

Influence de l'hydroxypropyl- β -Cyclodextrine et de l'hydroxypropyl- γ -Cyclodextrine sur la solubilité aqueuse de l'acide ellagique

Influence of hydroxypropyl- β -Cyclodextrin and hydroxypropyl- γ -Cyclodextrin on the aqueous solubility of ellagic acid

Nyamba Isaïe^{1,2*}, Goumbri Bertrand W.¹, Sombié Charles B.¹, Zimé Diawara Hermine¹, Yaméogo Josias B.G.¹, Semdé Rasmané¹

¹Laboratoire de développement des médicaments, Centre de formation, de recherche et d'expertise en sciences pharmaceutiques (CFOREM), École doctorale des sciences et de la santé, Université Joseph KI-ZERBO, 03 BP 7021 Ouagadougou 03 (Burkina Faso)

²Institut Supérieur des Sciences de la Santé (INSSA), Université Nazi Boni, 01 BP 1091 Bobo-Dioulasso 01, Burkina Faso

*Auteur correspondant : Isaïe NYAMBA

Email isaiepharma@uzkz.bf

Reçu le 09 septembre 2024, accepté le 10 novembre 2024 et publié le 14 décembre 2024

Cet article est distribué suivant les termes et les conditions de la licence CC-BY

(<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.fr>)

Résumé

L'acide ellagique présente un grand potentiel de développement commercial et d'application clinique en raison de ses diverses propriétés thérapeutiques, notamment antioxydante, anti-inflammatoire, anticancéreuse, neuroprotectrice, hépato-protectrice et cardioprotectrice. Cependant, sa faible solubilité et sa faible biodisponibilité éclipsent ses perspectives de développement et d'application en tant que nouveau médicament. Afin d'augmenter la solubilité et donc la biodisponibilité de l'acide ellagique, l'hydroxypropyl- β -cyclodextrine et l'hydroxypropyl- γ -cyclodextrine ont été utilisées pour la formation de complexes cyclodextrine-acide ellagique. Après des études de solubilité de phase, des complexes solides ont été préparés par lyophilisation puis caractérisés par spectroscopie infrarouge à transformée de fourier. Les résultats des études de solubilité de phase ont montré une augmentation de la solubilité réelle de l'acide ellagique de 3,12 et de 6,40 fois, respectivement en présence l'hydroxypropyl- β -cyclodextrine et l'hydroxypropyl- γ -cyclodextrine. De plus, un diagramme de type Ap a été obtenu avec les deux dérivés des cyclodextrines naturelles. La spectroscopie infrarouge à transformée de fourier a quant à elle mis en évidence la présence d'interactions entre les groupements hydroxyles de l'acide ellagique et ceux des cyclodextrines.

Mots clés

Acide ellagique, solubilité, cyclodextrines, hydroxypropyl- β -cyclodextrine, hydroxypropyl- γ -cyclodextrine

Abréviations

CDs : cyclodextrines, AE : acide ellagique, HP β CD : hydroxypropyl- β -cyclodextrine, HP γ CD : hydroxypropyl- γ -cyclodextrine

Abstract

Ellagic acid has great potential for commercial development and clinical application due to its diverse therapeutic properties, including antioxidant, anti-inflammatory, anticancer, neuroprotective, hepatoprotective and cardioprotective. However, its poor solubility and bioavailability overshadow its prospects for development and application as a new drug. To increase the solubility and hence bioavailability of ellagic acid, hydroxypropyl- β -cyclodextrin and hydroxypropyl- γ -cyclodextrin were used for the formation of cyclodextrin-ellagic acid complexes. Following phase solubility studies, solid complexes were prepared by lyophilization and then characterized by fourier transform infrared spectroscopy. The results of the phase solubility studies showed a 3.12- and 6.40-fold increase in the real solubility of ellagic acid in the presence of hydroxypropyl- β -cyclodextrin and hydroxypropyl- γ -cyclodextrin, respectively. In addition, an Ap-type diagram was obtained with both derivatives of natural cyclodextrins. Fourier transform infrared spectroscopy revealed the presence of interactions between the hydroxyl groups of ellagic acid and those of cyclodextrins.

Keywords: Ellagic acid, solubility, cyclodextrins, hydroxypropyl- β -cyclodextrin, hydroxypropyl- γ -cyclodextrin.

1. Introduction

L'acide ellagique (AE), un composé polyphénolique actif naturel, présent dans nombreuses espèces végétales telles qu'*Adenium obesum* (Apocynaceae), *Terminalia chebula* (Combretaceae), *Rosa rugosa* (Rosaceae) et *Punica granatum* (Lythraceae) [1]. Sur la base de diverses études pharmacologiques, il a été rapporté que l'AE avait une large gamme d'activités pharmacologiques, notamment des effets antioxydants, antipaludiques, anti-inflammatoires, anticancéreux, antidiabétiques, neuroprotecteurs, hépato-protecteurs et cardioprotecteurs [2], [3]. En raison ces nombreux effets bénéfiques pour la santé humaine, l'AE présente un grand potentiel de développement commercial et d'application clinique [4]. Cependant, sa faible biodisponibilité résultant de sa faible solubilité et de sa faible perméabilité membranaire, limite son utilisation en thérapeutique humaine [5]. Cette biodisponibilité peut toutefois être améliorée par une augmentation de solubilité [6]. En effet, pour être absorbée, la substance active doit se trouver sous forme dissoute au niveau du site d'absorption [7]. La solubilité aqueuse est de ce fait, particulièrement cruciale pour l'administration orale des médicaments qui est, de loin, le mode le plus fréquent d'administration des médicaments [8]. De même, pour être administrée par voie parentérale sous forme de solution aqueuse, la substance active doit être soluble [9]. Il est donc nécessaire d'optimiser la solubilité et la biodisponibilité de l'acide ellagique pour une éventuelle utilisation en thérapeutique humaine [10], [11]. Il existe à cet effet, plusieurs approches chimiques ou physiques de formulation. Les approches chimiques de formulation comprenant la salification, la modification du pH, l'utilisation de cosolvent et la formation de prodrugs, sont des approches conventionnelles efficaces recommandées par de nombreux chercheurs pour améliorer les propriétés des substances actives peu solubles dans l'eau notamment les molécules de la classe IV du système de classification biopharmaceutique [12]. Toutefois, ces approches peuvent conduire à des modifications structurales pouvant engendrer des changements d'activité biologique et l'émergence d'effets toxiques [13], [14]. Les modifications physiques ou galénique incluent, quant à elles, la réduction de taille des particules (micronisation, nanonisation), la formulation à l'état amorphe, les formulations lipidiques, la formation de dispersions solide et la complexation à l'aide de cyclodextrine (CD) [15]. Les CDs sont utilisés dans l'industrie pharmaceutique depuis les années 1970 avec le premier produit prostaglandine E2/ β CD (comprimé sublingual Prostarmon ETM) commercialisé au Japon en 1976. Depuis lors, l'utilisation des CDs dans le domaine pharmaceutique n'a cessé de croître. Ainsi, rien qu'en 2016, les CDs ont fait l'objet de plus de 2 200 articles scientifiques publiés dans des journaux à comité de lecture et ont été cités dans plus de 2 300 brevets et demandes de brevet, dont une grande partie concernait leur utilisation pharmaceutique [16], [17]. Les CDs sont des oligosaccharides cycliques provenant de la dégradation enzymatique de l'amidon, découverts en 1891 par le français Antoine Villiers. Elles sont composées d'unités α -D-glucopyranose reliées entre elles par des liaisons α -1,4. Les CDs naturelles comportent entre six et douze unités α -D-glucopyranose et les plus connues sont α -, β - et γ -CD avec respectivement 6, 7 et 8 unités glycosidiques. Leur structure en trois dimensions apparaît sous la forme d'un cône tronqué à l'extérieur duquel se trouvent les groupements hydroxyles. La partie extérieure est donc hautement hydrophile. L'intérieur de la cavité est quant à lui légèrement hydrophobe [18], [19]. Il est constitué par des atomes d'hydrogène portés par les carbones C₃ et C₅ ainsi que par les atomes d'oxygène participant à la liaison glycosidique ce qui lui confère le caractère apolaire. Cette configuration offre aux CDs, la capacité d'inclure partiellement ou totalement des molécules apolaires de tailles et de formes appropriées, améliorant ainsi leur solubilité, leur stabilité et leur biodisponibilité [20]. Les propriétés physicochimiques insuffisantes des CDs naturelles notamment leur faible solubilité attribuée à la présence de liaisons hydrogène intermoléculaires relativement fortes à l'état cristallin et leur capacité d'inclusion, ont conduit au développement de dérivés synthétiques aux propriétés améliorées [21]. Ainsi, divers types de dérivés de CD, y compris des dérivés hydrophiles, hydrophobes et ioniques, ont été synthétisés. Dans une précédente étude, nous avons évalué l'effet de la β - et γ -CD sur l'augmentation de la solubilité de l'acide ellagique, ce qui a montré un impact relativement faible [13]. Les dérivés hydroxypropylés de ces CDs à savoir l'HP β CD et l'HP γ CD (fig.1) synthétisés par le traitement des CDs naturelles avec de l'oxyde de propylène, ont dès lors été implémentés dans la présente étude dans l'optique de déterminer leur apport à améliorer de la solubilité de l'acide ellagique.

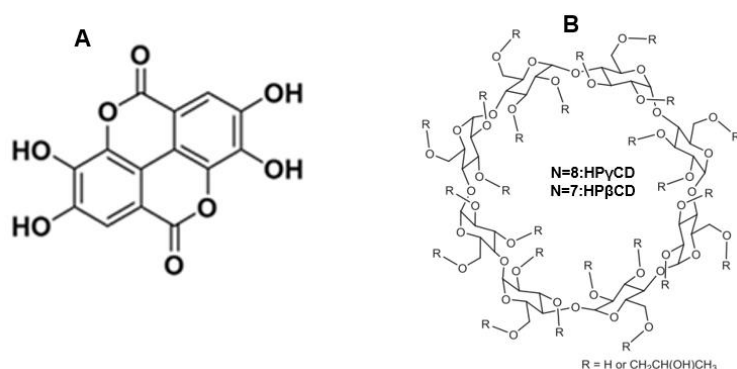


Figure 1 : Structure chimique de l'acide ellagique (A) et de dérivés de cyclodextrine (B) [22]

2. Matériel et méthodes

2.1. Matériel

L'acide ellagique dihydraté (pureté $\geq 98\%$) (Fluorochem Ltd Unit 14, Graphite Way Hadfield, Derbyshire, Royaume-Uni), acétonitrile grade HPLC (J.T. Baker, Deventer, Pays-Bas), l'acide hydrochlorique (37% m/m) et dihydrogénophosphate de sodium (Ph. Eur, Merck, Darmstadt, Allemagne) ont été achetés, de même que l'HP- β -CD (CavamaxTM, Ashland Industries Europe GMBH, Schaffhouse, Suisse). L'HP- β -CD a été généreusement offerte par Roquette[®] (Lestrem, France). L'eau ultrapure a été produite avec le système Milli-Q (Millipore, Bredford, MA, USA). Tous les autres réactifs utilisés étaient de qualité analytique.

2.2. Méthodes

2.2.1. Etude de solubilité de phase

L'étude de la solubilité de phase a été menée conformément à la méthodologie établie par Higuchi et Connors et reproduite dans notre précédente étude [13]. Diverses solutions contenant des concentrations croissantes d'HP β -CD (allant de 0 à 150 mM) et HP γ CD (allant de 0 à 150 mM) dans l'eau milli Q ont été préparées. A ces solutions, a été ajouté un excès de poudre d'acide ellagique. Les suspensions ainsi obtenues ont été soumises à une agitation continue à l'aide d'un bain agitant à la température de $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$, avec une vitesse d'agitation de 144 tours par minute pendant une durée de 24 heures. Des aliquotes ont été prélevées, filtrées (0,45 μm , Millipore) et la concentration d'acide ellagique dans le filtrat a été déterminée par HPLC. Les constantes de stabilité de la complexation (K1:1 et K1:2) ont été déduites du diagramme de solubilité de phase conformément aux équations 1 et 2, dans lesquelles [S0] représente la solubilité intrinsèque de l'acide ellagique en milieu aqueux, tandis que [St] et [Lt] représentent les concentrations de l'acide ellagique et de la cyclodextrine dans la solution, respectivement.

$$K\ 1:1 = \frac{\text{Pente}}{S0(1 - \text{pente})}$$

$$\frac{[\text{St}] - [\text{S0}]}{[\text{Lt}]} = K1:1[\text{S0}] + K1:2[\text{S0}][\text{St}]$$

2.2.2. Préparation des complexes acide ellagique / CDs solides

Les complexes solides ont été obtenus par la technique de lyophilisation. Des solutions contenant les complexes AE/CDs, obtenues selon la méthode précédemment décrite (section 2.2.1), utilisant l'HP- β -CD (150 mM) et HP- γ -CD (150 mM) ont été produites. Après la production, 50 mL de chaque solution ont été répartis de manière égale dans des récipients en verre ouverts et lyophilisés (Epsilon 2-4 LSCplus, Martin Christ Gefriertrocknungsanlagen GmBH, Osterode am Harz, Allemagne) pour obtenir une poudre. Au cours de la première étape du processus de lyophilisation, les échantillons ont été congelés de la température ambiante à la température de -45°C (à une pression de 1 bar) pendant une période de 3 h et 30 min. La dessiccation primaire a été effectuée à -45°C pendant 10 minutes à une pression de 0,8 bar, puis à -15°C pendant 3 heures (à une pression de 0,1 bar) et à -10°C durant 12 heures (à une pression de 0,1 bar). La dernière étape à savoir la dessiccation secondaire a quant elle été effectué à 10°C pendant 5 h (sous une pression de 0,1 bar). Le cycle complet de lyophilisation a duré 23 heures et 40 minutes. Les poudres lyophilisées ont été utilisées pour les tests de caractérisation.

2.2.3. Caractérisation par chromatographie liquide haute performance

Une méthode de quantification de l'acide ellagique par chromatographie liquide haute performance (HPLC), a été mise au point puis validée. Une chaîne HPLC 1200 (Agilent Technologies, Santa Clara, CA) a été utilisée. La séparation chromatographique a été réalisée à l'aide d'une colonne LiChrospher[®]100 RP-18 (125x4 mm, 5 μm) à une température de $40,0^\circ\text{C}$. Le débit de la phase mobile, composée d'un tampon phosphate de pH 2,5 et d'acétonitrile (75 :25 v/v), a été maintenu constant à 1,0 mL/min. Le volume d'injection était de 50 μL , la durée totale de l'analyse était de 6 minutes et la longueur d'onde de détection de l'acide ellagique était de 254 nm. Les résultats ont été analysés à l'aide d'un logiciel Agilent OpenLAB Control Panel.

2.2.4. Caractérisation par spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier

Les spectres FT-IR de l'acide ellagique, de l'hydroxypropyl- β -cyclodextrine de l'hydroxypropyl- γ -cyclodextrine, des complexes CD-AE ainsi que des mélanges physiques correspondants (stœchiométrie 1 :2) ont été réalisés à l'aide d'un spectrophotomètre Frontier FT-IR (Perkin Elmer, Waltham, USA) équipé d'un dispositif ATR en cristal de diamant et d'un détecteur DTGS. Les mesures ont été effectuées à température ambiante sur les échantillons placés directement sur l'ATR. La plage de balayage était entre 4000 et 650 cm^{-1} . Les spectres FT-IR des complexes ont été comparés à ceux des matières premières pures ainsi qu'à ceux des mélanges physiques correspondants.

2.2.5. Analyse statistique

Le logiciel Graph pad Prisme version 5.03 (Graph Pad Software, Inc., La Jolla, CA, USA) a servi au tracé des diagrammes de solubilité de phase et à l'analyse des données. Les résultats sont présentés sous forme de moyenne \pm SD. Les différences statistiques étaient considérées comme significatives entre les groupes si la valeur p était $<0,05$. Toutes les expériences ont été réalisées en triplicata ($n = 3$).

3. Résultats et discussion

3.1. Etude de solubilité de phase

L'étude de solubilité de phase a été réalisée pour étudier la solubilité de l'acide ellagique en présence de l'HP- β -CD et l'HP- γ -CD. Un diagramme de type Ap (figure 2) a été obtenu avec chacun des dérivés de CD. En effet, Higuchi et Connors, en étudiant les effets de la concentration de ligand sur la solubilité d'un substrat, ont déterminé deux types de diagramme appelés diagrammes de solubilité de phase à savoir les diagrammes de type A et ceux de type B [23]–[25]. Les diagrammes de solubilité de phase de type A sont obtenus lorsque la solubilité du substrat (médicament) augmente avec l'augmentation de la concentration du solubilisant (cyclodextrine). Ces diagrammes comprennent trois sous profils. Le sous profil A_L implique une augmentation linéaire de la solubilité du médicament, en fonction de la concentration de la CD et la formation de complexes de stœchiométrie 1:1, 2:1 ou 3:1. Le sous profil A_P indique une isotherme, dans laquelle la courbe s'écarte de la linéarité de manière positive, suggérant que la CD est proportionnellement plus efficace à des concentrations plus élevées. Ce sous profil implique la formation de complexes de stœchiométrie 1:1 puis 1:2. Inversement, les diagrammes de type A_N indiquent un écart négatif par rapport à la linéarité, ce qui signifie que la CD est proportionnellement moins efficace à une concentration plus élevée en terme d'augmentation de solubilité du médicament. Ces diagrammes de type A_N sont difficiles à interpréter. Prises dans leur ensemble, les diagrammes de types A indiquent que des complexes hydrosolubles se forment avec des solubilités supérieures à celles du médicament non complexé. Les diagrammes de type B impliquent la formation de complexes à solubilité limitée dans l'eau et sont subdivisés en deux sous-types : B_S et B_I. Le type B_S indique une augmentation initiale de la solubilité apparente, suivie d'une évolution en plateau puis d'une décroissance. Le type B_I est caractéristique de la formation de complexes insolubles. En général, les dérivés de CD hydrosolubles forment des diagrammes de solubilité de phase de type A tandis que les CD naturelles moins solubles forment fréquemment des profils de type B [26]. La solubilité apparente de l'AE obtenue en présence de l'HP- β -CD et l'HP- γ -CD était de $4,62 \pm 0,26$ $\mu\text{g/mL}$ et de $9,46 \pm 0,68$ $\mu\text{g/mL}$ respectivement. Ces valeurs correspondent à des augmentations respectives de 3,12 et de 6,40 fois la solubilité réelle de l'AE qui est de $1,48 \pm 0,37$ $\mu\text{g/mL}$. Savic et al. ont trouvé une solubilité apparente de l'AE 2,2 fois supérieure à sa solubilité réelle en présence de l'HP- β -CD [27]. Cette différence de résultat pourrait s'expliquer par l'utilisation de concentration plus élevées en HP- β -CD dans notre étude. A concentration égale, l'HP- γ -CD solubilise deux fois plus d'AE que l'HP- β -CD. Ce résultat pourrait s'expliquer par la différence de taille de cavité entre les deux dérivés des CDs. En effet, pour former un complexe d'inclusion soluble, la substance active doit avoir une forme et taille appropriées pour l'inclusion dans la cavité de la CD. L'AE est une molécule plane avec une taille légèrement supérieure à la taille de la cavité de l'HP γ CD, cette dernière étant supérieure à celle de l'HP- β -CD. L'AE a dès lors, une capacité plus élevée à former des complexes d'inclusion avec l'HP γ CD qu'avec l'HP- β -CD. Ces résultats relativement modestes en termes d'augmentation de la solubilité de l'AE par ces dérivés de CDs, pourrait s'expliquer par la faible lipophilie de l'AE ($\log P = 1,05$), sa grande taille moléculaire et sa structure plane qui peut limiter son inclusion dans la cavité du CD en raison d'effets stériques [28], [29]. Toutefois, les CDs et leurs dérivés peuvent formés des complexes d'association avec les substances actives peu solubles, améliorant ainsi leur solubilité [30]. Les complexes HP γ CD/AE apparaissaient également plus stables que ceux formés entre l'HP- β -CD et l'AE. En effet, les constantes de stabilité K 1:1 et K 1:2 des complexes HP γ CD/AE étaient respectivement de 376 et 121M⁻¹ alors que ceux des complexes HP- β -CD/AE étaient de 243 et 79 M⁻¹.

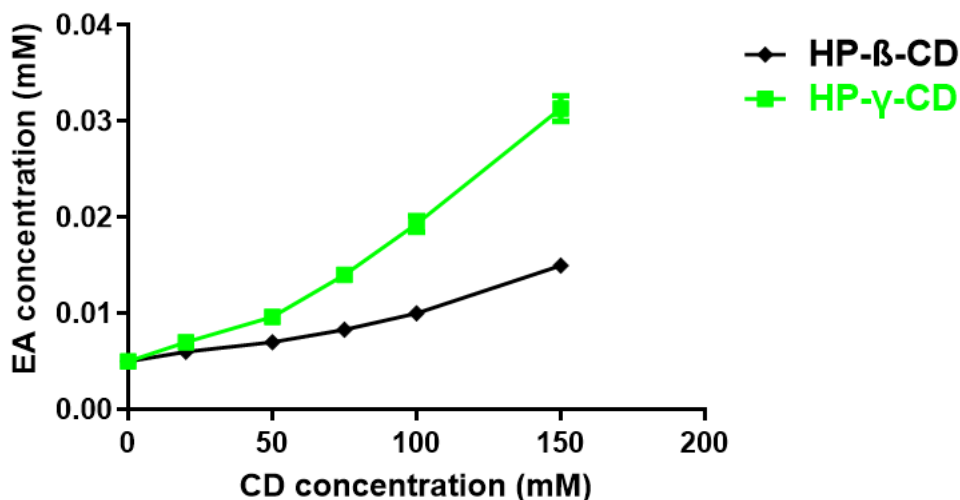


Figure 2 : Diagramme de solubilité de phase de l'acide ellagique à 37°C en présence l'HPβCD (noir) et de l'HPγCD (vert)

3.2. Analyse par spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier

La figure 3 montre les spectres FT-IR de l'AE pur, de l'HPβCD et du complexe HP-β-CD/AE (3B), de l'HPγCD et du complexe HPγCD/AE (3A) ainsi que leurs mélanges physiques dans la région entre 4000 et 650 cm^{-1} . L'AE a dans son spectre, six bandes caractéristiques de ses groupements fonctionnels entre 4000 et 1500 cm^{-1} . Les deux bandes initiales apparaissant respectivement à 3474 cm^{-1} et à 3154 cm^{-1} , correspondaient aux vibrations de valence des groupements hydroxyles (O-H) libres et liés. La bande de vibration de valence des groupements cétones (C=O) est apparue à 1722 cm^{-1} . Les trois dernières bandes apparues à 1617 cm^{-1} , 1580 cm^{-1} et à 1509 cm^{-1} correspondaient à la vibration de valence de la liaison C=C du cycle aromatique. Le spectre FTIR de l'HP β-CD quant à lui, présentait une bande large et intense dans la zone de 3200-3500 cm^{-1} centrée sur 3319 cm^{-1} , résultat de la vibration de valence de la liaison O-H. Le signal de la vibration de valence de la liaison C-H des groupements -CH et -CH₂ est apparue à 2922 cm^{-1} . La bande d'intensité moyenne à 1636 cm^{-1} correspondait à la vibration de déformation de la liaison O-H. Le signal net à 1148 cm^{-1} indiquait la présence de vibration de valence C-C. Les bandes à 1077 et à 1018 cm^{-1} confirment la présence de vibrations de valence des liaisons C-O- dans les groupes éther et hydroxyle de la β-CD. Les bandes de vibrations de déformation de la liaison C-H sont présentes dans la gamme de 950-700 cm^{-1} . Le spectre FTIR de la HP γ-CD présentait à l'instar de l'HP β-CD, une bande large et intense dans la gamme de 3200-3500 cm^{-1} mais centrée sur 3338 cm^{-1} au lieu 3319 cm^{-1} , résultant également de la vibration de valence de la liaison O-H. Le signal de vibration de valence de la liaison C-H des groupements -CH et -CH₂ est apparue à 2926 cm^{-1} . La bande d'intensité moyenne à 1632 cm^{-1} correspondait à la vibration de déformation de la liaison O-H. Le signal net à 1148 cm^{-1} indiquait la présence de vibration de valence C-C. Les bandes à 1080 et à 1018 cm^{-1} confirment la présence de la vibration de valence de la liaison C-O- dans les groupes éther et hydroxyle de la HP γ-CD. Les bandes de vibrations de déformation de la liaison C-H sont présentes dans la gamme de 950-700 cm^{-1} . Les spectres des complexes lyophilisés étaient très proches de ceux des dérivés des CDs en raison de faible proportion de l'AE dans les complexes. Toutefois, les modifications observées sur les différentes bandes orientent sur les types interactions entre les différents composants. Ainsi, la bande aiguë à 3474 cm^{-1} correspondant à la vibration de valence du groupe O-H de AE n'est pas observée dans les spectres des complexes. Ce qui laisse entrevoir une probable implication des groupes O-H de l'AE dans l'interaction avec les dérivés des CDs. Aussi, sur les spectres des complexes, les bandes de vibrations de valence du groupe O-H de la HPβ CD ont été déplacées de plusieurs unités vers des nombres d'onde plus élevés (3350 cm^{-1} au lieu de 3319 cm^{-1}). Avec la HP γ CD, ce déplacement s'est fait en sens inverse c'est -à dire vers des nombres d'onde plus faible (3331 cm^{-1} au lieu de 3338 cm^{-1}). Ces résultats sont en faveur de la formation de complexes d'association entre l'AE et les CDs utilisées. Toutefois des études supplémentaires notamment la caractérisation par spectroscopie à résonance magnétique nucléaire, sont nécessaires pour élucider la nature des interactions entre la substance active et les CDs. Les spectres des mélanges physiques AE/CDs ressemblaient à une simple superposition des spectres individuels des matières premières. Nous notions une prédominance des bandes de l'EA par rapport à ceux des cyclodextrines. De plus, de nombreux changements de nombres d'onde sont observés sur ces spectres indiquant l'existence de faibles interactions entre AE et les cyclodextrines dans ces mélanges physiques.

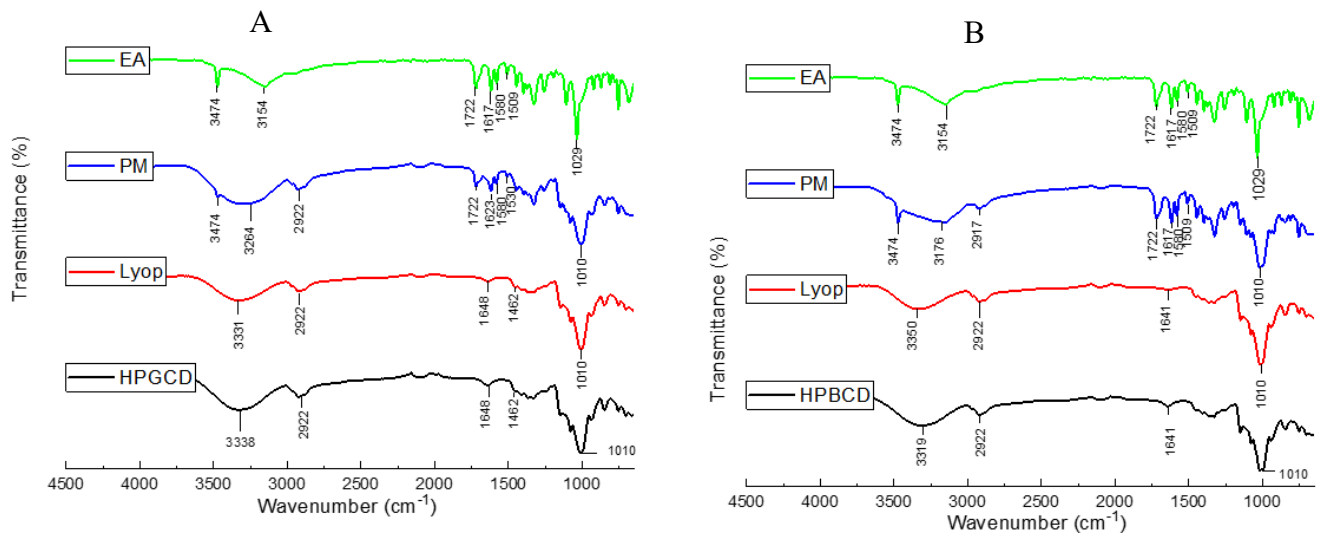


Figure 3 : **A** Spectres infrarouge à transformée de Fourier de l'AE (EA), de l'HP γ CD (HPGCD) et du complexe HP γ CD/AE lyophilisé (Lyop) et du mélange physique HP γ CD/AE (PM). **B** Spectres infrarouge à transformée de Fourier de l'AE (EA), de l'HP β CD (HPBCD) et du complexe HP β CD/AE lyophilisé (Lyop) et du mélange physique HP β CD/AE (PM).

4. Conclusion

Dans cette étude, la complexation à l'aide de CDs a été utilisée pour améliorer les propriétés physicochimiques de l'acide ellagique un composé hautement actif, présentant une faible solubilité. En effet, les cyclodextrines, en raison de leur structure unique et de leurs propriétés physicochimiques, offrent un outil supplémentaire aux formulateurs pour surmonter certains des défis de formulation et d'administration de médicaments. Ces dérivés d'amidon sont des solubilisants utiles, permettant la préparation de formes galéniques liquides orales, solides et parentérales. De plus, les cyclodextrines peuvent améliorer la biodisponibilité des médicaments en augmentant la solubilité aqueuse et les taux de dissolution. Ainsi, en présence de l'HP- β -CD et l'HP γ CD, la solubilité de l'acide ellagique a été multiplié respectivement par 3,12 et de 6,40. Les résultats de la caractérisation de nos complexes par spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier sont en faveur de la formation de complexes d'association. Avec actuellement plus de 50 médicaments approuvés par la Food and Drug Administration, les cyclodextrines occupent une bonne place dans le développement pharmaceutique. Les techniques de complexation sont faciles à implémenter et nécessite des équipements relativement peu coûteux. Dans le contexte de rareté des ressources allouées à la recherche dans les pays en voie de développement, l'utilisation d'approches de formulation peu coûteuses et efficace, serait un atout.

Références bibliographiques

1. I. Nyamba, A. Lechanteur, R. Semdé, and B. Evrard, "Physical formulation approaches for improving aqueous solubility and bioavailability of ellagic acid: A review," *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, vol. 159, no. November 2020, pp. 198–210, 2021, doi: 10.1016/j.ejpb.2020.11.004.
2. W. R. García-Niño and C. Zazueta, "Ellagic acid: Pharmacological activities and molecular mechanisms involved in liver protection," *Pharmacol. Res.*, vol. 97, pp. 84–103, 2015, doi: 10.1016/j.phrs.2015.04.008.
3. P. N. Soh *et al.*, "In vitro and in vivo properties of ellagic acid in malaria treatment," *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 53, no. 3, pp. 1100–1106, 2009, doi: 10.1128/AAC.01175-08.
4. A. Shakeri, M. R. Zirak, and A. Sahebkar, "Ellagic acid: A logical lead for drug development?," *Curr. Pharm. Des.*, vol. 24, no. 2, pp. 106–122, 2018, doi: 10.2174/1381612823666171115094557.
5. J. L. Ríos, R. M. Giner, M. Marín, and M. C. Recio, "A Pharmacological Update of Ellagic Acid," *Planta Med.*, vol. 84, no. 15, pp. 1068–1093, 2018, doi: 10.1055/a-0633-9492.
6. C. M. Hsieh, T. L. Yang, A. D. Putri, and C. T. Chen, "Application of Design of Experiments in the Development of Self-Microemulsifying Drug Delivery Systems," *Pharmaceuticals*, vol. 16, no. 2, pp. 1–27, 2023, doi: 10.3390/ph16020283.
7. R. Holm, M. Kuentz, A. R. Ilie-Spiridon, and B. T. Griffin, "Lipid based formulations as supersaturating oral delivery systems: From current to future industrial applications," *Eur. J. Pharm. Sci.*, vol. 189, no. June, 2023, doi: 10.1016/j.ejps.2023.106556.
8. B. Jadach, A. Froelich, A. Tatarek, and T. Osmałek, "An overview of the methods used to increase the dissolution rate of meloxicam for oral administration," *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, vol. 97, no. December 2023, 2024, doi: 10.1016/j.jddst.2024.105836.

9. B. E. Isaïe Nyamba, Charles B Sombie, Moussa Yabre, Hermine Zime-Diawara, Josias Yameogo, Salf Ouedraogo, Anna Lechanteur, Rasmané Semde, "Pharmaceutical approaches for Enhancing solubility and Oral Bioavailability of Poorly Soluble Drugs," *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, p. 114513, 2024, doi: 10.1016/j.ejpb.2024.114513.
10. O. N. Kavanagh, D. M. Croker, G. M. Walker, and M. J. Zaworotko, "Pharmaceutical cocrystals: from serendipity to design to application," *Drug Discov. Today*, vol. 24, no. 3, pp. 796–804, 2019, doi: 10.1016/j.drudis.2018.11.023.
11. J. Zhang, M. Guo, M. Luo, and T. Cai, "Advances in the development of amorphous solid dispersions: The role of polymeric carriers," *Asian J. Pharm. Sci.*, vol. 18, no. 4, 2023, doi: 10.1016/j.ajps.2023.100834.
12. B. E. Isaïe Nyamba^{1, 2, 3*}, Alexis M W Nembot³, Charles B Sombié², Hermine Zimé Diawara², Josias B.G. Yaméogo², Anna Lechanteur¹, Christian Damblon³, Rasmané Semdé², "Evaluation of the application of polyethylene glycol 8000 as a plasticizer for the development of solid dispersions based on ellagic acid and Eudragit® EPO using hot melt extrusion Evaluation," vol. 3, no. Peg 8000, 2024, doi: 10.57220/jatpb.v3i1.179.
13. I. Nyamba, C. B. Sombie, A. Lechanteur, R. Semde, and B. Evrard, "Potential of Native Cyclodextrins and L-Lysine for Enhancing Ellagic Acid Aqueous Solubility," *Int. J. o?Drug Deliv. Technol.*, 2024, doi: 10.25258/ijddt.14.2.48.
14. I. Nyamba *et al.*, "Preformulation study for the selection of a suitable polymer for the development of ellagic acid-based solid dispersion using hot-melt extrusion," *Int. J. Pharm.*, vol. 641, no. May, 2023, doi: 10.1016/j.ijpharm.2023.123088.
15. D. V. Bhalani, B. Nutan, A. Kumar, and A. K. Singh Chandel, "Bioavailability Enhancement Techniques for Poorly Aqueous Soluble Drugs and Therapeutics," *Biomedicines*, vol. 10, no. 9, 2022, doi: 10.3390/biomedicines10092055.
16. P. Saokham, C. Muankaew, P. Jansook, and T. Loftsson, "Solubility of cyclodextrins and drug/cyclodextrin complexes," *Molecules*, vol. 23, no. 5, pp. 1–15, 2018, doi: 10.3390/molecules23051161.
17. V. Aiassa, C. Garnerio, A. Zoppi, and M. R. Longhi, "Cyclodextrins and Their Derivatives as Drug Stability Modifiers," *Pharmaceuticals*, vol. 16, no. 8, pp. 1–20, 2023, doi: 10.3390/ph16081074.
18. Y. Li, Y. Zhang, W. Dai, and Q. Zhang, "Enhanced oral absorption and anti-inflammatory activity of ellagic acid via a novel type of case in nanosheets constructed by simple coacervation," *Int. J. Pharm.*, vol. 594, no. July 2020, p. 120131, 2021, doi: 10.1016/j.ijpharm.2020.120131.
19. P. Saokham and T. Loftsson, "γ-Cyclodextrin," *Int. J. Pharm.*, vol. 516, no. 1–2, pp. 278–292, 2017, doi: 10.1016/j.ijpharm.2016.10.062.
20. T. Loftsson and M. E. Brewster, "Pharmaceutical applications of cyclodextrins: Basic science and product development," *J. Pharm. Pharmacol.*, vol. 62, no. 11, pp. 1607–1621, 2010, doi: 10.1111/j.2042-7158.2010.01030.x.
21. N. Qiu *et al.*, "Inclusion complex of emodin with hydroxypropyl-β-cyclodextrin: Preparation, physicochemical and biological properties," *J. Mol. Liq.*, vol. 289, p. 111151, 2019, doi: 10.1016/j.molliq.2019.111151.
22. S. V. Kurkov and T. Loftsson, "Cyclodextrins," *Int. J. Pharm.*, vol. 453, no. 1, pp. 167–180, 2013, doi: 10.1016/j.ijpharm.2012.06.055.
23. P. Lv *et al.*, "Structural analysis and cytotoxicity of host-guest inclusion complexes of cannabidiol with three native cyclodextrins," *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, vol. 51, no. February, pp. 337–344, 2019, doi: 10.1016/j.jddst.2019.03.015.
24. A. Cid-Samamed, J. Rakmai, J. C. Mejuto, J. Simal-Gandara, and G. Astray, "Cyclodextrins inclusion complex: Preparation methods, analytical techniques and food industry applications," *Food Chem.*, vol. 384, no. February, p. 132467, 2022, doi: 10.1016/j.foodchem.2022.132467.
25. S. Saboo, D. E. Moseson, U. S. Kestur, and L. S. Taylor, "Patterns of drug release as a function of drug loading from amorphous solid dispersions: A comparison of five different polymers.," *Eur. J. Pharm. Sci.*, vol. 155, no. July, p. 105514, 2020, doi: 10.1016/j.ejps.2020.105514.
26. S. Das and U. Subuddhi, "Studies on the complexation of diclofenac sodium with β-cyclodextrin: Influence of method of preparation," *J. Mol. Struct.*, vol. 1099, pp. 482–489, 2015, doi: 10.1016/j.molstruc.2015.07.001.
27. I. M. Savic *et al.*, "The effect of complexation with cyclodextrins on the antioxidant and antimicrobial activity of ellagic acid," *Pharm. Dev. Technol.*, vol. 24, no. 4, pp. 410–418, 2019, doi: 10.1080/10837450.2018.1502318.
28. V. D. Bulani, P. S. Kothavade, D. M. Nagmoti, H. S. Kundaikar, M. S. Degani, and A. R. Juvekar, "Characterisation and anti-inflammatory evaluation of the inclusion complex of ellagic acid with hydroxypropyl-β-cyclodextrin," *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.*, vol. 82, no. 3, pp. 361–372, 2015, doi: 10.1007/s10847-015-0498-7.
29. V. D. Bulani *et al.*, "Inclusion complex of ellagic acid with β-cyclodextrin: Characterization and in vitro anti-inflammatory evaluation," *J. Mol. Struct.*, vol. 1105, pp. 308–315, 2016, doi: 10.1016/j.molstruc.2015.08.054.

30. H. Li, Q. S. Zhao, S. L. Chang, T. R. Chang, M. H. Tan, and B. Zhao, “Development of cannabidiol full-spectrum oil/2,6-di-O-methyl- β -cyclodextrin inclusion complex with enhanced water solubility, bioactivity, and thermal stability,” *J. Mol. Liq.*, vol. 347, p. 118318, 2022, doi: 10.1016/j.molliq.2021.118318.