petite que possible de cyclodextrines, car l'excès de CD peut réduire, par exemple, la biodisponibilité et l'efficacité de conservation du médicament. La solubilité de ce dernier doit être déterminée dans la formulation finale et dans des conditions de production normales pour déterminer si on utilise trop ou trop peu de cyclodextrine. [18]

Un groupe de chercheurs dirigé par le professeur Elike Lazt, de l'Universitätsklinikum Bonn (centre hospitalier de Bonn en Allemagne) a récemment prouvé que la CD serait un élément efficace dans l'amélioration du traitement de l'athérosclérose en augmentant la solubilité du cholestérol et en facilitant son élimination. Les auteurs de l'étude ont démontré la réduction de la taille des dépôts lipidiques des vaisseaux sanguins de souris traitées à la CD.

L'accumulation de cholestérol et le dépôt de cristaux de cholestérol déclenchent une réponse inflammatoire complexe, les chercheurs ont testé l'efficacité de l'oligosaccharide cyclique 2hydroxypropyl β -cyclodextrine, un composé qui augmente la solubilité du cholestérol dans la prévention et l'inversion de l'athérosclérose, et Ils ont montré que le traitement de l'athérosclérose par CD réduit la taille de la plaque athéroscléreuse et la charge des cristaux de cholestérol, et favorise la régression de la plaque même avec un régime continu riche en cholestérol. Ces résultats permettent d'envisager l'utilisation de la cyclodextrine dans le traitement des maladies cardiovasculaires causées par le cholestérol. [124]

VI.3 Application pour la protection de PA :

La solubilisation et le transport de principes actifs de polarité moyenne constituent des objectifs de grande envergure dans les domaines pharmaceutiques et/ou cosmétique. La protection du principe actif vis-à-vis des agressions chimiques ou biologiques, sa solubilisation dans l'eau ou encore sa libération contrôlée dans le temps sont des enjeux majeurs pour les pharmacologues. Les cyclodextrines (CD) représentent un candidat idéal pour une telle application, puisque ces molécules sont aptes à former des complexes

d'inclusion avec de nombreux principes actifs. La cavité des CD est à caractère hydrophobe mais aussi moyennement polaire, ce qui permet d'inclure non seulement les molécules hydrophobes mais aussi celles avec une polarité moyenne, voire même les hydrosolubles. Ce dernier point est particulièrement intéressant dans le cas où l'inclusion a pour but principal de les protéger vis-à-vis des agressions extérieures. La modification chimique des CD par des groupements lipophiles leur confère aussi la capacité de s'auto-organiser en assemblages supramoléculaires permettant ainsi d'améliorer le taux de molécules transportées, de stabiliser le principe actif et d'améliorer le contact avec les membranes biologiques. [125]

L'administration parentérale d'insuline présente de nombreux inconvénients tels que les infections courantes, les douleurs causées par les injections sous-cutanées et le stress à long terme. Au cours des dernières années, le système d'administration d'insuline par voie orale a été largement étudié. Cependant, la plupart de ces systèmes ont une biodisponibilité très faible en raison de la dégradation enzymatique dans le tractus gastro-intestinal, de la faible stabilité au pH gastrique et de la barrière physique de l'épithélium intestinal. Ainsi, un système idéal d'administration d'insuline par voie orale devrait fournir un environnement stable pour s'assurer que la fraction principale de la protéine thérapeutique sera biologiquement active pendant le traitement des particules et la libération d'insuline. [126]

Les CD et leurs dérivés ont été largement étudiés pour l'administration orale de médicaments peptidiques, les protéines telles que l'insuline sont trop volumineuses pour être entièrement incluses dans les cavités des CD. Leurs chaînes latérales hydrophobes ne peuvent pénétrer que partiellement dans la cavité des CD pour former des complexes d'inclusion non covalents [127].

Le complexe CD-insuline pourrait stabiliser l'insuline contre l'agrégation, la dénaturation thermique et la dégradation. Il pourrait également améliorer l'absorption de l'insuline à travers les barrières biologiques en perturbant la fluidité de la membrane pour abaisser la fonction barrière. [128]

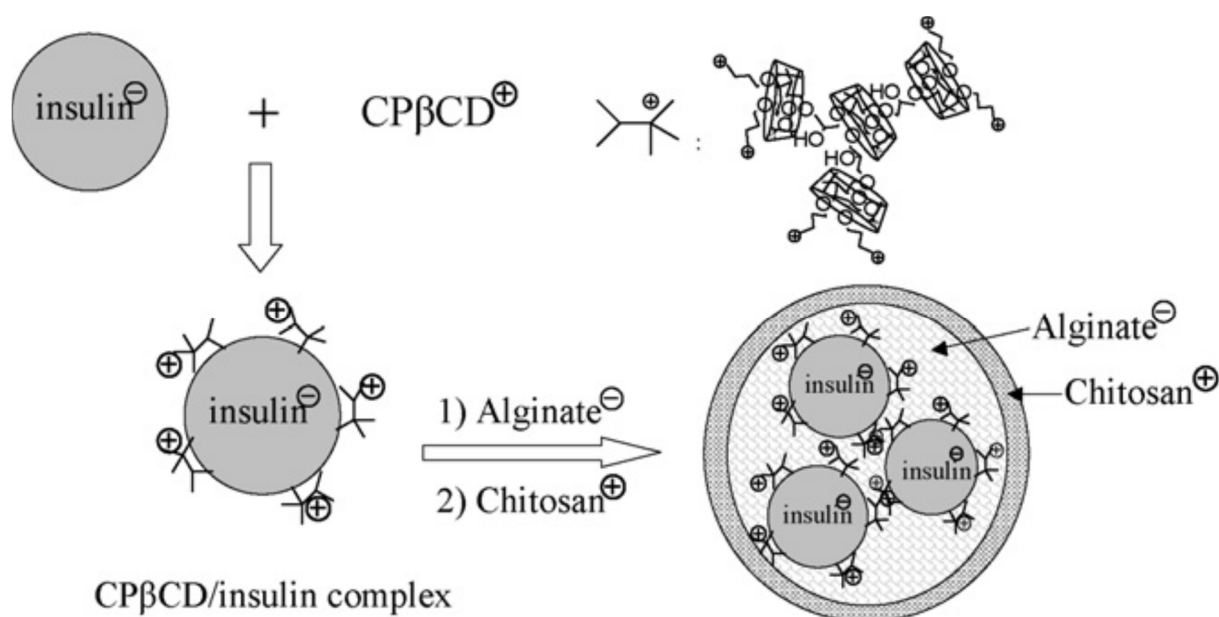
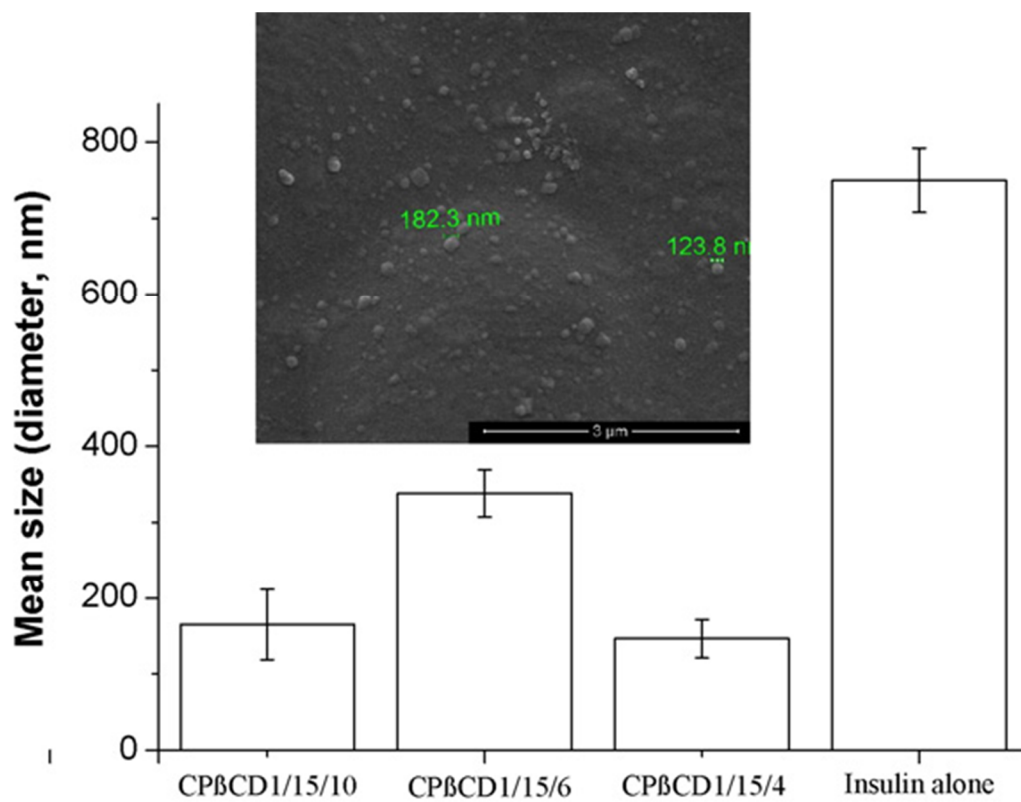


Figure 27 : Représentation schématique de complexation et protection de l'insuline par CPβCD

Dans un système à administration par voie orale de nanoparticules d'alginate / chitosan, l'insuline a été protégée en formant des complexes avec des agents cationiques -Polymères de β cyclodextrine (CP β CD) (figure 27), qui ont été synthétisés à partir de β -cyclodextrine (β -CD), épichlorhydrine (EP) et le chlorure de choline (CC) par une polycondensation en une étape. La chaîne polymère et la charge positive des CP β CD peuvent être utiles pour former un complexe avec de l'insuline, et le conserver dans le noyau de la nanoparticule d'alginate / chitosan, ce qui peut diminuer la dégradation de l'insuline dans l'environnement gastrique. [126]

Ce travail a été réalisé en 4 étapes fondamentales :

- Synthèse de CP β CD.
- Préparation et caractérisation du complexe CP β CD - insuline par spectroscopie de dichroïsme circulaire (spectre CD)
- Préparation de nanoparticules d'alginate / chitosan, contenant le complexe CP β CD – insuline
- Etude de L'efficacité d'association (AE), de profil de libération in vitro et de la capacité à préserver la conformation intrinsèque de l'insuline du système formulé.



Alginate/chitosan nanoparticles loaded with insulin complexed by

Figure 28 : Taille moyenne de nanoparticules Alg/Chit à base d'insuline complexé avec CPβCD à différents rapport de masse Alg/ Chit [126]

La taille moyenne des nanoparticules chargées de CP β CD-insuline, pourrait être affectée par le rapport de masse Alg / Chit et le contenu du CP β CD comme il est indiqué dans la figure 28.

La taille des particules est respectivement de 146, 338, 165 et 750 nm pour les nanoparticules CP β CD/15/4-insuline, CP β CD/15/6-insuline, CP β CD/15/10-insuline. Les CP β CD exercent une influence significative sur la taille des particules, car tous les systèmes chargés de CP β CD-insuline sont beaucoup plus petits que ceux chargés d'insuline seule, ce qui peut être dû à la force d'attraction électrostatique, qui peut condenser la nanoparticule en un système beaucoup plus compact. Cependant, la taille des nanoparticules chargées avec différents complexes CP β CD-insuline ne diminue pas avec l'augmentation de la densité de charge des CP β CD, ce qui peut être dû au rapport de masse Alg / Chit différent dans la préparation des particules.

Tableau VI : Efficacité d'association (AE) et capacité de chargement (CL) des nanoparticules Alg/Chit chargé d'insuline seule et des complexe CP β CD-insuline [126]

Nanoparticules Alg/Chit chargés de	AE %			LC%
	Alg :Chit=6 :1	Alg :Chit=5 :1	Alg :Chit=4.3 :1	
Insuline seul	58 $\pm$ 1	67 $\pm$ 1	80$\pm$3	9.6 $\pm$ 0.6
CPβCD-insuline1/15/4	67 $\pm$ 2	78 $\pm$ 1	87$\pm$1	9.5 $\pm$ 0.7
CPβCD 1-insuline 1/15/6	72 $\pm$ 1	82 $\pm$ 2	pas de nanoparticules stable à cause de l'aggrégation	9.5 $\pm$ 0.6
CPβCD - insumine1/15/10	71 $\pm$ 1	75 $\pm$ 1	pas de nanoparticules stable à cause de l'aggrégation	7.5 $\pm$ 0.4

Comme on peut le voir dans le tableau ci-dessus, peu importe le type de CP β CD ajouté, la valeur de l'efficacité d'association de l'insuline (AE) augmente significativement à un même rapport de masse Alg/Chit. Ce résultat démontre que la formation de complexes CP β CD-insuline pourrait favoriser grandement l'encapsulation de l'insuline dans les nanoparticules d'alginate/chitosane en raison des attractions électrostatiques entre CP β CD, l'insuline, l'alginate environnante et la coquille de chitosane (voir figure 25)

En outre, une diminution du rapport de masse Alg / Chit entraîne une augmentation de l'AE de l'insuline tout en utilisant un même système de complexe CP β CD-insuline, car le chitosan est la coquille extrême des nanoparticules, et affecte de manière dominante l'efficacité d'encapsulation de l'insuline. Cependant, la capacité de chargement (LC) de nanoparticules d'alginate / chitosan chargées de complexe de complexes CP β CD-insuline est légèrement inférieure à celle de l'insuline. Ceci est raisonnable parce que l'ajout de CP β CD dans des nanoparticules a augmenté le taux total de ratio polymères / insuline. Bien que l'insuline soit piégée avec un AE plus élevé lorsque le rapport de masse d'alginate: chitosan diminue comme indiqué dans le tableau, un autre faible ratio entraînera une agrégation de nanoparticules telles que les échantillons 4.3:1 pour CP β CD/15/6 et CP β CD/15/10. [126]

Selon ces résultats, les nanoparticules formulés ont donc une taille moyenne inférieure à 350nm et peuvent charger de l'insuline avec l'efficacité de l'association (AE) jusqu'à 87%. Et la mesure de libération cumulative d'insuline dans le fluide intestinal simulé (SIF) pendant 4h à 37°C, a été significativement plus élevée (40%) pour les nanoparticules contenant le complexes d'inclusion

CP β CD-insuline que celles sans CP β CD de (18%), car l'insuline était principalement retenue dans le noyau des nanoparticules et bien protégée contre la dégradation du fluide gastrique simulé. L'analyse de dichroïsme circulaire Far-UV (Figure 29) a également corroboré la préservation de la structure d'insuline lors de la préparation et du processus de libération des nanoparticules.

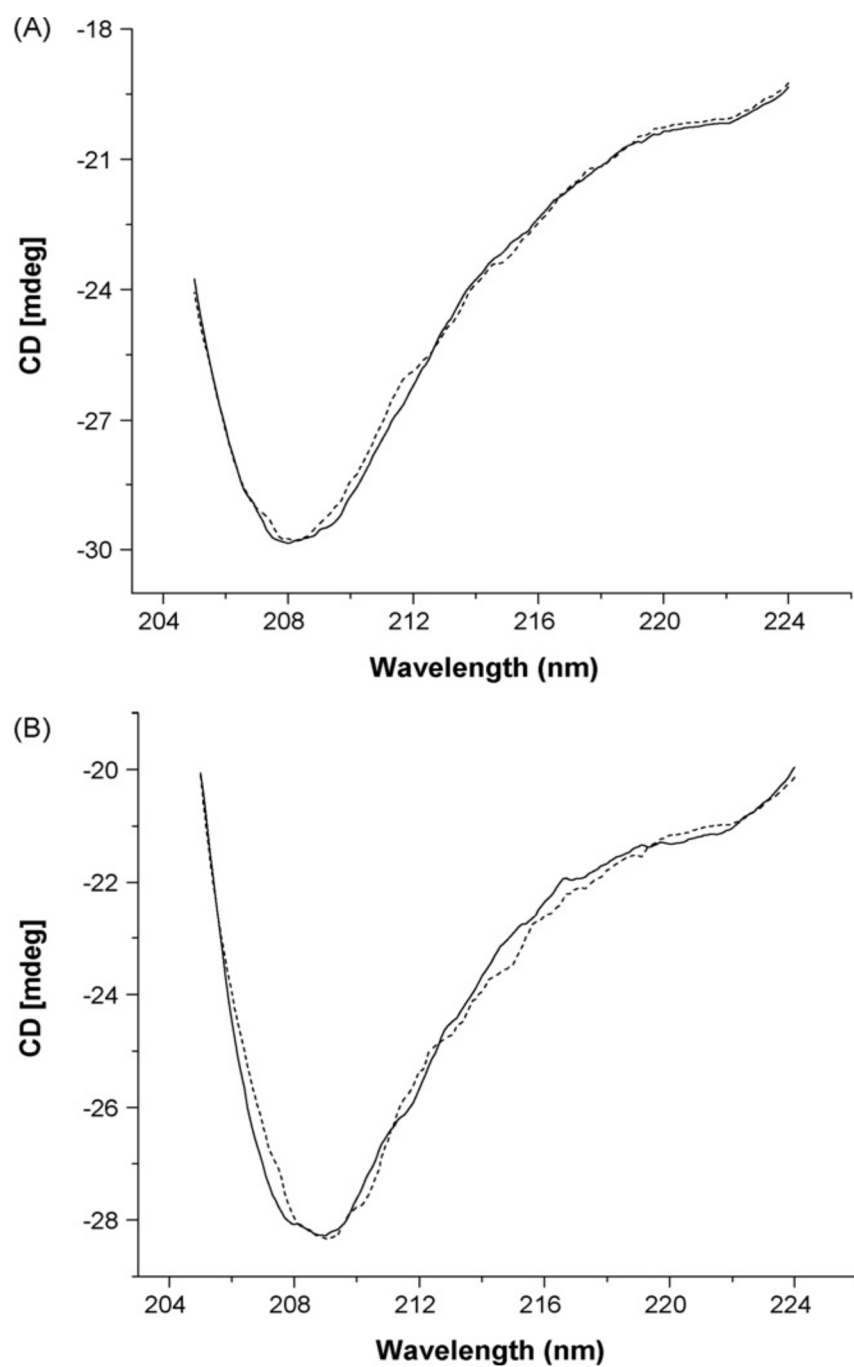


Figure 29 : Far-UV spectre dichroïsme circulaire (CD) de l'insuline (—) et l'insuline délivré par les nanoparticules Alg/Chit (CPβCD1/15/4) (- - -) dans SGF (pH 1.2 A) et SIF (pH6.8 B)
[126]

Le spectre dichroïsme circulaire (CD) de la solution d'insuline dans SGF (Fig.29,A) et SIF (Fig.29,B) affiche deux minima à 209 et 222 nm, qui est typique des protéines de structure hélicoïdales prédominantes. Il indique que dans ces conditions, la variation du pH ne modifiera pas de manière significative la structure d'insuline. Après la complexation avec des CP β CD et l'encapsulation dans les nanoparticules Alg / Chit, il n'y a que des différences mineures dans les spectres de CD de l'insuline. Le léger changement pourrait être dû aux interférences des polymères sur la nanoparticule. Cela suggère que le système de nanoparticules d'alginate / chitosan chargé de complexe CP β CD-insuline peut transporter et libérer de l'insuline, toute en préservant la structure et maintenir potentiellement l'activité de l'insuline. [126]

VI.4 Application pour l'amélioration de biodisponibilité

Les diurétiques thiazidiques constituent le traitement de première ligne de l'hypertension artérielle, et l'hydrochlorothiazide (HCT) reste le plus utilisé depuis des années, il occupe une place privilégiée sur le marché nationale et internationale [39].

HCT est un thiazide diurétique insoluble dans l'eau, appartient à la classe 4 du System de Classification Biopharmaceutique (BCS), où les médicaments ont une faible solubilité et une faible perméabilité. Ces propriétés limitent leur biodisponibilité dans un organisme [94]. Dans la perspective d'améliorer ses propriétés, l'HCT a été complexé avec une γ CD, afin d'étudier l'effet de la complexation sur la solubilité aqueuse, le taux de dissolution, la biodisponibilité et la perméabilité intestinale, à travers une étude in vitro et in vivo.

Après avoir préparé le complexe d'inclusion γ CD-HCT par la méthode de co-précipitation (la γ CD a été choisie d'après des données qui ont montré que la solubilité de HCT a été augmentée de manière satisfaisante par inclusion avec γ CD par rapport à celle obtenue avec le bêta-CD), et sa caractérisation par les techniques RMN et XRD. L'étude de phase de solubilité illustrée dans la figure 30, a démontré que la solubilité de HCT augmente en fonction de la concentration de cyclodextrine, montrant un profil typique de type AL. À une concentration de 25 mM de γ CD, la solubilité de HCT a été augmentée de 0,39 à 2,5 mM / l, ce qui représente une augmentation de la solubilité presque 6 fois supérieure à celle de HCT seul. [94]

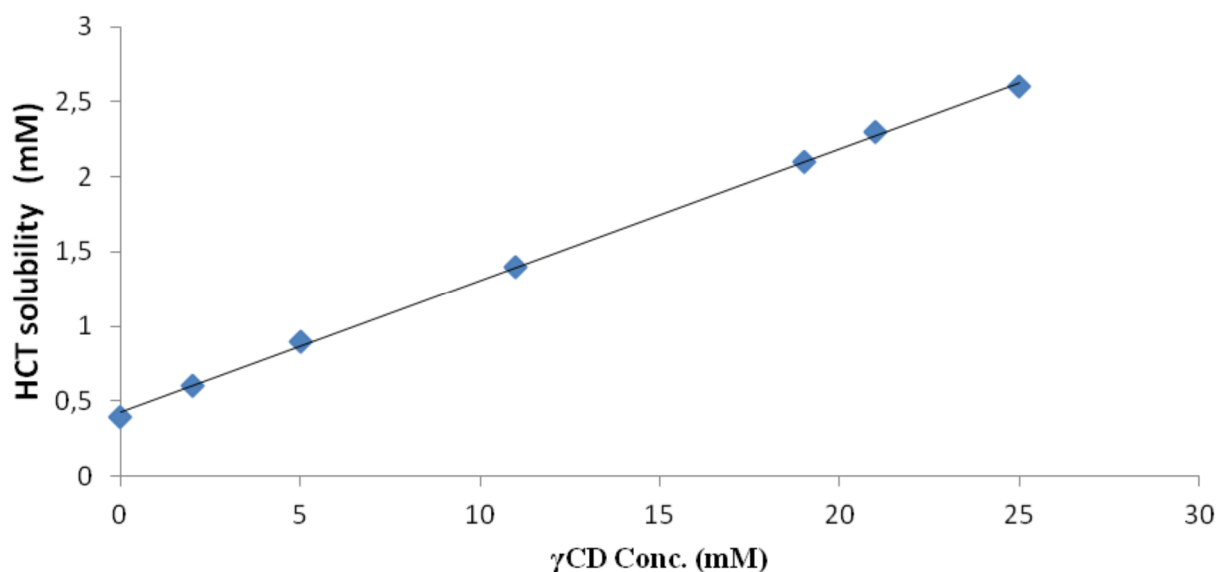


Figure 30: Diagramme de phase de solubilité de HCT en présence de γ CD [94]

L'étude in vitro des profils de dissolution du complexe d'inclusion HCT- γ CD et de l'HCT seul ont été montrés sur la figure 31. Comme on peut le constater, le complexe HCT- γ CD présentait une dissolution plus rapide que le HCT seul. Les deux formes ont commencé avec une libération immédiate à $t = 10$ min, avec 20% et 75% dissous de HCT seul et le complexe d'inclusion respectivement. Ces pourcentages dissous ont atteint 90% pour le complexe HCT- γ CD après 60 min. L'effet d'amélioration du HCT- γ CD sur le taux de dissolution de HCT pourrait être expliqué à partir de la solubilité aqueuse améliorée de HCT après la formation de complexe [94]

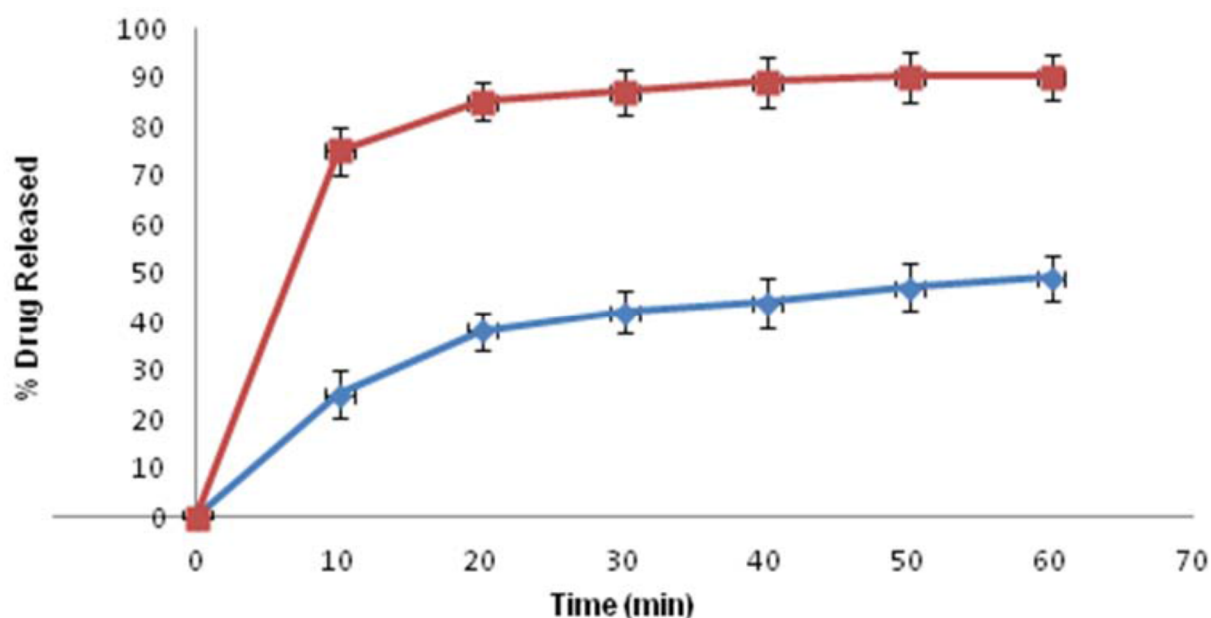


Figure 31 : Profil de dissolution de l'HCT seul en bleu
et du complexe HCT- γ CD en rouge [94]

Sur la base des résultats in vitro (amélioration de la solubilité et du taux de dissolution dans l'eau), l'hypothèse que le complexe HCT- γ CD peut améliorer la biodisponibilité orale de HCT a été émise, et donc l'étude de biodisponibilité in vivo chez des chiens a été effectuée. Les profils de concentration plasmatique de HCT après une administration orale d'une dose unique de 25 mg d'HCT libre et du complexe d'inclusion de HCT- γ CD sont présentés à la figure 32. Comme le montre cette figure, le HCT a été beaucoup mieux absorbé par la solution du complexe d'inclusion HCT- γ CD que par le HCT seul. La concentration plasmatique de HCT a augmenté rapidement et a atteint la C_{max} dans les 4 h chez tous les chiens. La C_{max} et l'AUC_{0- ∞} (air sous la courbe) ont augmenté de manière significative (192.855 ± 6311 ng / ml à 353.229 ± 33.841 ng / ml, $p < 0.05$) et (1268.2 ± 102.649 à 2746.270 ± 164.761 , $p < 0.05$) (Tableau VIII). Mais il n'y a pas eu de changement significatif dans T_{max}. En conséquence, la biodisponibilité de HCT chez les chiens a été améliorée par son complexe d'inclusion avec γ CD [94]

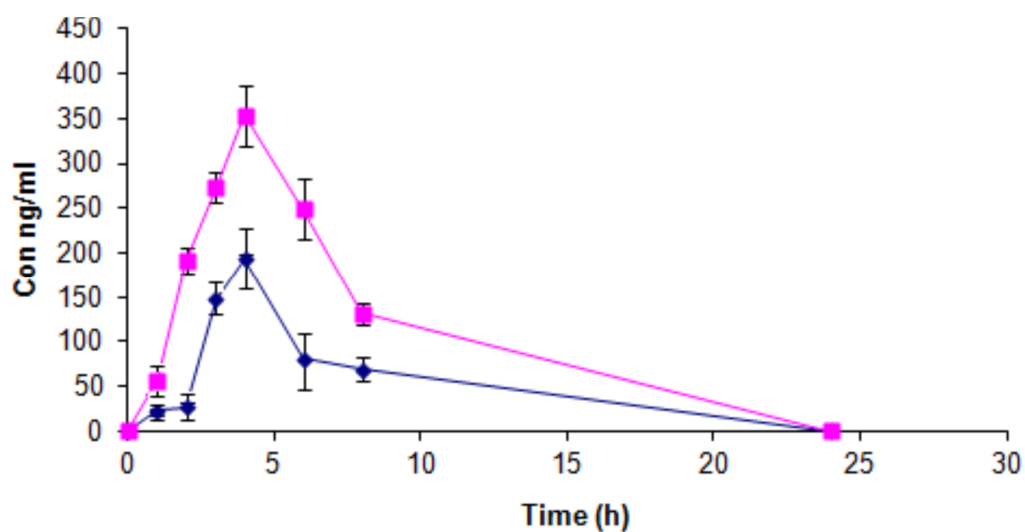


Figure 32 : Profils de concentration plasmatique de HCT seul en bleu et du complexe HCT- γ CD en violet après administration orale de 25 mg à des chiens [94]

Tableau VIII : Paramètres pharmacocinétiques de HCT administré à des chiens qui ont reçu une dose orale unique de 25 mg comme témoin et comme complexe d'inclusion [94]

Parameter	Unit	HCT	HCT- γ CD-P
AUC_{0-24}	(ng h/ml)	1268.2 ± 102.64	$2746.27 \pm 164.76 < 0.05$
C_{max}	(ng/ml)	192.85 ± 6.31	$353.22 \pm 33.84 < 0.05$
T_{max}	(h)	4.2 ± 0.25	$3.8 \pm 0.11 > 0.05$

La même molécule a été complexée avec une autre cyclodextrine, cette fois dans le cadre d'une formulation orale pédiatrique innovante d'HCT (2mg/ml) dotée d'une biodisponibilité améliorée et des propriétés de libération prolongée et adaptée au traitement de l'hypertension chez les patients pédiatriques.

En raison de sa solubilité limitée et de sa faible stabilité en solution aqueuse, aucune formulation commerciale liquide de HCT n'est disponible sur le marché. Les suspensions extemporanées destinées aux prématurés, aux nouveau-nés, aux bébés et aux enfants sont généralement préparées dans les pharmacies hospitalières. Les préparations liquides extemporanées les plus utilisées d'HCT à une concentration appropriée pour l'administration pédiatrique (2 mg / mL) consistent en une suspension du médicament dans un sirop, ajusté à pH 3 avec du HCl 0,1 M ou de l'acide citrique, pour améliorer la stabilité de l'HCT, et ajouté avec un polymère tel que l'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC) ou le carboxyméthylcellulose sodique comme agent de régulation et / ou des agents flocculants). [129]

Dans le but de surmonter ces inconvénients, des chercheurs de l'école des sciences de santé humaine ont récemment (février, 2017) étudié le développement d'une suspension pédiatrique à faible dosage de HCT obtenue par une procédure standard simple et reproductible afin de permettre une administration correcte de la dose et garantir la stabilité de la formulation pendant sa préparation et son stockage. La formulation pédiatrique liquide orale d'HCT (2mg/ml) a été réalisée en combinant l'approche de la complexation de cyclodextrine (HPBCD) et du médicament avec l'incorporation du complexe dans des nanoparticules lipidiques solides (SLN). (Figure33) Les formulations obtenues, chargées avec le médicament en tant que tel ou en tant que complexe CD, étaient appropriées, et caractérisées par les techniques DSC et XRD. [129]

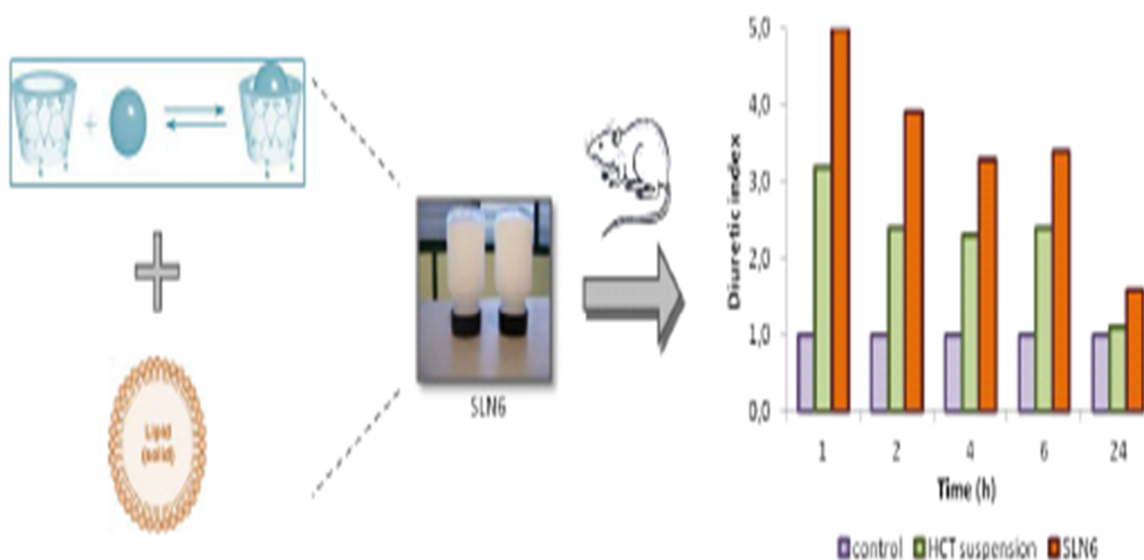


Figure 33 : Schéma récapitulatif de la préparation est l'étude des SLN, diagramme de l'effet diurétique de la formulation SLN en rouge, de la suspension HCT aqueux en vert et de la solution témoin en violet [129]

Ces formulations SLN ont montré une amélioration du taux de libération de médicament par comparaison au médicament seul ou SLN libre. Les études in vivo par administration à des rats males adultes normaux, ont mis en évidence l'efficacité de telles formulations, permettant un effet diurétique accrue concomitante et une libération de médicament soutenue et, par conséquent, une biodisponibilité orale améliorée par HCT.

VI.5 APPLICATION POUR LA LIBERATION CONTROLEE :

Dans une publication récente, effectuée par un groupe de chercheurs Turks, publiée en Avril 2017 [130], Les CD ont participé à la réussite de l'une des méthodes les plus prometteuses de la médecine personnalisée, celle de l'impression par jet d'encre, permettant l'ajustement de la dose et de la géométrie du produit fini.

Avec cette étude, un produit combiné composé de médicaments anticancéreux (paclitaxel) et antiviral (cidofovir) a été fabriqué par impression à jet d'encre sur un film adhésif pour un traitement local des cancers du col de l'utérus à la suite d'une infection au VPH. L'idée fondamentale de la médecine personnalisée est de délivrer le bon médicament et la bonne dose au patient spécifique, en particulier la dose de médicaments de chimiothérapie qui peut varier en fonction de l'état biologique du patient et du stade de la maladie, cette situation nécessite le développement d'un traitement par médicament dose-ajustables spécifiques au patient, qui peut améliorer l'efficacité et réduire les effets secondaires et le coût. La technologie jet d'encre, fonctionne avec une formulation d'encre, qui contient le médicament sous forme libre ou reliée au support qui peut être imprimée sur presque n'importe quel substrat porteur en utilisant un jet d'encre avec une dose et une géométrie prédéfinie. Les CD, en tant qu'excipient multifonctionnel biocompatible et biodégradable, non toxique, fréquemment utilisés pour la préparation de nanoparticules, et caractérisé par des avantages tels que la solubilité et l'amélioration de stabilité des médicaments et amélioration de pénétration dans les muqueuses, ont été utilisés dans le développement de formes posologiques antivirales/anticancéreux par la technique d'impression par jet d'encre, avec une quantité de médicament contrôlée dans le système de livraison et modifiée avec précision. Profitant ainsi

de leur caractéristique de former un complexe d'inclusion moléculaire spécialement avec les médicaments hydrophobes par leur géométrie unique, ils peuvent encapsuler une quantité élevée de médicaments et protéger ces derniers contre la biodégradation. [130]

Les CD sont connus pour améliorer la solubilité et la bioactivité de PCX. Il a été montré que HP-b-CD a solubilisé une plus grande quantité de PCX par rapport aux CD naturels non modifiés [131]. Il a été démontré que le rapport d'interaction PCX: HP-b-CD de 1: 2 augmentait la solubilité dans l'eau de PCX environ 500 fois. Par rapport au rapport molaire 1: 1, le rapport d'implantation CDX: HPb-CD rapport rapport molaire 1: 2 est significativement plus efficace sur la solubilité de PCX.

Dans cette étude, un système d'administration combinée anticancer / antiviral imprimé à jet d'encre a été développé pour la thérapie locale du cancer du col de l'utérus. Permettant ainsi de bénéficier de l'effet pharmacologique combiné de ces médicaments pour améliorer l'efficacité et la sécurité du traitement en appliquant directement des doses plus petites de chaque médicament au site cible. Le système de combinaison comprend paclitaxel (PCX) complexé en CD et cidofovir (CDV) encapsulé dans des nanoparticules PCL formulées dans une encre qui peut être imprimée sur un film bioadhésif. L'inclusion avec le cyclodextrine a permis de surmonter le problème de solubilité. [130]

VI.6 APPLICATION POUR AUGMENTER LA VITESSE DE LIBERATION ET DE DESINTEGRATION :

Dans le but de développer une forme à libération et à désintégration rapide, le Diazepam a été complexé avec une cyclodextrine, dans un comprimé d'inclusion de diazépam /hydroxypropyl- β cyclodextrine qui se désintègre dans les 3 minutes et libèrent 85% du médicament en 30 minutes pour fournir une action rapide du médicament par voie oro-muqueuse. [67]

Le diazépam est une benzodiazépine, inclus dans la «Liste de médicaments essentiels de l'OMS» [7*] pour le traitement des crises convulsives et épileptiques, utilisé pour le traitement aigu des crises sévères, et ont un début d'action rapide une fois qu'elles sont transmises au système nerveux central.

Si le diazépam est formulé dans une forme de dosage de comprimés à dissolution et désintégration rapide, la vascularité élevée et la richesse en sang de la muqueuse buccale [132] peuvent provoquer une absorption rapide et un début d'action plus rapide [133].

Divers technologies d'amélioration de dissolution de médicaments peu solubles dans l'eau et de biodisponibilité après absorption par voie orale ont été documentées. Parmi les différentes stratégies, la formulation de dispersions solides avec des supports hydrophiles, en particulier des polyéthylèneglycols (PEGs), a été utilisée avec succès pour améliorer la dissolution de médicaments peu solubles dans l'eau. Cependant, le développement de formes posologiques comme la tablette et la capsule en utilisant la dispersion solide rencontre des problèmes de pulvérisation / tamisage de la dispersion solide qui sont habituellement doux et collants et présentent de mauvaises propriétés

d'écoulement. Au cours des dernières années, les complexes d'inclusion de médicaments peu solubles dans l'eau avec des cyclodextrines, en particulier les hydroxypropyl- β -cyclodextrines (HP β CD), sont devenus populaires pour améliorer la solubilité et la biodisponibilité des médicaments. [67]

Loftsson [134] a rapporté que la solubilité du diazépam et de divers médicaments peu solubles dans l'eau améliorés en solution avec les cyclodextrines naturelles et leurs dérivés. Des études ultérieures montrent également que l'incorporation d'un polymère hydrophile tel que la carboxyméthylcellulose sodique, l'hydroxypropylméthylcellulose et la polyvinylpyrrolidone augmente l'effet solubilisant des cyclodextrines et réduit la quantité de cyclodextrine requise.

Le développement de ce comprimé (diazépam/hydroxypropyl- β cyclodextrine) à libération et à désintégration rapide s'est déroulé en quatre phases principales :

- la préparation du complexe d'inclusion de diazépam-HP β CD par la méthode de malaxage
- la caractérisation du complexe formé à l'aide de diffraction des rayons X (XRD) et d'études calorimétriques de balayage différentiel (DSC).
- La préparation de comprimés de complexe diazépam-HP β CD par méthode de compression directe pour respecter les délais spécifiés de désintégration et de dissolution du médicament.
- les comprimés optimisés ont été soumis à une étude de stabilité accélérée

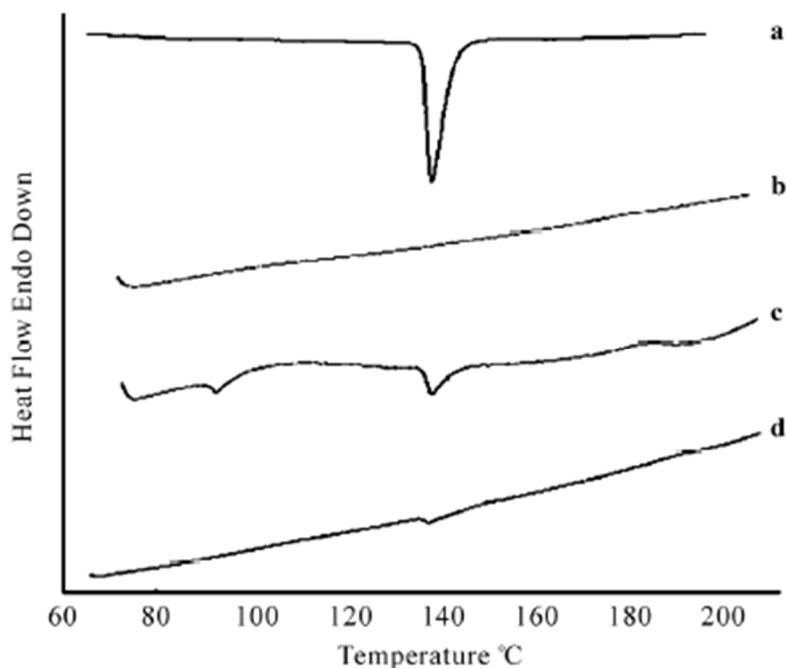


Figure 34: Thermogramme de calorimétrie différentiel à balayage de a) Diazepam, b) HPβCD, c) mélange physique, d) complexe d'inclusion [67]

Le comportement thermique du diazépam, du HPβCD, du mélange physique de diazépam / HPβCD et du complexe d'inclusion de diazépam / HPβCD est représenté sur la figure 34, Le thermogramme DSC du diazépam présente un pic endothermique pointu à 133 ° C qui correspond au point de fusion du médicament. La trace DSC de HPβCD n'a pas montré de pic endothermique. L'événement thermique du mélange physique a démontré l'apparition d'un pic pointu ayant une intensité diminuée à 133 ° C qui a été affecté au point de fusion du médicament. Le thermogramme DSC du complexe d'inclusion a révélé que bien que l'intensité de l'endotherme de fusion du médicament à 133 ° C ait diminué dans une large mesure, elle n'a pas été complètement abolie. La diminution du pic endothermique du médicament est

due au piégeage du médicament cristallin dans la cavité de HP β CD. Cela indique la formation d'un complexe d'inclusion de diazépam avec HP β CD. [67]

Deux groupes de comprimés ont été préparés, des placebo à base de cellulose microcristalline (MCC), et d'autres comprimés contenant le médicament sous forme de complexes d'inclusion.

Tableau IX : Caractéristiques physiques des comprimés placebo [67]

	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9
Angle of Repose	34.03 (0.33)	33.56 (0.39)	31.47 (1.4)	33.99 (0.29)	32.66 (0.69)	32.49 (1.13)	35.38 (0.8)	32.37 (1.02)	31.29 (0.96)
Porosity	9.99 (0.13)	15.21 (0.21)	22.39 (0.21)	17.26 (0.14)	21.28 (0.16)	26.17 (0.28)	19.31 (0.19)	24.34 (0.42)	31.87 (0.7)
Disintegration time, seconds	42.85 (1.89)	29.03 (0.67)	27.34 (0.62)	43.29 (0.77)	18.76 (0.25)	15.3 (0.9)	26.49 (1.36)	17.25 (0.17)	13.23 (0.46)
Wetting time, seconds	119.92 (1.63)	92.69 (2.1)	84.78 (1.85)	82.56 (1.86)	52.69 (2.81)	42.53 (1.7)	80.67 (1.78)	50.3 (1.07)	35.43 (1.62)

Figures in parentheses indicate $\pm$ SD; n = 6 for disintegration time and $\pm$ SD; n = 3 for Angle of Repose, porosity and wetting time

Les temps de désintégration des comprimés placebo varient entre 13.23s et 43.29 s selon leurs compositions en excipients ; leur teneur en MCC et donc leurs porosités.

La composition qui a donné les meilleurs résultats, celle du placebo (P9), a été choisie pour la formulation de 5 comprimés contenant les complexes d'inclusion diazépam /HP- β -CD avec des quantités différentes d'excipients présentés dans le tableau X, avec les caractéristiques physique de ces comprimés dans le tableau XI

T

Tableau X : Composition des comprimés contenant le médicament [67]

Ingredients (mg/tablet)	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5
MCC	226.8	207.136	204.768	187.472	183.1392
Lactose	56.7	51.784	51.192	46.868	45.7848
HP β CD	-	24.58	24.58	49.16	49.16
PVP	-	-	2.96	-	5.416
Diazepam	5	5	5	5	5
Crosscarmellose-Na	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5
Mg-St.	1	1	1	1	1
Saccharin-Na	3	3	3	3	3
Total	300	300	300	300	300

Tableau XI : Caractéristique physique des comprimés contenant le diazépam [67]

	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5
Angle of Repose	31.45 (0.84)	31.64 (1.26)	34.15 (0.8)	32.59 (0.88)	35.44 (0.77)
Porosity	31.13 (0.42)	33.47 (0.11)	30.14 (0.11)	31.14 (0.08)	27.82 (0.04)
Disintegration time, seconds	13.12 (1.32)	12.84 (0.97)	14.09 (0.42)	13.3 (1.06)	19.06 (0.92)
Wetting time, seconds	36.22 (1.12)	34.24 (1.06)	40.42 (0.73)	38.57 (1.05)	56.52 (2.13)
$t_{85\%, \text{minutes}}$	125.43 (1.25)	10.24 (0.17)	8.86 (0.13)	8.98 (0.007)	7.48 (0.30)
$DE_{10 \text{ minutes}}$	21.10 (0.59)	54.68 (1.23)	59.44 (0.35)	57.66 (0.92)	62.56 (0.16)

Le temps requis pour que 85% (T85%) de diazépam soit libéré du comprimé Q1 été de 125.4 min, et il a été réduit considérablement jusqu'à 10.24 min dans le comprimé Q2 contenant le complexe d'inclusion, et encore plus dans les comprimés Q4 et Q5. En plus de la comparaison des temps T85%, les profils de libération ont été comparés en utilisant l'efficacité de dissolution (DE), qui se définit comme la zone sous la courbe de dissolution jusqu'à un certain temps, t , exprimée en pourcentage de la surface du rectangle décrite par 100% de dissolution dans le même temps.

Il a été constaté que, par rapport à DE 10 (efficacité de dissolution jusqu'à 10 min) obtenues à partir d'un comprimé contenant diazépam, une augmentation de 2.59 et 2.73 fois dans les minutes DE10 à partir des comprimés préparés en utilisant les complexe d'inclusion diazépam / HP β CD dans les rapport molaires 1 : 1 et 1 : 2 respectivement. Cette augmentation de DE 10 a été jugée statistiquement significative. La libération plus rapide de diazépam à partir des comprimés préparés en utilisant le complex d'inclsion était liée à la solubilité améliorée du médicament en raison de la formation du complexe avec HP β CD. Le résultat final de cette étude a montré que les comprimés de diazépam préparés se sont désagrégés rapidement (en 13,3 secondes) et ils ont libérés rapidement 85% de médicament (en 8,98 minutes). La dissolution rapide du médicament a été obtenue grâce à la formulation du complexe d'inclusion du médicament avec HP β CD. [67]

VI.7 APPLICATION POUR ASSUREE UNE LIBERATION PROLONGEE DE PA

Les cyclodextrines peuvent être également utilisés dans les dispositifs internes pour libérer de manière prolongée un médicament, les stents à élution médicamenteuse (DES) ont été largement utilisés pour le traitement de la sténose occlusive coronaires. Ils sont censés réduire l'incidence de la resténose précoce dans le stent par élution de médicaments antiprolifératifs hautement hydrophobes. Néanmoins, l'absence d'activité à long terme de ces dispositifs est responsable d'une thrombose aigue tardive probablement due à la ré-endothélialisation retardée de la paroi artérielle sur les barres métalliques nues du stent, ainsi une nouvelle génération de DES avec une libération prolongée d'agents thérapeutiques est nécessaire pour améliorer les résultats à long terme de ces dispositifs.

Martel et al. Ont développé une approche originale consistant en le greffage d'un polymère de cyclodextrine sur divers biomatériaux tels que le textile vasculaire en polyéthylène téréphtalate (PET), hydroxyapatite poreuse et les mailles viscérales. Dans ces matériaux fonctionnalisés, le polymère de cyclodextrine attaché au support par des interactions physiques agit en tant que réservoir pour la libération prolongée d'une ou plusieurs molécules bioactives. [135]

Dans un laboratoire du CNRS de l'université de Lille, les chercheurs ont utilisé des cyclodextrines sur des stents actifs en alliage Cobalt-Chrome (CoCr) couvert d'un polymère à base de cyclodextrines hydrophiles, biocompatibles et biodégradables jouant le rôle d'un réservoir de médicaments lipophiles et

permettant la libération prolongée de médicament anti-proliférants, ce polymère a été généré à partir de cyclodextrines méthylées et de l'acide citrique comme agent de réticulation par une réaction de polycondensation (PolyCTR-Me β CD). [136]

Enfin, la capacité de ce dispositif revêtu à agir comme un système de libération de médicaments, a été évalué par le paclitaxel (PTX), un médicament de référence, antiprolifératif hydrophobe, utilisé dans les stents vasculaires actuels pour limiter la resténose. En étudiant le PTX en présence de Me β CD et de polyCD.

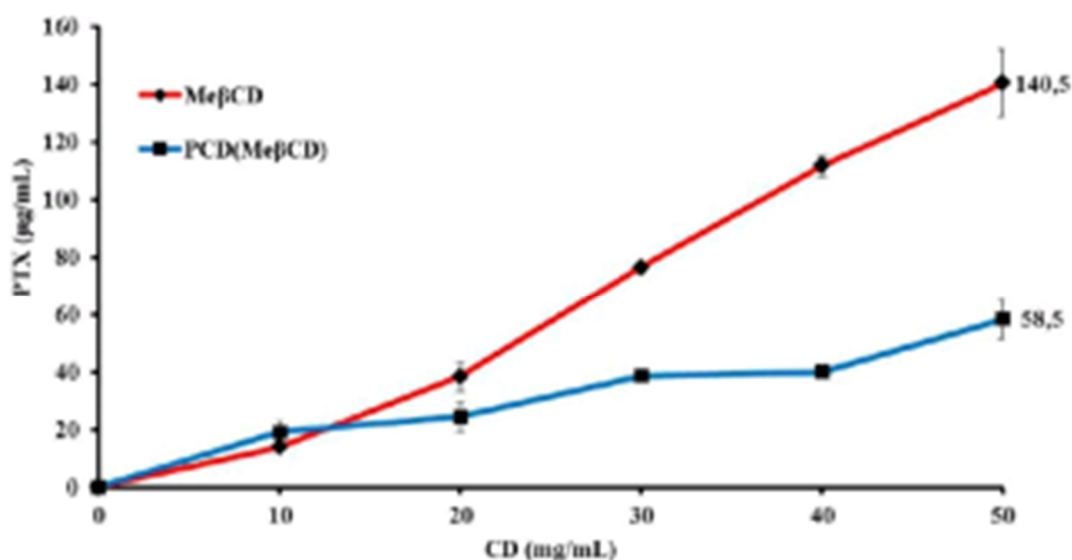


Figure 35 : Diagramme de phase de solubilité des de PTX dans des solutions aqueuses de Me β CD et de polyCD. [136]

La figure 35 montre l'amélioration de solubilité du PTX dans les solutions aqueuses Me β CD et polyCD. La faible solubilité de PTX dans l'eau (0,7 mg / L) a été significativement augmentée en présence de Me β CD et de polyCD. Par exemple, la solubilité PTX a été augmentée de 180 (140 mg / L) et 90 (60 mg / L) dans une solution aqueuse de 50 g / L de Me β CD et de polyCD, respectivement. À des concentrations équivalentes, Me β CD pourrait solubiliser deux fois plus de PTX par rapport à sa forme polymérisée (c'est-à-dire, polyCD), qui est composée d'un rapport de 50/50 en poids de motifs Me β CD et CTR. Par conséquent, ce dernier contient deux fois moins de cavités de cyclodextrine Disponible pour le complexe avec PTX. En conclusion, les diagrammes de solubilité PTX ont confirmé la capacité de Me β CD à se complexer avec PTX dans un milieu aqueux. En outre, cette propriété n'a pas été affectée par la réticulation Me β CD avec CTR. Ce qui veut dire que l'absorption de PTX sur la surface CoCr est possible grâce à son interaction avec la couche polyCD.

Après avoir confirmé la capacité du dispositif CoCr revêtu de polyCD préparés à libérer le PTX, des échantillons sous formes de disques chargés de PTX ont été préparés, ces échantillons ont été placés dans du plasma humain et la quantité de PTX libérée en solution en fonction du temps de libération a été évaluée par mesure HPLC (figure 36).

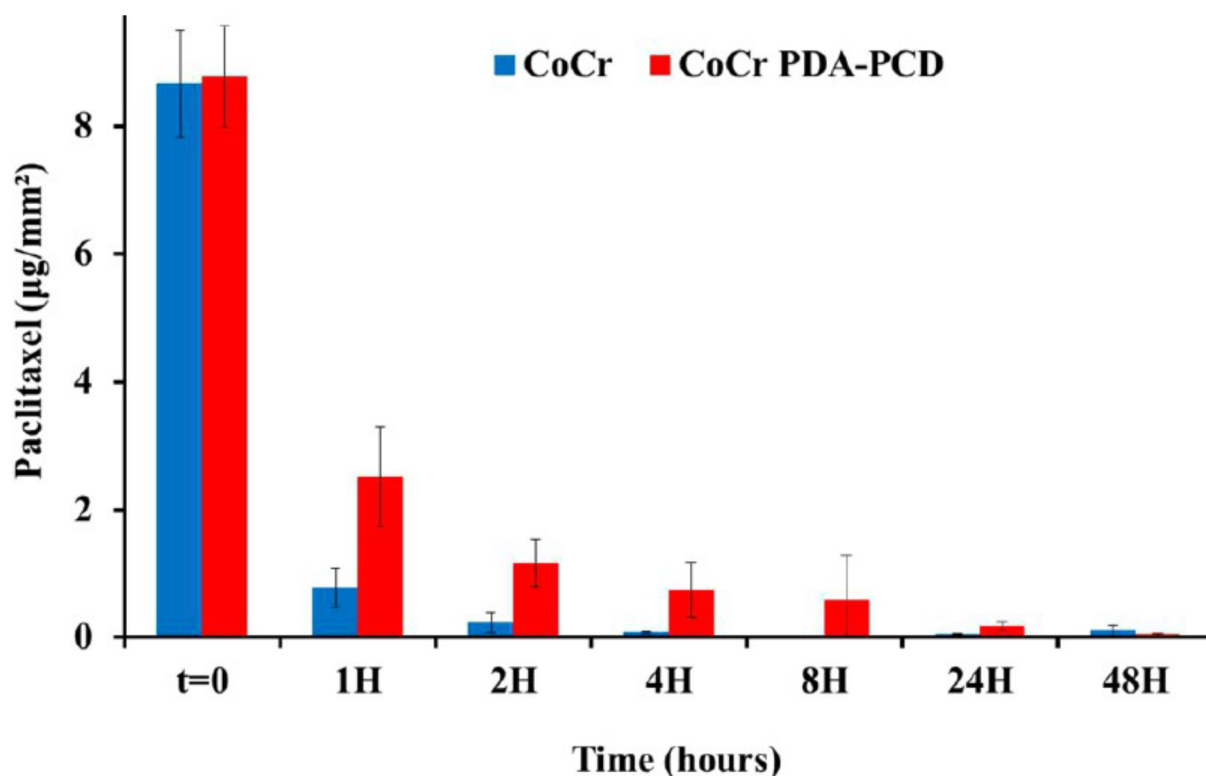


Figure 36 : Évaluation de la quantité restante de PTX sur les disques CoCr CoCr et PDA-PolyCD revêtus après différentes durées de séjour dans le plasma humain à 37 ° C soumis à des secousses (80 tr / min) [136]

les mesures par HPLC ont montré une libération rapide de 91% du PTX total chargé à partir des échantillons non modifiés CoCr dans la première heure. Cette valeur était limité à 71% avec des échantillons PDA-PCD CoCr fonctionnalisés. Néanmoins, un effet de rafale a été observé avec la couche revêtue de PCD et a été attribué à la libération de certaines molécules PTX qui sont probablement enchevêtrées dans les réseaux polymères réticulés et immédiatement libérées. En outre, la figure 36 montre que la totalité de la libération de PTX à partir de l'échantillon de disque de contrôle a été réalisée dans la première heure suivant son immersion dans le plasma, alors qu'une

quantité plus élevée de PTX pourrait être encore détectable dans le plasma dans les 24 h avec la surface CoCr modifiée par polyCD. Ce résultat a mis en évidence le rôle du réservoir joué par le polymère de cyclodextrine greffé sur la surface de CoCr dans la libération de PTX. [136]

(PDA= polydopamine adhésive)

L'une des autres utilisations récentes des cyclodextrines réside dans la capacité de ces agents à délivrer des agents génotherapeutiques tels que des plasmides, des vecteurs viraux et des constructions antisens. La stabilité in vitro des molécules antisens est augmentée en se liant à des CD tels que l'hydroxypropyle β -CD. Une augmentation de deux à trois fois de l'absorption cellulaire des constructions antisens par le β -CD hydroxyalkylé a été notée dans des cellules H9 de leucémie à cellules T humaines. Certains CD modulent la distribution intracellulaire ou l'activité des molécules antisens et ils peuvent être utilisés pour l'inversion de l'athérosclérose. Les cyclodextrines sont également utilisées dans le développement d'une formulation qui augmente la stabilité physique des vecteurs viraux pour la thérapie génique en suspendant l'adénovirus et le virus adéno-associé dans des mélanges de CD, de glucides complexes et de divers tensioactifs. Trois CD natifs (α , β et γ) ont été observés pour améliorer l'effet antiviral du ganciclovir sur deux souches de cytomégalo virus humain. L'utilisation de CD comme vecteurs de médicaments antiviraux semble être une bonne alternative aux traitements traditionnels car elle permet l'administration de doses plus faibles et la réduction de l'effet toxique des molécules de médicament. Les conjugués de α - et de β -cyclodextrines sont utilisés pour améliorer l'efficacité de transfection de vecteurs non viraux. [137]

Application analytique :séparation par électrophorèse capillaire:

Un autre défi majeur dans la science biomédicale et la chimie pharmaceutique, est celui de la détection des espèces chirales. La pureté énantiomérique des espèces chirales, joue un rôle essentiel dans les systèmes chimiques, est considérée comme un point principal afin d'augmenter l'efficacité et minimisés les effets secondaires dans les processus de découverte et de développement de médicaments. Les énantiomères, sont deux antipodes d'une image miroir, possèdent des propriétés physico-chimiques identiques. Cependant, un énantiomère d'un médicament chiral peut souvent influencer les effets thérapeutiques, alors que l'utilisation d'un autre, risque de graves conséquences.

L'électrophorèse capillaire (CE) est une technique d'analyse microscale assurant une séparation des analytes hautement efficace dans un champ électrique en fonction de leur rapport charge-taille. (CE) est maintenant largement utilisé comme alternative à la LC (chromatographie liquide), en raison de nombreux avantages tels que l'efficacité de séparation élevée, le développement de méthodes simples, le temps d'analyse court et le faible échantillon et la consommation de tampon. [138]

Une des principales applications de l'électrophorèse capillaire concerne la séparation des énantiomères de molécules chirales, en particulier dans le domaine pharmaceutique, car les énantiomères présentent souvent une activité pharmacologique et une toxicité différentes. [8*]

Cependant, la solubilité des médicaments dans l'eau pourrait être médiocre, ce qui complique leur analyse par CE aqueux. L'électrophorèse capillaire nonaqueuse (NACE) utilisant des solvants organiques comme le méthanol et l'acétonitrile peut être une solution dans ce cas. [139]

En électrophorèse capillaire, il suffit d'ajouter au tampon électrophorétique, un agent de reconnaissance chirale (sélecteur chirale), qui permet la différenciation des énantiomères d'un soluté suite à la formation de complexes d'inclusion de stabilité différente. Le principe est différent de la chromatographie en phase liquide où l'on utilise généralement une phase stationnaire chirale et une phase mobile non chirale. [8*]

Les CD sont les sélecteurs les plus fréquemment utilisés dans les techniques d'électrophorèse, La complexation des cyclodextrines avec des analytes ne détériore pas l'efficacité de séparation; Une légère augmentation de l'efficacité de séparation est parfois observée. Les cyclodextrines natifs et leurs nombreux dérivés offrent un avantage pratique substantiel de la transparence optique dans la lumière UV à longue durée de vie. Comme inconvénient, certaines dérivées CD sont très coûteuses. Néanmoins, tout autre type de sélecteur chirale est complémentaire ou du second choix en pratique. [140]

La résolution énantiomère de la NACE est profondément influencée par plusieurs paramètres. La sélection du CD approprié (nature et concentration) est de la plus haute importance pour une séparation énantiomère réussie. Non seulement le choix du sélecteur chirale mais aussi la composition ionique et la concentration du BGE (électrolyte de fond) dans lequel le sélecteur doit être dissous ont été jugés un rôle crucial dans ces systèmes NACE. [140]

Une étude sur l'influence de la résolution énantiomérique par la nature et la concentration de CD et des BGE a été effectuée sur un groupe de Béta-bloquants. La conception expérimentale impliquait deux facteurs quantitatifs (concentration BGE et CD) ainsi que deux facteurs qualitatifs, à savoir la nature du CD (HDAS ou HDMS- β -CD) et l'anion BGE (acétate, camphreSO₃ ou formiate).

Tableau XII :résolution énantiomérique de cinq beta bloquants avec des cyclodextrines

Parameter	R _s timolol		R _s sotalol		R _s celiprolol		R _s atenolol		R _s metoprolol	
	Coef.	p-value	Coef.	p-value	Coef.	p-value	Coef.	p-value	Coef.	p-value
β_1	2.289	<0.0001	8.559	<0.0001	1.515	<0.0001	1.926	<0.0001	2.136	<0.0001
β_2	-0.607	0.0123	-4.159	0.005	-0.297	0.040	-0.153	0.279	-0.764	0.007
$\beta_{\text{CD}(\text{HDMS})}$	0.477	0.022	6.421	0.0001	-1.588	<0.0001	-2.807	<0.0001	-3.187	<0.0001
$\beta_{\text{CD}(\text{HDAS})}$	-0.477	0.022	-6.421	0.0001	1.588	<0.0001	2.807	<0.0001	3.187	<0.0001
$\beta_{\text{OA}(\text{formate})}$	-0.585	0.034	-1.870	0.188	0.124	0.427	-0.239	0.175	-0.015	0.955
$\beta_{\text{OA}(\text{acetate})}$	0.301	0.277	2.465	0.129	0.070	0.688	0.386	0.064	0.117	0.695
$\beta_{\text{OA}(\text{camphreSO}_3^-)}$	0.284	0.235	-0.595	0.647	-0.193	0.213	-0.147	0.368	-0.102	0.690

La valeur p est la probabilité d'obtenir un résultat extrême ou plus extrême que celui observé si l'hypothèse nulle proposée est correcte. Si $p < 0,05$, l'effet est considéré comme significatif.

Comme on peut le voir dans le tableau XII, pour tous les composés, on a constaté que la concentration et la nature du CD avaient un effet significatif sur la résolution. Le meilleur sélecteur chiral pour tous les analytes était HDAS- β -CD, à l'exception du timolol et du sotalol pour lesquels HDMS- β -CD a été jugé plus approprié. En outre, une haute concentration de sélecteur chiral était favorable à l'énantioseparation.

CHAPITRE VII: APPLICATIONS DES CYCLODEXTRINES DANS D'AUTRES DOMAINES

VII .1 INTRODUCTION :

Jusqu'à la fin des années 1960, presque toute la chimie liée à la cyclodextrine a été réalisée en Europe mais les progrès technologiques obtenus n'ont pas conduit à des explorations industrielles notables de ces oligosaccharides. Cependant, au début des années 1970, un certain nombre d'applications industrielles étaient étudiées, comme dans l'industrie alimentaire et cosmétique. Dans l'industrie alimentaire, on étudie les cyclodextrines comme stabilisants pour les agents aromatisants et pour réduire les odeurs et le goût désagréables. Dans l'industrie cosmétique, les cyclodextrines sont testées comme stabilisateurs de composés chimiquement labiles, pour obtenir une action prolongée, pour diminuer l'irritation locale et pour réduire les mauvaises odeurs. Au Japon, il existe une tradition d'utilisation industrielle de produits naturels et les Japonais considèrent les cyclodextrines parentales comme des matières naturelles provenant de l'amidon et donc comme des produits naturels «non toxiques». En 1970, les Japonais étudiaient déjà activement la chimie des cyclodextrines ainsi que leur production, et au début des années 1980, les cyclodextrines ont été introduites comme matières premières industrielles, principalement pour les industries alimentaire et cosmétique. Au cours des dix prochaines années, le Japon est devenu le plus grand consommateur de cyclodextrine au monde avec une consommation annuelle d'environ 1800 tonnes, dont 80% dans l'industrie alimentaire et un peu plus de 10% dans l'industrie cosmétique. Moins de 5% ont été utilisés dans les industries pharmaceutiques et agricoles. L'utilisation industrielle des cyclodextrines progresse un peu plus lentement en Europe et en Amérique. Au début des années 1990, Procter & Gamble, une société basée aux États-Unis, a lancé l'adoucissant

de tissu à base de cyclodextrine avec une «fraîcheur plus durable» qui a été suivie par quelques autres produits à base de cyclodextrine, et aujourd'hui la société est la plus grande utilisatrice industrielle de cyclodextrines. [141]

Un des domaines d'importance en biotechnologie et en bio-ingénierie est le phénomène de complexation moléculaire (MC), qui est utile dans la sélectivité, la séparation et la solubilisation de diverses biomolécules. De nombreux agents complexants moléculaires organiques disponibles dans la nature, des protéines, des anticorps et certains agents inorganiques tels que les zeolites. D'autres agents MC Comme les fullerènes et les éthers-couronnes sont également utilisés, mais ils sont coûteux à synthétiser et ont des capacités limitées. Les cyclodextrines (CD) sont des agents MC utiles. Ils possèdent une structure supramoléculaire semblable à une cage qui est la même que les structures formées à partir de Les cryptands, les calixarènes, les cyclophanes, les sphérands et les éthers couronnes. Les composés ayant des structures supramoléculaires effectuent des réactions chimiques qui impliquent toutes les interactions intramoléculaires où des liaisons covalentes ne sont pas formées entre des molécules, des ions ou des radicaux en interaction. La majorité de toutes ces réactions sont du type «hôte-invité». Par rapport À tous les hôtes supramoléculaires mentionnés ci-dessus, les cyclodextrines sont les plus importantes. En raison de leur capacité de formation du complexe d'inclusion, les propriétés des matériaux avec lesquels ils se complexent peuvent être modifiées de manière significative. À la suite de phénomènes de complexation moléculaire, les CD sont largement utilisés dans de nombreux produits industriels, technologies et méthodes analytiques. Les effets cytotoxiques négligeables des CD sont un attribut important dans les applications, les produits cosmétiques, les emballages, les textiles, les processus de séparation, la protection de l'environnement, la fermentation et les champs de catalyse. [137]

VII.2 DOMAINE DE BIOTECHNOLOGIE :

La bioconversion est l'une des biotechnologies prometteuses, permettant de respecter les règles de développement durable, en utilisant du vivant à des fins de production de composés chimiques. Elle se définit selon des chercheurs de la CEA, comme transformation de matières chimiques par des systèmes biologiques, le plus souvent des microorganismes. [9*]

L'efficacité des processus tels que la bioconversion ou la fermentation sont souvent limitées par des influences inhibitrices ou toxiques sur le biocatalyseur du substrat ou du produit. En outre, un obstacle fondamental et sérieux est souvent rencontré lorsque des microorganismes sont utilisés pour catalyser des transformations : alors que le biocatalyseur est le plus actif dans son milieu naturel –un milieu aqueux- la grande majorité des substrats organiques d'intérêt sont lipophiles et peu solubles dans l'eau. Par conséquent, seule une quantité limitée de substrat est accessible au biocatalyseur. Les tentatives pour surmonter ces inconvénients comprennent une addition par dosage du substrat inhibiteur, la récupération in situ du produit inhibiteur et la solubilisation du substrat lipophile avec des tensioactifs et des solvants organiques. Une approche différente et récente consiste à ajouter des cyclodextrines dans des milieux de bioconversion ou de fermentation. [142]

Les CD, ont la combinaison de propriétés, telles que l'amélioration de la solubilisation des composés organiques, la réduction de la toxicité par complexation avec les toxines et la biocompatibilité. Dans le processus de transformation microbienne du cholestérol en androst-4-ène-3,17-dione, il s'est avéré qu'en présence de stéroïdes β -CD, la solubilité et le taux de bioconversion

augmentaient jusqu'à 90%. Cependant, en l'absence de CD, la bioconversion a été soumise à une inhibition du produit et à une dégradation du noyau stéroïde et donc seulement 40% du cholestérol a été converti en produit en 180h [137]. Singer et al. [143] ont étudié la transformation microbienne du stéroïde en présence de trois β -CD modifiées pour la réduction de l'androsténedione en testostérone par la levure *Saccharomyces cerevisiae* et ont noté que la bioconversion était augmentée en présence d'hydroxypropyl β -CD de 27% à 78%, car la solubilité du stéroïde était plus grande dans la solution lorsqu'elle était complexée avec de la cyclodextrine modifiée.

Un nouveau procédé de transformation microbienne en une étape pour la production de testostérone à partir du cholestérol par *Lactobacillus bulgaris* a été étudié par Kumar et al. [144], établissant que la biotransformation du cholestérol était significativement augmentée en présence de cyclodextrine dans le milieu de fermentation. L'addition de 0.1% de CD au milieu de croissance a facilité le transport du substrat de stéroïde à travers la paroi cellulaire microbienne.

Les cyclodextrines offrent potentiellement une possibilité excitante pour le traitement en aval de produits de fermentation à faible concentration. Outre l'augmentation de la solubilité aqueuse des substrats lipophiles et la réduction de la toxicité dans le milieu de fermentation, les CD sont également utilisés dans la préparation de milieux solides et liquides pour la croissance de *Helicobacter pylori* en remplacement du sang ou de ses dérivés. Ce milieu peut être utilisé pour l'isolement primaire de la bactérie à partir d'échantillons de biopsie et de la croissance de laboratoire de routine.

Des études ont prouvé que les α CD ont un effet remarquable en induisant la formation d'hyphes fongiques (*Candida albicans*), et facilite l'augmentation de la vitesse de formation de la pénicilline-G à partir de l'acide phénylacétique et de l'acide 6-aminopénicillanique lorsque la pénicilline acylase était ancrée dans les b-méthylg-cyclodextrines. [137]

Il semble que les cyclodextrines élargissent la portée actuellement limitée des milieux appropriés pour les bioconversions de composés lipophiles et / ou inhibiteurs et servent de stimulants puissants dans certaines fermentations. Les cyclodextrines, sous une forme naturelle, dérivée ou polymère, méritent certainement d'être explorées dans divers bioprocédés aux niveaux industriels et de laboratoire. [137]

VII.3 SCIENCE DE L'ENVIRONNEMENT :

Les cyclodextrines peuvent jouer un rôle majeur dans les sciences environnementales en termes de solubilisation des contaminants organiques, d'enrichissement et d'élimination des polluants organique et des métaux lourds provenant du sol, de l'eau et de l'atmosphère. [145] Ils sont aussi utilisés dans le traitement de l'eau pour améliorer l'adsorption, l'encapsulation et l'action stabilisatrice des contaminants [146].

Ainsi les CD ont joué un rôle dans la purification de l'eau des substances hautement toxiques peuvent être éliminées des effluents industriels par formation d'un complexe d'inclusion. Dans la liqueur mère de l'insecticide trichlorfon, le trichlorfon non cristallisable peut être converti en un complexe β - CD et dans un seul traitement, 90% de la matière toxique est enlevée. [137]

VII.4 INDUSTRIE ALIMENTAIRE :

Dans l'industrie chimique, alimentaire, cosmétique, produits de toilette et dans le tabac les CD et leurs dérivés sont utilisés comme catalyseurs pour améliorer la sélectivité des réactions, ainsi que pour la séparation et la purification des produits industriels. Les cyclodextrines sont des oligomères cycliques largement utilisés dans l'industrie alimentaires comme additifs, agents protecteurs des ingrédients alimentaires, stabilisateur des arômes , pour protéger contre l'oxydation et les décompositions induites par la lumière, et les changements induits par la chaleur, pour améliorer la durée de conservation des produits alimentaires, pour désodoriser et masquer ou réduire les goûts et les autres composants indésirables tels que les composants amers présents dans les aliments sous sa forme naturelle ou pour améliorer les caractéristiques nutritionnelles de nombreux produits laitiers tels que le lait, la mayonnaise, le saindoux ou de la crème par leur complexation avec des molécules de cholestérol, et pour éviter les contaminations microbiologiques, En outre, les CD peuvent jouer un rôle important en tant que modulateurs de couleurs alimentaires en raison de la capacité de ces composés à former des complexes avec l'enzyme polyphénol oxydase qui est responsable de la catalyse des réactions de brunissement. [147]

Les CD ont été recommandés pour des applications dans le traitement des aliments et en tant qu'additifs alimentaires avec divers objectifs: [147]

- ✓ protéger les composants alimentaires lipophiles qui sont sensibles à l'oxygène et à la dégradation de la lumière ou de la chaleur.
- ✓ solubiliser les colorants alimentaires et les vitamines.

- ✓ Stabiliser les parfums, les arômes, les vitamines et les huiles essentielles contre les changements indésirables.
- ✓ supprimer les odeurs ou les goûts désagréables.
- ✓ obtenir une libération contrôlée de certains constituants alimentaires.

L'encapsulation moléculaire des ingrédients alimentaires lipophiles avec la cyclodextrine améliore la stabilité des arômes, des vitamines, des colorants et des graisses insaturées, etc., tant sur le plan physique que chimique, ce qui conduit à une durée de vie prolongée du produit, ...limiter la dégradation et la perte des arômes et utiliser des quantités mineurs de saveurs grâce aux complexes d'inclusion CD-saveurs. [147]

Des résultats de tests de stabilité de stockage accélérés et à long terme ont montré que la stabilité des ingrédients alimentaires piégés par la cyclodextrine dépassait celle des formulations traditionnelles. [148] L'application de l'encapsulation moléculaire assistée par CD dans les aliments offre plusieurs avantages : [148]

- La protection des ingrédients actifs contre l'oxydation, réactions induites par la lumière, décomposition favorisée par la chaleur, perte par volatilité, sublimation.
- Élimination (ou réduction) des goûts / odeurs indésirables, des contaminations microbiologiques, des fibres / autres composants indésirables, de l'hygroscopicité, etc.

-Avantages technologiques qui incluent des compositions typiquement stables et standardisés, un dosage et une manipulation simple de poudres sèches, des coûts d'emballage et de stockage réduits, et des processus technologiques plus économiques.

Les cyclodextrines en raison de leur surface extérieure hydrophile et de leur cavité hydrophobe peuvent être utilisées pour la préparation d'émulsions stables d'eau dans l'huile, telles que la mayonnaise et les vinaigrettes à salade. L'ajout de CD à des aliments émulsifiés ou au fromage peut augmenter la rétention d'eau et donc la durée de conservation. [148]

Une autre application intéressante des cyclodextrines dans les aliments est le matériau d'emballage alimentaire contenant du CD. Les cyclodextrines ou les agents antimicrobiens complexés par cyclodextrine incorporés dans des films plastiques d'emballage alimentaire réduisent efficacement la perte des substances aromatiques et améliorent la conservation microbiologique pendant le stockage. Différents complexes de CD peuvent être utilisés dans des aliments comme agents antiseptiques ou conservateurs, 0,1% d'iode- β CD inhibe la putréfaction pendant 2 mois sous forme de 20C dans une pâte de poisson ou dans des produits marins congelés. [148]

VII.5 PRODUIT COSMETIQUE :

La préparation cosmétique est un autre domaine qui nécessite beaucoup l'utilisation de la cyclodextrine, principalement dans la suppression de la volatilité des parfums, des désodorisants et des détergents par la libération contrôlée de parfums à partir des composés d'inclusion. L'interaction de l'invité avec le CD produit une barrière énergétique plus élevée à surmonter pour se volatiliser, produisant ainsi des parfums durables. La β -cyclodextrine (β -CD) par exemple peut être une composante principale dans les formulations de soins de corps, elle a prouvé dans une étude sa capacité à interagir avec différentes molécules présentes dans la sueur et les sécrétions corporelles, comme les acides carboxyliques, les thiols, et les stéroïdes. [107]

Les principaux avantages des cyclodextrines dans ce secteur sont la stabilisation, le contrôle des odeurs, l'amélioration des processus lors de la conversion d'un ingrédient liquide en une forme solide, la protection de l'arôme et la livraison d'arômes dans les rouges à lèvres, la solubilité dans l'eau et la stabilité thermique améliorée des huiles. Certaines des autres applications comprennent l'utilisation dans le dentifrice, les crèmes pour la peau, les adoucisseurs liquides et solides, les serviettes en papier, les tissus et les boucliers sous les aisselles. [137]

Grace à la formation de complexe cyclodextrine, les propriétés physiques et chimiques des molécules invitées changent, par exemple, la pression de vapeur est réduite et la solubilité dans l'eau augmente. Les avantages les plus importants pour l'utilisation des cyclodextrines en cosmétique sont: [137]

- Protection des molécules invitées contre la décomposition et les pertes par évaporation.
- solubilisation de molécules invitées dans l'eau.
- élimination des odeurs indésirables
- amélioration de la manutention des substances liquides ou huileuses sous forme de poudres.
- réduction des quantités de conservateurs utilisés.

L'huile d'arbre à thé est l'un des huiles essentielles largement utilisés comme nettoyant, tonique, purifiant, antiseptique...il est stable pendant un mois en absence de lumière et d'oxygène, Sinon, les terpènes présents dans l'huile réagissent avec la lumière et l'oxygène dans la formation du p-cymène irritant pour la peau. Le complexe de CD améliore la stabilité de l'huile d'arbre à thé et empêche la formation des composés indésirables, sans affecter ses propriétés antimicrobiennes et antiinflammatoires.

Plusieurs autres produits ont montré l'efficacité d'utilisation de cyclodextrine dans le domaine des produits cosmétique comme l'hydroquinone et l'acide kojique pour le blanchissement de peau.. [149]

la β -cyclodextrine (β -CD) par exemple peut être une composante principale dans les formulations de soins de corps, elle a prouvé dans une étude sa capacité à interagir avec différents molécules présents dans la sueur et les sécrétions corporelle, comme les acides carboxyliques, les thiols, et les stéroïdes.

VII.6 APPLICATIONS DIVERS :

Vu leurs propriétés, les cyclodextrines trouvent des applications non seulement dans l'industrie pharmaceutique et alimentaire mais également en agriculture comme herbicides et pesticides, en textile : Les tissus peuvent être imprégnés de propriétés nouvelles au moyen de cyclodextrines [137], en réactions catalytiques vues leurs faculté à mimer les enzymes, en biologie cellulaire : le méthyl beta cyclodextrine est un outils très important pour l'étude des microdomaines membranaires, ainsi qu'à la modulation des taux de cholestérol au niveau cellulaire et son extraction. [39]



Conclusion

Les cyclodextrines sont des oligosaccharides cycliques, provenant de la dégradation enzymatique de l'amidon, découvert en 1891 par le scientifique Antoine Villier. Les trois cyclodextrines naturelles les plus courantes se composent de 6, 7 ou 8 unités α -D-glucopyranose reliées entre elles par des liaisons α -1,4. Elles sont dénommées respectivement α -, β - et γ -cyclodextrine, Leur structure apparaît sous la forme d'un cône tronqué à l'extérieur duquel se trouvent les groupements hydroxyles, qui constituent des sites pour les modifications chimiques des cyclodextrines, permettant d'obtenir des dérivés avec des propriétés plus adaptés, un potentiel de toxicité très faible, et d'élargir le champ d'application de ces molécules.

Les principaux avantages des cyclodextrines naturelles en tant que transporteurs de médicaments sont les suivants : une structure avec plusieurs sites de modifications chimiques, plusieurs tailles de cavité disponibles, une faible activité biologique qui dépend de la modification, l'amélioration de solubilité, dissolution et biodisponibilité des drogues médiocrement soluble, la protection de l'hôte contre la biodégradation, et une faible toxicité par voie orale, les études sur le métabolisme et la pharmacocinétique de CD montrent que ces oligosaccharides cycliques sont excrétés du corps de la même manière que leurs homologues linéaires.

Les CD appartiennent à la famille des molécules cage, c'est-à-dire que le noyau de leur structure est composé d'une cavité hydrophobe dimensionnellement stable qui peut piéger ou encapsuler d'autres molécules, en modifiant ainsi leurs caractéristiques et propriétés, formant un complexe d'inclusion, cette structure qui la base de la popularité des CD. L'inclusion d'une molécule invitée dans une molécule de cyclodextrine, constitue une

véritable microencapsulation moléculaire susceptible de modifier considérablement les propriétés physico-chimique, voire biologique, de la molécule invitée. Ceci a donc incité à en rechercher des applications dans le domaine de la formulation des médicaments.

Dans le domaine pharmaceutique les cyclodextrines constituent un outil important dans la formulation et le développement des médicaments, ce sont des excipients fonctionnels très bénéfiques, ils sont généralement utilisés pour améliorer la solubilité de médicaments, et ainsi augmenter leur biodisponibilité biologique et leur stabilité. En outre, les cyclodextrines peuvent être employées pour réduire ou empêcher l'irritation gastro-intestinal et oculaire, éliminer les odeurs ou les goûts désagréables...Les CD offrent un outil supplémentaire pour le formulateur pour surmonter certaines des limites de formulation et de livraison des médicaments problématiques.

Comme pour tout nouvel outil, ils ont à la fois des forces et des faiblesses. Leurs atouts majeurs sont la nature spécifique de la façon dont ils interagissent avec les molécules de médicaments et leur capacité à délivrer en toute sécurité un certain nombre de molécules de médicaments insolubles. La nature spécifique de leur interaction est également une faiblesse dans le fait que seules les molécules ayant la bonne taille, la géométrie et les propriétés de solubilité intrinsèque bénéficient de leur utilisation.



Résumés



RESUME

Titre : Les cyclodextrines : applications en science pharmaceutique

Nom de l'auteur : Bouchalta nassiba

Mots clés : cyclodextrine, solubilité, dissolution, biodisponibilité, complexe d'inclusion

Les cyclodextrines (CD) sont des substances synthétiques obtenues par transformation microbiologique ou enzymatique de l'amidon, ce sont des oligosaccharides cycliques appartiennent à la famille des molécules cage : hydrophile à l'extérieur avec une cavité hydrophobe qui peut encapsuler d'autres molécules sous forme d'un complexe d'inclusion, conduisant à une relation de type "hôte-invité" qui peut modifier / améliorer les caractéristiques physiques, chimiques et / ou biologiques de la molécule invitée.

Grace à des modifications chimiques, les CD peuvent fournir des molécules exquises, ayant des propriétés encore plus intéressantes par rapport à ceux des cyclodextrines natif. Les applications de ces molécules se trouvent dans pratiquement tous les secteurs de l'industrie, l'alimentation, la chimie, la chromatographie, la biotechnologie, l'agriculture, la cosmétique, l'hygiène, la médecine, les textiles et l'environnement...

Dans le domaine pharmaceutique, Les CD constituent des excipients multifonctionnel, biodégradable, non toxique, qui ont bénéficié d'une attention et d'une utilisation répandues. Il existe un grand intérêt pour les formulations pharmaceutiques à base de cyclodextrine, en raison de leur capacité à améliorer la solubilité dans l'eau, le taux de dissolution, la stabilité et la biodisponibilité d'une variété de médicaments, ainsi que l'élimination des goûts et des odeurs désagréables, récemment ces substances ont été largement exploitées pour améliorer la résolution et la spécification des molécules par la technique d'électrophorèse capillaire.

ABSTRACT

Title: Cyclodextrins: applications in pharmaceutical science

Name of the author: Bouchalta nassiba

Key words: cyclodextrin, solubility, dissolution, bioavailability, inclusion complex

Cyclodextrins (CD) are synthetic substances obtained by microbiological or enzymatic transformation of the starch, they are cyclic oligosaccharides belonging to the family of cage molecules: hydrophilic on the outside with a hydrophobic cavity which can encapsulate other molecules to form an inclusion complex, leading to a host-guest relationship which can modify / improve the physical, chemical and / or biological characteristics of the guest molecule.

Thanks to chemical modifications, the CD can provide exquisite molecules, having properties even more interesting than those of native cyclodextrins. The applications of these molecules are found in practically all sectors of industry, food, chemistry, chromatography, biotechnology, agriculture, cosmetics, hygiene, medicine, textiles and the environment...

In the pharmaceutical field, CD are multifunctional, biodegradable, non-toxic excipients which have benefited from widespread attention and use. There is great interest in cyclodextrin-based pharmaceutical formulations because of their ability to improve the water solubility, dissolution rate, stability and bioavailability of a variety of drugs, as well as elimination tastes and unpleasant odors, these substances have recently been widely exploited to improve the resolution and specification of molecules by the capillary electrophoresis technique.

ملخص

عنوان : السيكلودكسترين: استعمالها في علم الصيدلة

اسم الباحثة : بوشلطة نسبية

الكلمات الأساسية: السيكلودكسترين، الذوبانية، الانحلال، التوافر البيولوجي، مركب ادراج

السيكلوديكسترين هي مواد اصطناعية يتم الحصول عليها عن طريق التحويل الميكروبيولوجي أو الأنزيمي من النشاء، فهي أوليكوساكاريدات تنتمي إلى عائلة الجزيئات القفص: خارجها محب للماء مع تجويف كاره للماء بإمكانه تغليف جزيئات أخرى على شكل مجمع إدراج، مما يؤدي إلى نوع من العلاقة "مضيف / ضيف" يمكن من خلالها تعديل / تحسين الخصائص الفيزيائية والكيميائية و / أو البيولوجية للجزيء الضيف.

بفعل تغيرات كيميائية، يمكن للسيكلوديكسترين أن توفر جزيئات مع خصائص أكثر أهمية بالمقارنة مع سيكلوديكسترين الأم.

تم العثور على تطبيقات هذه الجزيئات تقريبا في جميع قطاعات الصناعة: الغذاء، والكيمياء، والتكنولوجيا الحيوية، والزراعة، ومستحضرات التجميل ووسائل التنظيف، والطب، والمنسوجات والبيئة ...

في مجال الصيدلة يعتبر السيكلوديكسترين سواغا متعدد الوظائف، وقابلا للتحلل، غير سام، يحظي باهتمام واستخدام واسع النطاق. هناك اهتمام كبير بالمستحضرات الصيدلانية التي تحتوي على السيكلودكسترين، بسبب قدرتها على تحسين قابلية الذوبان في الماء، ومعدل الانحلال، والاستقرار، والتوافر البيولوجي لمجموعة متنوعة من الأدوية، فضلا عن تجنب الأذواق والروائح الغير مرغوب فيها. في الآونة الأخيرة تم استغلال هذه المواد على نطاق واسع لتحسين القرار وتحديد الجزيئات بواسطة تقنية الفصل الكهربائي الشعري.



Références

- [1] WINAU, Florian, WESTPHAL, Otto, et WINAU, Rolf. Paul Ehrlich— in search of the magic bullet. *Microbes and Infection*, 2004, vol. 6, no 8, p. 786-789.
- [2] YOUTA, Christophe Lionel DOMBU. Université du Droit et de la Santé—Lille 2 Ecole Doctorale Biologie-Santé de Lille. 2013. Thèse de doctorat. Institut Pasteur.
- [3] DUBERNET, C. Vectorisation à visée thérapeutique ou diagnostique: les futurs outils de la médecine personnalisée. In : *Médecine personnalisée en cancérologie digestive*. Springer Paris, 2013. p. 385-403.
- [4] KFOURY, Miriana. Préparation, caractérisation physicochimique et évaluation des propriétés biologiques de complexes d'inclusion à base de cyclodextrines: applications à des principes actifs de type phénylpropanoïdes. (2015) thèse de doctorat.
- [5] SZEJTLI, Jozsef. Introduction and general overview of cyclodextrin chemistry. *Chemical reviews*, 1998, vol. 98, no 5, p. 1743-1754.
- [6] LEHN, Jean-Marie. La chimie supramoléculaire: concepts et perspectives. De Boeck Supérieur, 1997.
- [7] POTIER, Jonathan. Nouveaux récepteurs polytopiques à base de cyclodextrines pour la catalyse en phase aqueuse. 2013. Thèse de doctorat. Lille 1.
- [8] Cram, D. J., Ho, S. P., Knobler, C. B., Maverick, E., & Trueblood, K. N.. Host-guest complexation. 38. Cryptahemispherands and their complexes. *Journal of the American Chemical Society*, (1986) 108(11), 2989-2998.

- [9] CRINI, Gregorio. Review: a history of cyclodextrins. *Chem. Rev*, 2014, vol. 114, no 21, p. 10940-10975.
- [10] VILLIERS, A. Sur la fermentation de la fécule par l'action du ferment butyrique. *Compt. Rend. Acad. Sci*, 1891, vol. 112, p. 536-538
- [11] SZEJTLI, József. Past, present and future of cyclodextrin research. *Pure and Applied Chemistry*, 2004, vol. 76, no 10, p. 1825-1845.
- [12] FREUDENBERG, Karl, BLOMQVIST, Gunnar, EWALD, Lisa, et al. Hydrolyse und Acetolyse der Stärke und der Schardinger-Dextrine. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (A and B Series)*, 1936, vol. 69, no 6, p. 1258-1266.
- [13] FREUDENBERG, Karl et CRAMER, Fritz. Notizen: Die Konstitution der Schardinger-Dextrine α , β und γ . *Zeitschrift für Naturforschung B*, 1948, vol. 3, no 11-12, p. 464-466.
- [14] KOSSAY, Elasaad. Structural characterization of *cyclodextrins: from inclusion complexes to Metal-Organic Frameworks (MOFs)*. 2013. Thèse de doctorat. University of Namur.
- [15] FREUDENBERG, K., CRAMER, F., et PLIENINGER, H. Inclusion compound of physiologically active organic compounds. *German patent*, 1953, vol. 895769.
- [16] JACQUET, Romain. Cyclodextrines hydrophiles: caractérisation et étude de leurs propriétés énantiosélective et complexante. Utilisation de la chromatographie en phase liquide et de la spectrométrie de masse. 2006. Thèse de doctorat. Université d'Orléans.

- [17] BREWSTER, Marcus E. et LOFTSSON, Thorsteinn. Cyclodextrins as pharmaceutical solubilizers. *Advanced drug delivery reviews*, 2007, vol. 59, no 7, p. 645-666.
- [18] LOFTSSON, Thorsteinn et BREWSTER, Marcus E. Pharmaceutical applications of cyclodextrins. 1. Drug solubilization and stabilization. *Journal of pharmaceutical sciences*, 1996, vol. 85, no 10, p. 1017-1025.
- [19] Larsen, K. L. Large cyclodextrins. *Journal of inclusion phenomena and macrocyclic chemistry*, (2002). 43(1-2), 1-13
- [20] ELLOUZE, Fatma, AMAR, Nihel Ben, et DERATANI, André. Les cyclodextrines à large cycle: synthèse, purification et applications. *Comptes Rendus Chimie*, 2011, vol. 14, no 10, p. 967-971.
- [21] HAMOUDI, Mounira Chérifa. Évaluation d'une forme galénique à base d'alpha cyclodextrine et d'huile végétale pour l'administration par voie orale de molécules actives peu solubles dans l'eau. 2012. Thèse de doctorat. Université Paris Sud-Paris XI.
- [22] VERSTICHEL, Steven, DE WILDE, Bruno, FENYVESI, Eva, et al. Investigation of the aerobic biodegradability of several types of cyclodextrins in a laboratory-controlled composting test. *Journal of Polymers and the Environment*, 2004, vol. 12, no 2, p. 47-55.
- [23] KHAN, Abdul Rauf, FORGO, Peter, STINE, Keith J., et al. Methods for selective modifications of cyclodextrins. *Chemical Reviews*, 1998, vol. 98, no 5, p. 1977-1996.

- [24] HANNA, Khalil. Etude de faisabilité de l'utilisation de molécules "cage" dans la dépollution des sols: Solubilisation et extraction de polluants organiques par les cyclodextrines. 2004. Thèse de doctorat. INSA de Lyon.
- [25] LOFTSSON, Thorsteinn et BREWSTER, Marcus E. Pharmaceutical applications of cyclodextrins: basic science and product development. *Journal of pharmacy and pharmacology*, 2010, vol. 62, no 11, p. 1607-1621.
- [26] SEBAALY, Carine. Préparation à petite et grande échelle des liposomes encapsulant l'huile essentielle de clou de girofle libre et sous forme de complexe d'inclusion dans l'hydroxypropyl- β -cyclodextrine: caractérisation des nanostructures et évaluation de leur effet antioxydant. 2016. Thèse de doctorat. Université de Lyon.
- [27] DEL VALLE, EM Martin. Cyclodextrins and their uses: a review. *Process biochemistry*, 2004, vol. 39, no 9, p. 1033-1046.
- [28] SCHÖNBECK, Christian, WESTH, Peter, MADSEN, Jens Christian, et al. Hydroxypropyl-substituted β -cyclodextrins: influence of degree of substitution on the thermodynamics of complexation with tauroconjugated and glycoconjugated bile salts. *Langmuir*, 2010, vol. 26, no 23, p. 17949-17957.
- [29] SCHÖNBECK, Christian, WESTH, Peter, MADSEN, Jens Christian, et al. Methylated β -cyclodextrins: influence of degree and pattern of substitution on the thermodynamics of complexation with tauro-and glyco-conjugated bile salts. *Langmuir*, 2011, vol. 27, no 10, p. 5832-5841.

- [30] SZENTE, Lajos et SZEJTLI, Jozsef. Highly soluble cyclodextrin derivatives: chemistry, properties, and trends in development. *Advanced drug delivery reviews*, 1999, vol. 36, no 1, p. 17-28.
- [31] SZEJTLI, J., LIPTAK, A., JODAL, I., et al. Synthesis and ¹³C-NMR Spectroscopy of Methylated beta-Cyclodextrins. *Starch-Stärke*, 1980, vol. 32, no 5, p. 165-169.
- [32] DAVIS, Mark E. et BREWSTER, Marcus E. Cyclodextrin-based pharmaceuticals: past, present and future. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2004, vol. 3, no 12, p. 1023-1035.
- [33] MA, Dong-Ya, ZHANG, Yi-Min, et XU, Jing-Na. The synthesis and process optimization of sulfobutyl ether β -cyclodextrin derivatives. *Tetrahedron*, 2016, vol. 72, no 22, p. 3105-3112.
- [34] STELLA, Valentino J. et HE, Quanren. Cyclodextrins. *Toxicologic pathology*, 2008, vol. 36, no 1, p. 30-42.
- [35] JEULIN, Hélène. Impact virologique et pharmacologique de la complexation de la ribavirine aux cyclodextrines sur un modèle animal d'encéphalite rougeoleuse. 2008. Thèse de doctorat. Nancy 1.
- [36] WAALKENS-BERENDSEN, D. H. et BÄR, A. Embryotoxicity and teratogenicity study with α -cyclodextrin in rats. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 2004, vol. 39, p. 34-39.
- [37] WAALKENS-BERENDSEN, D. H., SMITS-VAN PROOIJE, A. E., et BÄR, A. Embryotoxicity and teratogenicity study with α -cyclodextrin in rabbits. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 2004, vol. 39, p. 40-46.

- [38] VIGLIANTI, Christophe. Approche alternative du lavage de sols pollués par des hydrocarbures aromatiques polycycliques: utilisation des cyclodextrines avec procédés de recyclage. 2007. Thèse de doctorat. Ecole Nationale Supérieure des Mines de Saint-Etienne.
- [39] Masmoudi, S. Amélioration de la solubilité, la perméabilité, la biodisponibilité et l'effet diurétique de l'hydrochlorothiazide par son inclusion avec la γ -cyclodextrine, (2014).thèse de doctorat université MOHAMMED V, Faculté de médecine et de pharmacie Rabat.
- [40] AMDIDOUCHE, D., MONTASSIER, P., POELMAN, M.-C., et al. Evaluation by laser Doppler velocimetry of the attenuation of tretinoin induced skin irritation by β -cyclodextrin complexation. International journal of pharmaceutics, 1994, vol. 111, no 2, p. 111-116.
- [41] MUNRO, I. C., NEWBERNE, P. M., YOUNG, V. R., et al. Safety assessment of γ -cyclodextrin. Regulatory Toxicology and Pharmacology, 2004, vol. 39, p. 3-13.
- [42] WAALKENS-BERENDSEN, D. H., SMITS-VAN PROOIJJE, A. E., et BÄR, A. Embryotoxicity and teratogenicity study with γ -cyclodextrin in rabbits. Regulatory Toxicology and Pharmacology, 1998, vol. 27, no 2, p. 172-177.
- [43] GOULD, Sarah et SCOTT, Robert C. 2-Hydroxypropyl- β -cyclodextrin (HP- β -CD): a toxicology review. Food and Chemical Toxicology, 2005, vol. 43, no 10, p. 1451-1459.

- [44] BOULMEDARAT, Laïla, BOCHOT, Amélie, LESIEUR, Sylviane, et al. Evaluation of buccal methyl- β -cyclodextrin toxicity on human oral epithelial cell culture model. *Journal of pharmaceutical sciences*, 2005, vol. 94, no 6, p. 1300-1309.
- [45] OHTANI, Yoshiro, IRIE, Tetsumi, UEKAMA, Kaneto, et al. Differential effects of α -, β -and γ -cyclodextrins on human erythrocytes. *European Journal of Biochemistry*, 1989, vol. 186, no 1-2, p. 17-22.
- [46] IRIE, Tetsumi et UEKAMA, Kaneto. Pharmaceutical applications of cyclodextrins. III. Toxicological issues and safety evaluation. *Journal of pharmaceutical sciences*, 1997, vol. 86, no 2, p. 147-162.
- [47] DUCHÊNE, D., DEBRUÈRES, B., et BRÉTILLON, A. Les cyclodextrines: nature, origine et intérêt en pharmacie galénique. *Labo Pharma, problèmes et techniques*, 1984, vol. 32, no 348, p. 842-850.
- [48] MAGNÚSDÓTTIR, A., MÁSSON, M., et LOFTSSON, T. The conventional model of drug/cyclodextrin complex formation (salicylic acid/ β -cyclodextrin inclusion complex).
- [49] KURKOV, Sergey V. et LOFTSSON, Thorsteinn. Cyclodextrins. *International journal of pharmaceutics*, 2013, vol. 453, no 1, p. 167-180.
- [50] CASTELO-BRANCO, Camil et COLOMA, Josep Lluís. The role of intranasal estradiol spray in the management of moderate to severe vasomotor symptoms in menopausal women. *Gynecological Endocrinology*, 2010, vol. 26, no 1, p. 23-29.

- [51] DEFAYE, J., FERNÁNDEZ, J.-M. García, et MELLET, C. Ortiz. Les cyclodextrines en pharmacie: perspectives pour le ciblage d'actifs thérapeutiques et le contrôle d'interactions membranaires. *Annales Pharmaceutiques Françaises*, 2007, vol. 65, no 1, p. 33-49.
- [52] VAYSSE-DUFAURE, julie. Apport de la résonance magnétique nucléaire pour le control et la qualité de médicaments conventionnels, de phytomédicaments et de compléments alimentaires. 2011. Thèse de doctorat. Université de Toulouse, Université de Toulouse III-Paul Sabatier
- [53] DOSAGE, I. S. O. Guidance for Industry Guidance for Industry Waiver of In Vivo Bioavailability and. *Drugs*, vol. FDA Guidan, no. August, 2000, p. 16.
- [54] BAKKOUR, Youssef. Étude par RMN des complexes d'inclusion avec des cyclodextrines natives et polymérisées. 2005. Thèse de doctorat. Lille 1.
- [55] SAENGER, Wolfram. Cyclodextrin inclusion compounds in research and industry. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 1980, vol. 19, no 5, p. 344-362.
- [56] FRANK, Sylvan G. Inclusion compounds. *Journal of pharmaceutical sciences*, 1975, vol. 64, no 10, p. 1585-1604.
- [57] TOMMASINI, Silvana, RANERI, Daniela, FICARRA, Rita, et al. Improvement in solubility and dissolution rate of flavonoids by complexation with β -cyclodextrin. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 2004, vol. 35, no 2, p. 379-387.

- [58] MARQUES, Helena Ma Cabral. A review on cyclodextrin encapsulation of essential oils and volatiles. *Flavour and fragrance journal*, 2010, vol. 25, no 5, p. 313-326.
- [59] CASTAGNE, Delphine. étude des interactions entre les cyclodextrines et les membranes liposomales ou biologiques. 2010.
- [60] UEKAMA, Kaneto, HIRAYAMA, Fumitoshi, et IRIE, Tetsumi. Cyclodextrin drug carrier systems. *Chemical reviews*, 1998, vol. 98, no 5, p. 2045-2076.
- [61] ABARCA, Romina L., RODRÍGUEZ, Francisco J., GUARDA, Abel, et al. Characterization of beta-cyclodextrin inclusion complexes containing an essential oil component. *Food chemistry*, 2016, vol. 196, p. 968-975.
- [62] JS, Patil, KADAM, D. V., MARAPUR, S. C., et al. inclusion complex system ; a novel technique to improve the solubility and bioavailability of poorly soluble drugs : a review. 2010
- [63] CAVALLARI, Cristina, ABERTINI, Beatrice, GONZÁLEZ-RODRÍGUEZ, Marisa L., et al. Improved dissolution behaviour of steam-granulated piroxicam. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2002, vol. 54, no 1, p. 65-73.
- [64] KAPOR, Agneš, NIKOLIĆ, Vesna, NIKOLIĆ, Ljubiša, et al. Inclusion complexes of amlodipine besylate and cyclodextrins. *Open Chemistry*, 2010, vol. 8, no 4, p. 834-841.
- [65] ZHAO, Yong-liang, WEI, H., ZHENG, H. H., *et al.* Enhancing water-solubility of poorly soluble drug, Asiatic acid with hydroxypropyl- β -cyclodextrin. *Dig J Nanomater Biostr*, 2010, vol. 5, p. 419-425.

- [66] KIM, Sung Ho, YOUN, Jae Young, KIM, Kyung Min, *et al.* Characterization of an inclusion complex of, 7-dehydrocholesterol and cyclodextrin. *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*, 2010, vol. 16, no 1, p. 119-121.
- [67] GIRI, Tapan Kumar, SA, Biswanath, *et al.* Preparation and evaluation of rapidly disintegrating fast release tablet of diazepam-hydroxypropyl- β -cyclodextrin inclusion complex. *Pharmacology & Pharmacy*, 2010, vol. 1, no 01, p. 18.
- [68] EID, Eltayeb EM, ABDUL, Ahmad Bustamam, SULIMAN, Fakhr Eldin O., *et al.* Characterization of the inclusion complex of zerumbone with hydroxypropyl- β -cyclodextrin. *Carbohydrate Polymers*, 2011, vol. 83, no 4, p. 1707-1714.
- [69] MADAN, Jitender, DHIMAN, Neerupma, PARMAR, Vinod K., *et al.* Inclusion complexes of noscipine in β -cyclodextrin offer better solubility and improved pharmacokinetics. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 2010, vol. 65, no 3, p. 537.
- [70] LEE, Min Young, GANAPATHY, Hullathy Subban, et LIM, Kwon Taek. Controlled drug release applications of the inclusion complex of peracetylated- β -cyclodextrin and water-soluble drugs formed in supercritical carbon dioxide. *Journal of Physics and Chemistry of Solids*, 2010, vol. 71, no 4, p. 630-633.
- [71] NICOLESCU, Camelia, ARAMA, Corina, et MONCIU, Crina-Maria. Preparation and characterization of inclusion complexes between repaglinide and β -cyclodextrin, 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin and randomly methylated β -cyclodextrin. *Farmacia*, 2010, vol. 58, no 1, p. 78-88.

- [72] DANG, Yun-Jie, AN, Lin-Na, HU, Chunhui, *et al.* Inclusion complex of cantharidin with β -cyclodextrin: Preparation, characterization, in vitro and in vivo evaluation. *Journal of Applied Polymer Science*, 2012, vol. 123, no 3, p. 1557-1562.
- [73] HE, Zi-xin, WANG, Zhou-hua, ZHANG, Hao-hao, *et al.* Doxycycline and hydroxypropyl- β -cyclodextrin complex in poloxamer thermal sensitive hydrogel for ophthalmic delivery. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 2011, vol. 1, no 4, p. 254-260.
- [74] ZENG, Jian, REN, Yong, ZHOU, Chengliang, *et al.* Preparation and physicochemical characteristics of the complex of edaravone with hydroxypropyl- β -cyclodextrin. *Carbohydrate polymers*, 2011, vol. 83, no 3, p. 1101-1105.
- [75] SBÂRCEA, L., UDRESCU, L., DRĂGAN, L., *et al.* Fosinopril-cyclodextrin inclusion complexes: phase solubility and physicochemical analysis. *Die Pharmazie-An International Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2011, vol. 66, no 8, p. 584-589.
- [76] NIE, Shufang, ZHANG, Shu, PAN, Weisan, *et al.* In vitro and in vivo studies on the complexes of glipizide with water-soluble β -cyclodextrin-epichlorohydrin polymers. *Drug development and industrial pharmacy*, 2011, vol. 37, no 5, p. 606-612.
- [77] PATIL, S. S. *et* PATIL, A. L. Preparation, characterization and dissolution enhancement of mefloquine hydrochloride- β CD inclusion complex. *Die Pharmazie-An International Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2011, vol. 66, no 6, p. 416-420.

- [78] MOURTZINOS, Ioannis, PAPADAKIS, Spyridon E., IGOUMENIDIS, Panagiotis, *et al.* Encapsulation of Melissa Officinalis leaf's active compounds in β -cyclodextrin and modified starch. *Procedia Food Science*, 2011, vol. 1, p. 1679-1685.
- [79] UPRETI, Mani, STRASSBURGER, Ken, CHEN, You L., *et al.* Solubility enhancement of steviol glycosides and characterization of their inclusion complexes with gamma-cyclodextrin. *International journal of molecular sciences*, 2011, vol. 12, no 11, p. 7529-7553.
- [80] ZHU, Xiaofeng, TAN, Weiming, ZHOU, Fan, *et al.* The effect of phosphate buffer solutions on uniconazole complexation with hydroxypropyl- β -cyclodextrin and methyl- β -cyclodextrin. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, 2012, vol. 73, no 1-4, p. 193-198.
- [81] MA, Suying, WANG, Yong, SHANG, Xiaojun, *et al.* Formulation of Berberine Hydrochloride and Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin Inclusion Complex with Enhanced Dissolution and Reduced Bitterness. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 2012, vol. 11, no 6, p. 871-877.
- [82] CUI, Li, ZHANG, Zhen-Hai, SUN, E., *et al.* Effect of β -cyclodextrin complexation on solubility and enzymatic conversion of naringin. *International journal of molecular sciences*, 2012, vol. 13, no 11, p. 14251-14261.

- [83] PATIL, A. L. et PATIL, S. S. Modification of physicochemical characteristics of Lornoxicam using cyclodextrin as modulator. *Int. J. Pharm. Tech. Res*, 2012, vol. 4, p. 201-207.
- [84] ZHOU, Cai Ju, LI, Li Fang, LIU, Ying, *et al.* Study on the Inclusion Complex of Rutin/Sulfobutylether- β -Cyclodextrin. In : *Advanced Materials Research*. Trans Tech Publications, 2012. p. 1177-1181.
- [85] BETHANIS, Kostas, TZAMALIS, Pavlos, TSORTEKI, Frantzeska, *et al.* Structural study of the inclusion compounds of thymol, carvacrol and eugenol in β -cyclodextrin by X-ray crystallography. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, 2013, vol. 77, no 1-4, p. 163-173.
- [86] ZONG, Wei et BI, Su Mei. The Preparation and Characterization of Inclusion Complex of Ursolic Acid with γ -Cyclodextrin. In : *Advanced Materials Research*. Trans Tech Publications, 2012. p. 712-716.
- [87] LAURO, M. R., CARBONE, C., AUDITORE, R., *et al.* A new inclusion complex of amlodipine besylate and soluble β -cyclodextrin polymer: preparation, characterization and dissolution profile. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, 2013, vol. 76, no 1-2, p. 19-28.
- [88] MAHAJAN, Hitendra S., PINGALE, Mayur H., *et* AGRAWAL, Kapil M. Solubility and dissolution enhancement of saquinavir mesylate by inclusion complexation technique. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, 2013, vol. 76, no 3-4, p. 467-472.

- [89] ZHOU, Qiuna, WEI, Xiaohui, DOU, Wei, et al. Preparation and characterization of inclusion complexes formed between baicalein and cyclodextrins. *Carbohydrate polymers*, 2013, vol. 95, no 2, p. 733-739.
- [90] SAMBASEVAM, Kavirajaa Pandian, MOHAMAD, Sharifah, SARIH, Norazilawati Muhamad, et al. Synthesis and characterization of the inclusion complex of β -cyclodextrin and azomethine. *International journal of molecular sciences*, 2013, vol. 14, no 2, p. 3671-3682.
- [91] BADILLI, Ulya, AMASYA, Gülin, ŞEN, Tangül, et al. Topical emulgel formulation containing inclusion complex of calcipotriol with cyclodextrin. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, 2014, vol. 78, no 1-4, p. 249-255.
- [92] ALFONSI, R., ATTIVI, D., ASTIER, A., et al. Characterization of mitotane (o, p'-DDD)-cyclodextrin inclusion complexes: Phase-solubility method and NMR. In : *Annales Pharmaceutiques Françaises*. Elsevier Masson, 2013. p. 186-192.
- [93] GUO, Bohong, ZHONG, Shufen, LI, Niying, et al. Dissolution enhancement of cefdinir with hydroxypropyl- β -cyclodextrin. *Drug development and industrial pharmacy*, 2013, vol. 39, no 11, p. 1638-1643.

- [94] MASMOUDI, SANAË, FAOUZI, MOULAY ABBES, MEDDAH, BOUCHRA, et al. Inclusion complex of hydrochlorothiazide- γ -cyclodextrin: The effect on aqueous solubility, dissolution rate, bioavailability and the effect on intestinal permeability using using technique Int. J. Pharm. Pharm. Sci, 2013, vol. 5, no 3, p. 718-724.
- [95] SOARES, D. F., NOSEDA, M. D., FELCMAN, J., et al. Supramolecular assemblies of Al^{3+} complexes with vitamin D3 (cholecalciferol) and phenothiazine. Encapsulation and complexation studies in β -cyclodextrin. Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry, 2013, vol. 75, no 1-2, p. 137-145.
- [96] PAMUDJI, JESSIE SOFIA, MAULUDIN, RACHMAT, et LESTARI, VISI ANISA. Improvement of carvedilol dissolution rate through formation of inclusion complex with β -cyclodextrin. Int J Pharm Pharm Sci, 2014, vol. 6, no 4, p. 2-7.
- [97] STALIN, Thambusamy, SRINIVASAN, Krishnan, SIVAKUMAR, Krishnamoorthy, et al. Preparation and characterizations of solid/aqueous phases inclusion complex of 2, 4-dinitroaniline with β -cyclodextrin. Carbohydrate polymers, 2014, vol. 107, p. 72-84.
- [98] RAMÍREZ-AMBROSI, María, CALDERA, Fabrizio, TROTTA, Francesco, et al. Encapsulation of apple polyphenols in β -CD nanosponges. Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry, 2014, vol. 80, no 1-2, p. 85-92.
- [99] WU, Yan, LI, Hui, LU, Zhen-Ming, et al. Enhancement of steroid hydroxylation yield from dehydroepiandrosterone by cyclodextrin complexation technique. Steroids, 2014, vol. 84, p. 70-77.

- [100] TAČIĆ, Ana, SAVIĆ, Ivan, NIKOLIĆ, Vesna, et al. Inclusion complexes of sulfanilamide with β -cyclodextrin and 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, 2014, vol. 80, no 1-2, p. 113-124.
- [101] NIKOLIĆ, Vesna, STANKOVIĆ, Mihajlo, NIKOLIĆ, Ljubiša, et al. Inclusion complexes with cyclodextrin and usnic acid. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, 2013, vol. 76, no 1-2, p. 173-182.
- [102] SUN, Yunbo, DU, Lina, LIU, Yangpu, et al. Transdermal delivery of the in situ hydrogels of curcumin and its inclusion complexes of hydroxypropyl- β -cyclodextrin for melanoma treatment. *International journal of pharmaceutics*, 2014, vol. 469, no 1, p. 31-39.
- [103] DODDAYYA, H., PATIL, Shrishailgouda S., RAMYA SREE, G., et al. Design in vitro evaluation of fast dissolving films containing hydroxypropyl- β -cyclodextrin inclusion complexes of Lamotrigine. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 2014, vol. 4, no 6, p. 99-106.
- [104] MALLARD, Isabelle, BAUDELET, Davy, CASTIGLIONE, Franca, et al. Polydisperse methyl β -cyclodextrin–epichlorohydrin polymers: variable contact time ^{13}C CP-MAS solid-state NMR characterization. *Beilstein journal of organic chemistry*, 2015, vol. 11, no 1, p. 2785-2794.
- [105] GANNIMANI, Ramesh, PERUMAL, Amanda, RAMESH, Muthusamy, et al. Antipyrine–gamma cyclodextrin inclusion complex: Molecular modeling, preparation, characterization and cytotoxicity studies. *Journal of Molecular Structure*, 2015, vol. 1089, p. 38-47.

- [106] PRABU, Samikannu, SWAMINATHAN, Meenakshisundaram, SIVAKUMAR, Krishnamoorthy, et al. Preparation, characterization and molecular modeling studies of the inclusion complex of Caffeine with Beta-cyclodextrin. *Journal of Molecular Structure*, 2015, vol. 1099, p. 616-624.
- [107] LOPEDOTA, A., CUTRIGNELLI, A., LAQUINTANA, V., et al. β -cyclodextrin in personal care formulations: role on the complexation of malodours causing molecules. *International journal of cosmetic science*, 2015, vol. 37, no 4, p. 438-445.
- [108] TANG, Peixiao, WANG, Qing, XU, Kailin, et al. Investigation the complex of 2, 6-di-O-methyl- β -cyclodextrin and chlorzoxazone: preparation, characterization, dissolution, and cytotoxicity. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, 2015, vol. 83, no 1-2, p. 167-176.
- [109] SYUKRI, Yandi, FERNENDA, Laryssa, UTAMI, Fissy Rizki, et al. preparation and characterization of β -cyclodextrin inclusion complexes oral tablets containing poorly water soluble Glimipride using freeze drying method. *INDONESIAN JOURNAL OF PHARMACY*, 2015, vol. 26, no 2, p. 71.
- [110] COWINS, Janet, ABIMBOLA, Olatunji, ANANABA, Godwin, et al. Preparation and characterization of β -sitosterol/ β -cyclodextrin crystalline inclusion complexes. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, 2015, vol. 83, no 1-2, p. 141-148.

- [111] VILANOVA, Neus et SOLANS, Conxita. Vitamin A palmitate- β -cyclodextrin inclusion complexes: characterization, protection and emulsification properties. Food chemistry, 2015, vol. 175, p. 529-535.
- [112] TOPAL, Bedriye, ALTINDAL, Damla Çetin, et GÜMÜŞDERELİOĞLU, Menemşe. Melatonin/HP β CD complex: Microwave synthesis, integration with chitosan scaffolds and inhibitory effects on MG-63CELLS. International journal of pharmaceutics, 2015, vol. 496, no 2, p. 801-811.
- [113] DE SOUZA, Thais M., CORDEIRO, Renata FB, VIANA, Gil M., et al. Inclusion compounds of dibenzylthiourea with hydroxypropylated-cyclodextrins for corrosion protection of carbon steel in acidic medium. Journal of Molecular Structure, 2016, vol. 1125, p. 331-339.
- [114] SUN, Wei, SHE, Meng-Yao, YANG, Zheng, et al. Study on the inclusion behaviour and solid inclusion complex of lomustine with cyclodextrins. Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry, 2016, vol. 86, no 1-2, p. 45-54.
- [115] REN, Yufeng, LIU, Ying, YANG, Zhikuan, et al. Solid inclusion complexes of oleanolic acid with amino-appended β -cyclodextrins (ACDs): Preparation, characterization, water solubility and anticancer activity. Materials Science and Engineering: C, 2016, vol. 69, p. 68-76.
- [116] PRAVEENA, Arumugam, SWAMINATHAN, Meenakshisundarm, PRABU, Samikannu, et al. Host-guest complexation between 3-hydroxyflavone and β -cyclodextrin: Preparation, characterization and cytotoxicity studies. 2016.

- [117] LIU, Yan et ZHANG, Huayang. Study of VD3- β -Clodextrin Inclusion Complex. Journal of Geoscience and Environment Protection, 2016, vol. 4, no 04, p. 163.
- [118] INOUE, Yasuo, IOHARA, Daisuke, SEKIYA, Noboru, et al. Ternary inclusion complex formation and stabilization of limaprost, a prostaglandin E 1 derivative, in the presence of α -And β -cyclodextrins in the solid state. International journal of pharmaceutics, 2016, vol. 509, no 1, p. 338-347.
- [119] SLIMANI-NEE-KENICHE, Assia. synthèse de nouveaux dérivés Aziridines cyclodextrine . 2014. Thèse de doctorat.
- [120] VERMET, G., DEGOUTIN, S., CHAI, F., et al. Visceral mesh modified with cyclodextrin for the local sustained delivery of ropivacaine. International journal of pharmaceutics, 2014, vol. 476, no 1, p. 149-159.
- [121] DYRING-ANDERSEN, B., BONEFELD, C. M., BZOREK, M., et al. The Vitamin D Analogue Calcipotriol Reduces the Frequency of CD8+ IL-17+ T Cells in Psoriasis Lesions. Scandinavian journal of immunology, 2015, vol. 82, no 1, p. 84-91.
- [122] LOFTSSON, T. et PETERSEN, D. S. Cyclodextrin solubilization of water-insoluble drugs: calcipotriol and EB-1089. Pharmazie, 1997, vol. 52, no 10, p. 783-785.
- [123] SINGLA, Vikas, SAINI, Seema, JOSHI, Baibhav, et al. Emulgel: A new platform for topical drug delivery. International Journal of Pharma and Bio Sciences, 2012, vol. 3, no 1, p. 485-498.,

- [124] ZIMMER, Sebastian, GREBE, Alena, BAKKE, Siril S., et al. Cyclodextrin promotes atherosclerosis regression via macrophage reprogramming. *Science translational medicine*, 2016, vol. 8, no 333, p. 333ra50-333ra50.
- [125] PARROT-LOPEZ, H., PERRET, F., et BERTINO-GHERA, B. Les cyclodextrines amphiphiles et leurs applications. Élaboration de nanoparticules de cyclodextrines amphiphiles pour des applications biomédicales. In : *Annales Pharmaceutiques Françaises*. Elsevier Masson, 2010. p. 12-26.
- [126] ZHANG, Nan, LI, Jiahui, JIANG, Wenfeng, et al. Effective protection and controlled release of insulin by cationic β -cyclodextrin polymers from alginate/chitosan nanoparticles. *International journal of pharmaceutics*, 2010, vol. 393, no 1, p. 213-219
- [127] IRIE, Tetsumi et UEKAMA, Kaneto. Cyclodextrins in peptide and protein delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 1999, vol. 36, no 1, p. 101-123.
- [128] UEKAMA, Kaneto. Design and evaluation of cyclodextrin-based drug formulation. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 2004, vol. 52, no 8, p. 900-915.
- [129] CIRRI, Marzia, MENNINI, Natascia, MAESTRELLI, Francesca, et al. Development and in vivo evaluation of an innovative “Hydrochlorothiazide-in Cyclodextrins-in Solid Lipid Nanoparticles” formulation with sustained release and enhanced oral bioavailability for potential hypertension treatment in pediatrics. *International journal of pharmaceutics*, 2017, vol. 521, no 1, p. 73-83.

- [130] VARAN, Cem, WICKSTRÖM, Henrika, SANDLER, Niklas, et al. Inkjet printing of antiviral PCL nanoparticles and anticancer cyclodextrin inclusion complexes on bioadhesive film for cervical administration. *International Journal of Pharmaceutics*, 2017.
- [131] HAMADA, Hiroki, ISHIHARA, Kohji, MASUOKA, Noriyoshi, et al. Enhancement of water-solubility and bioactivity of paclitaxel using modified cyclodextrins. *Journal of bioscience and bioengineering*, 2006, vol. 102, no 4, p. 369-371
- [132] HOOGSTRAATE, A. J., VERHOEF, J. C., TUK, B., et al. In-vivo buccal delivery of fluorescein isothiocyanate–dextran 4400 with glycodeoxycholate as an absorption enhancer in pigs. *Journal of pharmaceutical sciences*, 1996, vol. 85, no 5, p. 457-460.
- [133] TSUTSUMI, Keiko, OBATA, Yasuko, NAGAI, Tsuneji, et al. Buccal absorption of ergotamine tartrate using the bioadhesive tablet system in guinea-pigs. *International journal of pharmaceutics*, 2002, vol. 238, no 1, p. 161-170.
- [134] LOFTSSON, Thorsteinn. Cyclodextrin complexation. U.S. Patent No 5,472,954, 5 déc. 1995
- [135] BLANCHEMAIN, N., HAULON, S., MARTEL, B., et al. Vascular PET prostheses surface modification with cyclodextrin coating: development of a new drug delivery system. *European journal of vascular and endovascular surgery*, 2005, vol. 29, no 6, p. 628-632.

- [136] SOBOCINSKI, Jonathan, LAURE, William, TAHA, Mariam, et al. Mussel inspired coating of a biocompatible cyclodextrin based polymer onto CoCr vascular stents. *ACS applied materials & interfaces*, 2014, vol. 6, no 5, p. 3575-3586.
- [137] SINGH, Mamata, SHARMA, Rohit, et BANERJEE, U. C. Biotechnological applications of cyclodextrins. *Biotechnology advances*, 2002, vol. 20, no 5, p. 341-359.
- [138] MORZUNOVA, T. G. Capillary electrophoresis in pharmaceutical analysis (A review). *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 2006, vol. 40, no 3, p. 158-170.
- [139] LÄMMERHOFER, Michael. Chiral separations by capillary electromigration techniques in nonaqueous media: I. Enantioselective nonaqueous capillary electrophoresis. *Journal of Chromatography A*, 2005, vol. 1068, no 1, p. 3-30.
- [140] Rousseau, A. Enantiomeric separation of chiral drugs in nonaqueous capillary electrophoresis. (2010). Thèse de doctorat. Université de Liège. Faculté de médecine.
- [141] LOFTSSON, Thorsteinn et DUCHÊNE, Dominique. Cyclodextrins and their pharmaceutical applications. *International journal of pharmaceutics*, 2007, vol. 329, no 1, p. 1-11.
- [142] BAR, Raphael. Cyclodextrin-aided bioconversions and fermentations. *Trends in Biotechnology*, 1989, vol. 7, no 1, p. 2-4.

- [143] SINGER, Yossi, SHITY, Halla, et BAR, Raphael. Microbial transformations in a cyclodextrin medium. Part 2. Reduction of androstenedione to testosterone by *Saccharomyces cerevisiae*. *Applied microbiology and biotechnology*, 1991, vol. 35, no 6, p. 731-737.
- [144] KUMAR, R., DAHIYA, J. S., SINGH, D., et al. Biotransformation of cholesterol using *Lactobacillus bulgaricus* in a glucose-controlled bioreactor. *Bioresource technology*, 2001, vol. 78, no 2, p. 209-211.
- [145] GAO, S. et WANG, L. Application of cyclodextrin in environmental science. *Huanjing Kexue Jinzhan*, 1998, vol. 6, no 4, p. 80-86
- [146] WU, C. et FAN, J. Applications of cyclodextrin to water treatment. *Shuichuli Jishu*, 1998, vol. 24, p. 67-70.
- [147] ASTRAY, G., GONZALEZ-BARREIRO, C., MEJUTO, J. C., et al. A review on the use of cyclodextrins in foods. *Food Hydrocolloids*, 2009, vol. 23, no 7, p. 1631-1640
- [148] SZENTE, Lajos et SZEJTLI, Jozsef. Cyclodextrins as food ingredients. *Trends in Food Science & Technology*, 2004, vol. 15, no 3, p. 137-142.
- [149] BUSCHMANN, Hans-Jurgen et SCHOLLMAYER, Eckhard. Applications of cyclodextrins in cosmetic products: A review. *Journal of cosmetic science*, 2002, vol. 53, no 3, p. 185-191.

WEBOGRAPHIE

1. http://encyclopedie_universelle.fracademic.com/5529/CYCLODEXTRINES
2. https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1937/karrer-facts.html
3. <http://www.gosnat.com/muriel/These/partie-reste.htm>
4. <http://www.captisol.com/faqs/category/636/cyclodextrins-general>
5. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2014/12/WC500177936.pdf
6. <https://notendur.hi.is/~thorstlo/general.pdf>
7. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/93142/1/EML_18_eng.pdf
8. <http://www.techniques-ingenieur.fr/base-documentaire/mesures-analyses-th1/analyse-des-macromolecules-biologiques-42380210/electrophorese-capillaire-p3367/separations-chirales-p3367niv10002.html>
9. <http://www.lactualitechimique.org/Biocatalyse-bioconversion-et-biotechnologie-blanche-des-outils-du-vivant-pour-la-chimie>



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

قسم الصيدلي



بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوماً وفياً لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبداً في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترف.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحصى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو احتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد

السيكلودكسترين: استعمالاتها في علم الصيدلة

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرف

السيدة: نسبية بوشلطة

المزادة في: 27 يونيو 1991

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: سيكلودكسترين - ذوبانية - انحلال - توافر بيولوجي -
مركب اندراج.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس	السيد: يحيى الشراح
	أستاذ في علم الأدوية
مشرف	السيد: عبد العزيز بوكروز
	أستاذ في التطبيقات الصيدلانية
	السيد: أحمد الكوزي
	أستاذ في طب الأطفال
أعضاء	السيد: جواد الحارثي
	أستاذ في الكيمياء العلاجية
	السيدة: مينة آيت القاضي
	أستاذة في علم الأدوية والسموم