REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEURE ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE DE MEDEA

FACULTE DES SCIENCES



Présenté pour obtenir le diplôme de **Master**

En Sciences de la nature et de la vie

Spécialité : Immunologie des Maladies Infectieuses

Par : Mr. RAFIK ALIKACEM

Thème :

EVALUATION DE L'IMPACT DE L'ENCAPSULATION DU CÉLÉCOXIB SUR SON EFFET THÉRAPEUTIQUE ANTI-INFLAMMATOIRE AVÉRÉE, SUR UN MODELE DUNE COLITE ULCERUESE CHEZ LES SOURIS BALB/c

Soutenue publiquement le : 25 /06 /2023., Devant le jury composé de :

Dr. KADI Amina	**MAA**	Université Yahia Farès, Médéa	Président
Dr. BENHAFRI Nadir	**MAA**	Université Yahia Farès, Médéa	Examinateur
Dr. MEZIANE Warda	**MCB**	Université Yahia Farès, Médéa	Encadreur
Dr. GASMI Sara	**MCA**	Université Yahia Farès, Médéa	Co-Encadreur

Année universitaire 2022/2023

Résumé

Introduction : Les MICI/MII, ou maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, sont des affections inflammatoires à long terme qui affectent le système digestif. Ces pathologies, peuvent significativement augmenter le risque du cancer colorectal. Le Célécoxib, à son tour, est un anti-inflammatoire de la classe des inhibiteurs sélectifs de la COX-2, dont la surexpression est associée à un mauvais pronostic dans plusieurs types d'affections malignes. L'encapsulation de médicaments est un domaine en plein essor qui constitue un nouveau mode d'administration des molécules via des formulations chimiques nouvelles, visant l'amélioration de la fonction thérapeutique et en minimisant les effets secondaires systémiques.

Objectifs : Évaluation des taux de quelques paramètres sérologiques et immunologiques pour caractériser l'état inflammatoire systémique de lots comparés de modèles murins avec colite ; traités au célécoxib formulés chimiquement dans des micelles polymériques ou non, afin d'améliorer sa fonction thérapeutique et imiter ses effets secondaires.

But : Le but de la présente étude est d'étudier l'effet de l'encapsulation du Célécoxib sur sa fonction antiinflammatoire avérée dans un modèle d'inflammation du côlon provoquée chez les murins.

Matériels et méthodes : Trente (30) souris ont été suivis dans cette étude. Le modèle expérimental de in-vivo a été induit chez les souris BALB/c males qui sont divisées en 6 groupes : **Groupe 1** : Contrôle Négatif traité au Tampon PBS- (phosphate-buffered saline), **Groupe 2** : Contrôle positif (traité à l'acide acétique), **Groupe 3** : Traitement au PBS et formule vide ; **Groupe 4** : Traitement à l'acide acétique et formule vide ; **Groupe 5** : Traitement à l'acide acétique et Célécoxib ; **Groupe 6** : Acide acétique et principe actif encapsulé. n=7/Groupes, sexe; mâles, âge; 21 jours, Ont été soumis à une étude rétrospective cas/témoins.

Résultats : Les résultats de la numération de la formule sanguine chez six groupes de souris soumises à différents traitements. Il montre que les leucocytes, les lymphocytes, les granulocytes et les MID ne sont pas significativement affectés par les traitements, sauf pour les souris ayant reçu l'acide acétique qui présentent une augmentation des lymphocytes et des MID. Il indique également que les plaquettes et le monoxyde d'azote sont plus élevés chez les souris traitées avec l'acide acétique et le célécoxib, encapsulé ou non, et que les protéines sériques totales sont diminuées par le célécoxib non encapsulé. Il conclut que les concentrations d'albumine sérique sont similaires entre les groupes.

Conclusion : L'encapsulation du célécoxib réduit l'inflammation du colon induite par l'acide acétique chez des souris, en diminuant les marqueurs sérologiques de l'immunité et du stress oxydatif. Cette activité est comparable à celle du célécoxib seul, mais nécessite une optimisation de la formulation et de la posologie. L'effet des autres composants de l'émulsion reste à évaluer.

Mots clés : Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin MICI/MII ; Colite, Célécoxib, Anti-inflammatoire, Encapsulation, Émulsion.

Abstract

Introduction: IBD, or chronic inflammatory bowel disease, is a long-term inflammatory condition affecting the digestive system. These conditions can significantly increase the risk of colorectal cancer. Celecoxib, in turn, is an anti-inflammatory of the selective COX-2 inhibitor class, whose overexpression is associated with a poor prognosis in several types of malignancy. Drug encapsulation is a fast-growing field that represents a new method of administering molecules via novel chemical formulations, with the aim of improving therapeutic function and minimizing systemic side-effects.

Objectives: Evaluation of the levels of a number of serological and immunological parameters to characterize the systemic inflammatory state of comparative batches of murine models with colitis; treated with celecoxib chemically formulated in polymeric micelles or not, in order to improve its therapeutic function and mimic its side effects.

Aim: The results of blood counts in six groups of mice subjected to different treatments. It shows that leukocytes, lymphocytes, granulocytes and MID are not significantly affected by the treatments, except for the mice having received acetic acid which show an increase in lymphocytes and MID. It also indicates that platelets and nitric oxide are higher in mice treated with acetic acid and celecoxib, encapsulated or not, and that total serum proteins are decreased by unencapsulated celecoxib. He concludes that serum albumin concentrations are similar between the groups.

Results: the results of blood counts in six groups of mice subjected to different treatments. It shows that leukocytes, lymphocytes, granulocytes and MID are not significantly affected by the treatments, except for the mice having received acetic acid which show an increase in lymphocytes and MID. It also indicates that platelets and nitric oxide are higher in mice treated with acetic acid and celecoxib, encapsulated or not, and that total serum proteins are decreased by unencapsulated celecoxib. He concludes that serum albumin concentrations are similar between the groups.

Conclusion: Encapsulation of celecoxib reduces acetic acid-induced colon inflammation in mice by decreasing serological markers of immunity and oxidative stress. This activity is comparable to that of celecoxib alone, but requires optimization of the formulation and the dosage. The effect of the other components of the emulsion remains to be assessed.

Keywords: IBD/IBD chronic inflammatory bowel disease; Colitis, Celecoxib, Anti-inflammatory, Encapsulation, Emulsion.

المقدمة: داء الأمعاء الالتهابي أو أمراض الأمعاء الالتهابية المزمنة، هي حالات التهابية طويلة الأمد تؤثر على الجهاز الهضمي. يمكن أن تزيد هذه الأمراض بشكل كبير من خطر الإصابة بسرطان القولون والمستقيم، بدوره السيلكوكسب، هو دواء مضاد للالتهابات من فئة مثبطات الانتقائية كوكس-2، والتي يرتبط تعبيرها المفرط بضعف التشخيص في عدة أنواع من الأورام الخبيثة. التغليف الدوائي هو مجال متزايد وهو طريقة جديدة لإعطاء الجزيئات عبر تركيبات كيميائية جديدة، تهدف إلى تحسين الوظيفة العلاجية وتقليل الآثار الجانبية.

الأهداف: تقييم مستويات بعض العوامل المتغيرة المصلية والمناعية لتوصيف الحالة الالتهابية الجهازية للدفعات المقارنة لنماذج الفئران المصابة بالتهاب القولون. يعالج بالسيليكوكسيب المركب كيميائيا في المذيلات البوليمرية أو غير البوليمرية، من أجل تحسين وظيفته العلاجية والحد من آثاره الجانبية.

الغرض: الهدف من هذه الدراسة هو التحقيق في تأثير تغليف السيليكوكسيب على وظيفته المثبتة المضادة للالتهابات في نموذج التهاب القولون الناجم عن الفئران

.**الكلمات المفتاحية:** مرض التهاب الأمعاء المزمن التهاب القولون ، سيليكوكسيب ، مضاد للالتهابات ، تغليف ، مستحلب .

AVANT-PROPOS

Je présente mes remerciements à toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Je tiens à remercier ma promotrice **Docteure MEZIANE Warda** et ma Co-promotrice Docteure Sara GASMI pour leur disponibilité leurs conseils pertinents qui ont aidé de façon très significative à la réalisation ce mémoire.

Je souhaite remercier les membres du jury pour leur ferveur et dévotion, ainsi que leur honorable présence et temps accordé.

- Monsieur BENHAFRI Nadir, Examinateur
- Madame KADI Amina, Présidente

Nous souhaitons adresser de très chaleureux remerciements aux personnes suivantes, pour leur disponibilité, pour tout ce qu'ils nous ont apporté, et pour avoir accepté de nous consacrer un peu de leur temps précieux :

- Professeur Karine BENACHOUR – Directrice du Laboratoire de Recherche en Biologie et Pharmacologie Expérimentales, Médéa, de nous avoir admise à travailler dans ledit Laboratoire.
- Professeur Mustapha OUNOUNA – Responsable de la Spécialité Immunologie / Immunologie et Maladies infectieuse à l'université de Médéa.
- Professeur Mohamed ANOUN – Directeur du Laboratoire des Matériaux et Environnement LME, Université de Médéa, de nous permettre de réaliser d'analyses d`HPLC au sein de laboratoire
- PhD. Student. Bahria Karima, pour son aide inégalée et précieuse accordée durant toute l'année.
- L'Ensemble des Doctorants (es), Ingénieure et personnels du Laboratoire de Recherche Biologie et Pharmacologie Expérimentales, d'avoir répondu à nos questions et leur aide tout au long de l'élaboration de ce projet.
- Monsieur Madjid SKENDER – Chef service de laboratoire d'analyses de polycliniques de la protection civile de nous fournir les kits d`albumine nécessaire pour notre étude.
- Monsieur Aouej Tarek et le staff de laboratoires pharmaceutiques Pharmalliance, Ouled Fayet de nous offrir le principe actif pure (Célécoxib) pour étudier son effet.

Ce travail a pour but d'étudier l'effet de l'encapsulation du Célécoxib sur sa fonction anti-inflammatoire avérée dans un modèle d'inflammation du côlon provoquée chez les murins. Il a été réalisé au Laboratoire de Recherche de Biologie et Pharmacologie Expérimentales, Université de Médéa ; sous la direction du docteur Warda MEZIANE et du co-encadrement du Docteur Sara Gasmi. Qu'elles soient persuadées de mes vives reconnaissances. Le présent mémoire est structuré en six chapitres : Revues de la littérature, Matériels et méthodes, Résultats et interprétation, Discussion, Conclusions et Perspectives, Bibliographie. Il s'inscrit dans le cadre de ma formation universitaire pour l'obtention du grade de Master II en sciences biologiques (SNV), Spatialité : Immunologie des maladies infectieuses.

Remerciements

D’abord je veux remercier et être reconnaissant à mon Dieu, de m'avoir donné la force et la vision de terminer cinq années d'études universitaires et une demi-année de préparation de ma thèse pleine de journées stressantes et épuisantes.

Ma promotrice Warda Meziane pour m'avoir aidé façonner la sculpture de cette thèse.

Mes parents dans lesquels ils se sont dévoués afin de fournir tout ce dont j'avais besoin inconditionnellement.

Mes sœurs Amina, Meriem, Radja et Soumia pour être les meilleures sœurs que je pouvais demander et me soutenir en toutes circonstances.

Mon groupe de travail pendant cette période Fouzia, Tarek et Ramila pour avoir fait fonctionner ce projet en synchronicité et être là les uns pour les autres alors que nous pensions que nous ne pouvions pas avancer.

Pour les jumelles Adel, Fella et Manar pour avoir été d'excellents collègues pour m'aider jusqu'à la dernière minute.

Mme Bahria et Mr Benhafri pour avoir consacré leur temps afin de nous assister et répondre à nos questions lors de nos expirations.

Ma cousine Sara

Mon groupe d'amis Wissem H, Tarek, Rihem, Nour, Nadjib, Nesrine et Amira avec qui j'ai vécu des moments très joyeux pendant mon séjour à l'université.

Les collègues de la promotion M2 d'Immunologie Sara A, Rofeida, Radia, Rahil, Chaima B, Menaira, Chaima M

Table des matières

Résumé.....
Abstract.....
Avant-propos.....
Table des matières.....
Liste des figures.....
Liste des abréviations.....
Introduction .....

Chapitre 1. Revue de littérature.....
1.1. Colon et Inflammation.....
1.1.1. Inflammation.....
1.1.1.1. Définition.....
1.1.1.2. Types D'inflammation.....
1.1.1.2.1. L'inflammation aigue.....
1.1.1.2.2. L'inflammation chronique.....
1.1.2. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.....
1.1.2.1. Définition.....
1.1.2.2. Epidémiologie.....
1.1.2.3. Facteurs déclencheurs et facteurs de risque.....
1.1.2.4. Immunopathogenèse des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.....
1.1.2.5. Réponse immunitaire innée.....
1.1.2.6. Réponse immunitaire adaptative.....
1.1.2.6.1. Réponse des lymphocytes T.....
1.1.2.6.2. Réponse des cellules B.....
1.2. Encapsulation (Galénique).....
1.2.1. Physiologie du tractus gastro-intestinal.....
1.2.1.1. Rôle fonctionnel de l'estomac dans l'adsorption médicamenteuse.....
1.2.1.2. Rôle fonctionnel de l'intestin grêle dans l'adsorption médicamenteuse.....
1.2.1.3. Rôle fonctionnel du côlon dans l'adsorption médicamenteuse.....
1.2.2. Administration ciblée de médicaments dans le côlon.....
1.2.2.1. Interactions entre le médicament et pH/enzymes.....
1.2.2.2. Mucus.....
1.2.2.3. Rôle fonctionnel de l'épithélium dans l'absorption médicamenteuse.....
1.2.2.4. Pompe à efflux P-Glycoprotéine.....
1.2.2.5. Rôle physiologique du microbiote intestinal.....
1.2.3. L'encapsulation.....
1.2.3.1. Nanoparticules et Nanotechnologie.....
1.2.3.1.1. Nanoparticules de polymères naturels et synthétiques.....
1.2.3.2. Micelles polymériques.....
1.2.3.2.1. Caractéristiques générales.....
1.2.3.2.2. Propriétés principales.....
1.2.3.2.3. Stabilité des micelles et libération de médicaments.....
1.2.4. Ciblage du colon par des nanoparticules de dérivées naturelles.....
1.2.5. Gomme Tragacanthe.....
1.2.5.1. Définition.....
1.2.5.2. Structure et propriétés.....
1.2.5.2.1. Structure.....
1.2.5.2.2. Propriétés physicochimiques.....
1.2.5.2.3. Propriétés Biologiques.....
1.2.5.2.3.1. Evaluation de la toxicité.....
1.2.5.3. Gomme Tragacanthe pour administration des médicaments.....
1.2.5.3.1. L`encapsulation en forme core-shell.....
1.2.5.3.1.1. Gomme Tragacanthe en core-shell en type de Micelles.....
1.2.6. Cire D'abeille.....

1.2.6.1. Definition
1.2.6.1.1. Purification de la cire d'abeille
1.2.6.1.2. Structure et Composition
1.2.6.1.2.1. Propriétés physiques
1.2.6.1.2.2. Composition Chimique
1.2.6.1.3. Utilisations
1.2.6.1.3.1. Utilisations Pharmaceutiques
1.3. Thérapie
1.3.1. Cyclooxygénases
1.3.2. Les Anti-Inflammatoires Non-Stéroïdiens
1.3.2.1. Célécoxib
1.3.2.1.1. Propriétés pharmacocinétiques
1.3.2.1.2. Distribution et liaison aux protéines
1.3.2.1.3. Métabolisme and Elimination

Chapitre 2. Matériels et Méthodes
2.1. Conception de l'étude
2.1.1. Matériels utilises
2.2. Partie Chimique
2.2.1. Préparation d'encapsulation en double émulsion
2.3. Partie Animale
2.3.1. Conditions d'élevage
2.3.2. Induction d'inflammation
2.3.3. Traitement
2.3.4. Le protocole expérimental
2.3.5. Sacrifice et prélèvement d'échantillons
2.4. Analyses sérologiques
2.4.1. Numération Formule Sanguine (FNS)
2.4.2. Spectrophotomètre UV-visible
2.4.2.1. Dosage du NOx (Méthode de GRIESS)
2.4.2.1.1. Principe
2.4.2.1.2. Protocole
2.4.2.2. Dosage des protéines Totales (Méthode de Bradford)
2.4.2.2.1. Principe
2.4.2.2.2. Protocole
2.4.2.3. Détermination de la concentration d'albumine
2.4.2.3.1. Principe
2.4.2.3.2. Protocole

Chapitre 3. Résultats et interprétation
Chapitre 4. Discussion
Chapitre 5. Conclusion et perspectives
Chapitre 6. Bibliographie

Liste des figures

Figure 1.1. Cytokines impliquées dans les réponses inflammatoires aiguës et chroniques .....
Figure 1.2. Les facteurs de risque d'inflammation aiguë peuvent entraîner une .....
Figure 1.3. Altérations du microbiote intestinal dans les maladies inflammatoires de .....
Figure 1.4. Perturbation du système immunitaire de l'hôte dans les maladies inflammation ....
Figure 1.5. Sections du tractus gastro-intestinal (TGI) présentées schématiquement .....
Figure 1.6. Les principaux avantages des nanosystèmes dans le domaine de l'administrati ...
Figure 1.7. Comparaison des tailles de particules et des principales unités des êtres vivan ....
Figure 1.8. Les micelles polymères comme indiqué dans un schéma .....
Figure 1.9. La libération de médicament et l'interaction des micelles avec les fluides .....
Figure 1.10. Composition fractionnaire de la gomme tragacanthe .....
Figure 1.11. Propriétés caractéristiques de la gomme adragante .....
Figure 1.12. Utilisation de Gomme Tragacanthe dans les procédures pharmaceutiques.....
Figure 1.13. Vue d'ensemble des principaux processus impliqués dans la synthèse des .....
Figure 1.14. Mécanisme d'action des anti-inflammatoires non stéroïdiens .....
Figure 2.0. Conception de l'étude.....
Figure 2.1. Omni Sonic Ruptor 400 Ultrasonic Homogenizer .....
Figure 2.2. Spectrophotomètre UV-VIS SP-3000nano.....
Figure 2.3. Appareille numérotation formule sanguine MINDRAY BC-30S .....
Figure 2.4. Centrifugeuse Sigma 2-16 KI.....
Figure 2.5. Etapes de la réalisation de la formule en double émulsions .....
Figure 2.6. L'instillation intra rectale d'acide acétique.....
Figure 2.7. Gavage oral .....
Figure 2.8. Sacrifice des Souris et prélèvement du sang par une ponction cardiaque .....
Figure 2.9. Prélèvement de sérum après la centrifugation du sang depuis des tube sec.....

Liste des tableaux

Tableau 1. Composition de la cire d'abeille.....

Tableau 2. Classification des AINS et de leur COX-1/ Sélectivité COX-2.....

LISTE DES ABREVIATIONS

AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
Cab	Cire D'abeille
CMC	Concentration Micellaire Critique
COX	Cyclooxygénases
CXB	Célécoxib
GT	Gomme Tragacanthe / Gomme Adragante
IBD	Inflammatory Bowel Disease
Ig	Immunoglobulin
IL-	Interleukin
LTh	Lymphocyte T Helper / Auxiliaires
MC	Maladie de Crohn
MICI / MII	Maladies Inflammatoires Chroniques De L'intestin
Np	Nanoparticules
PG	Prostaglandine
RH / CU	Rectocolite Hémorragique / Colite Ulcéreuse
TGI	Tractus gastro-intestinal

Introduction

Les MICI/MII, ou maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, sont des affections inflammatoires à long terme qui affectent le système digestif. Les deux principales formes de MICI sont la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse (Lautenschläger et al., 2014). Alors que l'inflammation de la colite ulcéreuse est limitée à la muqueuse et à la sous-muqueuse du côlon et du rectum et est principalement associée à une distorsion des cryptes et à des abcès (Gohil and Carramusa, n.d.), la maladie de Crohn est associée à une inflammation transmurale et à des ulcères dans l'ensemble de l'appareil gastro-intestinal (TIG). De même, elle est associée cliniquement à des fistules, des ulcères profonds fissurant et des abcès. La diarrhée sanglante, la fièvre, la perte de poids, les douleurs abdominales et/ou les vomissements font partie des signes et symptômes de la maladie de Crohn et de la colite ulcéreuse (Head and Jurenka, 2003). Bien que la cause exacte des MICI soit encore méconnue, les théories à ce sujet incluent des infections, des modifications des bactéries intestinales normales, des troubles auto-immuns, des facteurs génétiques mais encore certains facteurs environnementaux (Fernández-Clotet et al., 2018). Ces pathologies, dans les cas graves, peuvent significativement augmenter le risque incident du cancer colorectal (Rahimi et al., 2007), représentant la troisième cause mondiale de décès (Pan et al., 2018), avec une incidence masculine particulièrement plus élevée (White et al., 2018).

Il est généralement admis que les cellules inflammatoires présentes dans le microenvironnement tumoral sont impliquées dans le processus néoplasique, favorisant la prolifération, la survie et la migration des cellules. Il semble donc justifié d'administrer des médicaments anti-inflammatoires dans le cadre d'une thérapie anticancéreuse. L'inhibition de la cyclo-oxygénase-2 est une voie potentielle associée à la thérapie anticancéreuse, d'autant plus qu'il a été prouvé que la surexpression de cette enzyme (COX-2) est présente dans les tissus cancéreux et qu'elle est également associée à un mauvais pronostic dans plusieurs types d'affections malignes chez l'homme (Tołoczko-Iwaniuk et al., 2019).

Le célécoxib, est un inhibiteur sélectif de la COX-2. Il est utilisé depuis plus de 20 ans, notamment comme anti-inflammatoire, analgésique et antipyrétique. Ces dernières années, le nombre de recherche sur les effets antinéoplasiques du célécoxib a considérablement augmenté. Les essais cliniques concernant le célécoxib se sont principalement axés sur son rôle dans le traitement du cancer du côlon, mais aussi d'autres types de cancers, tes le cancer du (sein, poumon, la prostate, l'estomac, la tête, le cou) (Tołoczko-Iwaniuk et al., 2019). Bien que la classe des inhibiteurs non sélectifs de la cyclooxygénase (COX-2) aient été associées à l'exacerbation et à la rémission des MII, les anti-inflammatoires non stéroïdiens ont été étudiés pour leurs avantages potentiels dans le traitement des maladies du côlon (Long et al., 2016). Les inhibiteurs sélectifs de la COX-2, tel le célécoxib, ont démontré une sécurité et une tolérance améliorées chez les patients atteints de MII (Miao et al., 2014; Sandborn et al., 2006). D'ailleurs, le célécoxib est toujours disponible sur le marché pour une utilisation

à court terme, malgré le fait que de nombreux inhibiteurs de la COX-2 ont été retirés en raison de leurs effets indésirables sur le système cardiovasculaire (Miao et al., 2014).
Fait intéressant, le célécoxib (CXB) a démontré des avantages dans la prise en charge et la prévention de la colite induite expérimentalement (Lee et al., 2014; Bazan et al., 2016), ainsi que la chimio protection contre le cancer colorectal provoqué par les polypes adénomateux (El-Hady et al., 2020). Des formulations ciblées sur le côlon ont été étudiées pour localiser l'effet du CXB dans le côlon tout en minimisant les effets secondaires systémiques afin d'éviter les effets secondaires cardiovasculaires liés à l'utilisation prolongée du CXB (El-Hady et al., 2020).

Cependant, en raison de sa faible solubilité aqueuse et de sa faible vitesse de dissolution dans le TGI, le CXB est classé comme médicament de classe II dans le système de classification biopharmaceutique - sa biodisponibilité est limitée par son faible taux de solvatation -. Sa vitesse de dissolution dans le côlon est donc plus difficile à atteindre vue le faible volume de liquide du côlon et de la viscosité élevée de son contenu (Shameem et al., 1995). De ce fait, plusieurs techniques de formulation ont été utilisées pour augmenter la solubilité du CXB, y compris les dispersions lipidiques (Jo et al., 2018; Jacobsen et al., 2019), les dispersions solides (Bremmell and Prestidge, 2019; Ding et al., 2019), les suspensions (Kim et al., 2018), des nanoparticules polymères (Morgen et al., 2012; Yakushiji et al., 2018) et des micelles polymères (Mennini et al., 2014; Mandracchia et al., 2015).

L'encapsulation de médicaments est un domaine en plein essor. Elle constitue un nouveau mode d'administration de médicaments permettant une amélioration thérapeutique significative. En effet, après l'administration du médicament, la molécule, généralement créée avec comme seul but une activité thérapeutique, se répand passivement dans l'organisme au gré des systèmes circulatoires. Seul un faible pourcentage des molécules, celles effectivement présentes au site d'intérêt, ont l'effet désiré. De plus, de nombreux médicaments présentent des effets secondaires non désirés, causés par leur présence et action dans d'autres endroits anatomiques, du fait de leur non-spécificité de biodistribution. La « dose nécessaire » est donc souvent supérieure à la « dose efficace ».

Dans cette étude, nous discutons une nouvelle formulation de célécoxib encapsulé dans des micelles polymériques pour améliorer la solubilité du médicament dans le côlon et son activité anti-colite, en suivant son activité anti-inflammatoire témoin de l'efficacité de l'encapsulation du CXB.
Dans ce sens, l'évaluation des taux de quelques paramètres sérologiques et immunologiques marqueurs de l'état inflammatoire sur des lots comparés de modèles murins avec colite provoquée ; traités au célicoxib encapsulé ou non.

Chapitre 1. Revue de littérature

1.1. Colon et inflammation

1.1.1. Inflammation

1.1.1.1. Définition

L'inflammation est un mécanisme de défense contre les dommages ou les infections, y compris les blessures physiques, la privation d'oxygène (ischémie), les déficiences du système immunitaire, les agents chimiques, les températures extrêmement élevées ou basses ou les rayonnements ionisants (Feuerstein et al., 2007). En supprimant les cellules et les tissus endommagés de l'attaque d'origine, il aide à éliminer la cause principale de la blessure et commence la guérison et la réparation du tissu blessé (Gurtner et al., 2008). Selon le degré des dommages, le tissu lésé peut retrouver sa forme et sa fonction d'origine. Sans inflammation, il serait impossible de contrôler une infection et une plaie ne guérirait pas, ce qui aurait des effets néfastes (Wang et al., 2022). De plus, une inflammation excessive peut avoir des effets négatifs tels que l'émergence de maladies à long terme comme le cancer et l'athérosclérose (l'accumulation de plaque dans la paroi des vaisseaux sanguins) (Gopalan and Kirk, 2022). Le processus complexe de l'inflammation, qui affecte les tissus vascularisés, dépend de l'activation de nombreux éléments cellulaires et chimiques (Janakiram et al., 2021).

Les signes cardinaux de l'inflammation sont des manifestations physiques de la maladie, notamment la chaleur, la rougeur, la douleur et l'enflure. Les altérations courantes comprennent la vasodilatation et une perméabilité accrue du vaisseau sanguin, permettant aux leucocytes et au plasma de s'échapper vers le site de l'inflammation, dans des vaisseaux sanguins plus petits comme les artérioles et les capillaires proches du site de la blessure (Gopalan and Kirk, 2022). La fièvre et la rougeur sont causées par une augmentation du flux sanguin et une concentration plus élevée de globules rouges au site de la blessure. En raison de la perméabilité accrue de la paroi des vaisseaux sanguins, le plasma du sang peut s'infiltrer dans le site de la blessure, provoquant un gonflement localisé (œdème) dans les tissus environnants (Ansar and Ghosh, 2016). La toxine produite par les cellules infectées ou mourantes est diluée par l'accumulation de liquide dans la zone d'inflammation. La douleur liée à l'inflammation est souvent provoquée par une accumulation localisée de liquide qui comprime les tissus voisins ainsi que par la présence de substances chimiques particulières comme la bradykinine et les prostaglandines qui sensibilisent à la perception de la douleur (Gopalan and Kirk, 2022).

1.1.1.2. Types D'inflammation

Il existe deux types d'inflammation : aiguë et chronique. L'inflammation aiguë est la première réaction du corps à des stimuli nocifs. Elle se manifeste par des symptômes visibles en quelques secondes à quelques minutes et est provoquée par une augmentation du flux sanguin de plasma et de leucocytes dans les tissus lésés (Ansar and Ghosh, 2016). Elle continue jusqu'à ce que l'hôte ne soit plus en danger immédiat, ce qui peut prendre de quelques heures à 8 à 10 jours

(Gopalan and Kirk, 2022). L'inflammation qui persiste pendant deux semaines ou plus est appelée inflammation chronique (Pahwa et al., 2023). Les types de cellules présentes sur le site de l'inflammation changent progressivement à la suite d'une inflammation chronique (Moro-García et al., 2018). Elle se distingue par un mélange de destruction tissulaire et de cicatrisation provoquée par le processus inflammatoire (Schilrreff and Alexiev, 2022). L'inflammation chronique peut parfois se produire comme un processus séparé sans beaucoup d'inflammation aiguë préalable, ou elle peut précéder une réponse inflammatoire aiguë infructueuse (Chen et al., 2017). Le tissu local pourrait être endommagé si l'inflammation dure plus longtemps qu'elle ne le devrait ou cible des tissus qui n'en ont pas besoin. Entre autres, le diabète de type 2, le cancer et les maladies cardiaques ont tous été liés à une inflammation chronique (Gopalan and Kirk, 2022).

Le terme "réponse de phase aiguë" fait référence à une inflammation qui provoque des changements systémiques ; elle s'accompagne fréquemment de fièvre et de leucocytose (augmentation du nombre de leucocytes). Dans les cas graves, la septicémie, une infection bactérienne affectant plusieurs organes, peut être provoquée par une inflammation systémique (Gopalan and Kirk, 2022) (Figure 1.1).

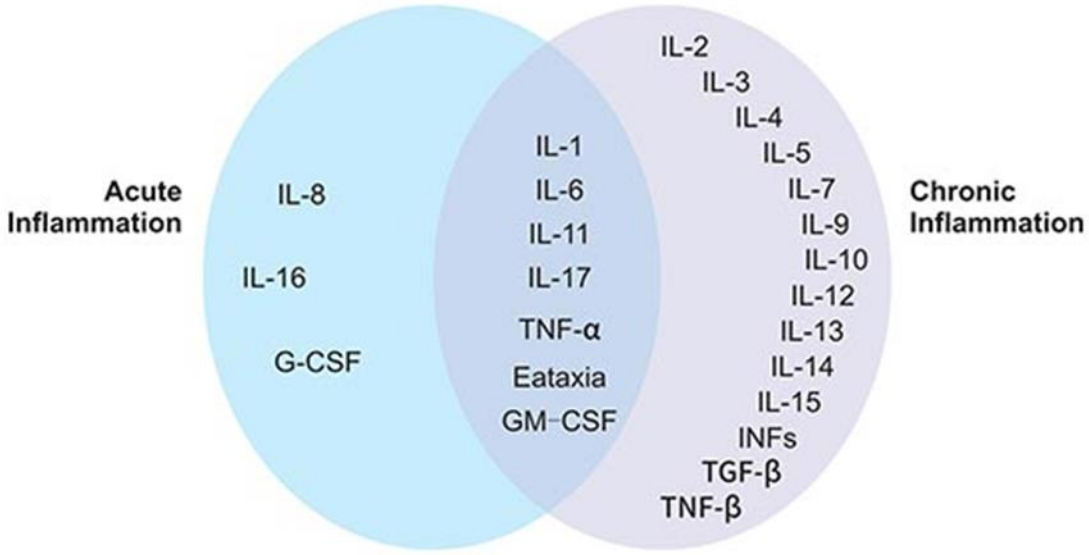


Figure 1.1 Cytokines impliquées dans les réponses inflammatoires aiguës et chroniques ("How do Cytokines work in Inflammatory Diseases? - CUSABIO," n.d.)

1.1.1.2.1. L`Inflammation aiguë

Les macrophages locaux (résidents) commencent immédiatement à phagocyter les microbes étrangers, protégeant ainsi l'organisme des infections pendant la première heure environ. De plus, les macrophages locaux libèrent des médiateurs chimiques qui aident à attirer plus de leucocytes dans la région (Novak and Koh, 2013). Les artérioles et les capillaires de la région se dilatent presque immédiatement, augmentant le flux sanguin vers le site de la blessure (Ansar and Ghosh, 2016). L'histamine libérée par les mastocytes dans la région des lésions tissulaires est la principale cause de cette vasodilatation localisée. L'histamine et d'autres produits

chimiques influencent les cellules endothéliales pour augmenter la perméabilité capillaire, ce qui permet à davantage de leucocytes et de protéines plasmatiques de s'échapper dans les tissus lésés. Ces deux composants sont essentiels pour la défense de l'organisme (Gopalan and Kirk, 2022). La pression osmotique colloïdale dans le liquide interstitiel local est augmentée à la suite d'une accumulation de protéines plasmatiques. De plus, la pression artérielle capillaire élevée causée par l'augmentation du flux sanguin local. Les augmentations de ces deux pressions ont tendance à faire sortir le fluide des capillaires et à réduire la quantité d'eau qui peut y être réabsorbée. L'œdème localisé est causé par une telle modification de l'équilibre hydrique (Gopalan and Kirk, 2022).

1.1.1.2.2. L`Inflammation chronique

Des réponses immunitaires asymptomatiques de bas grade sont souvent les premiers signes d'une inflammation chronique (Herrero-Cervera et al., 2022). Les principales causes d'inflammation chronique sont les infections en cours, l'exposition prolongée à des substances potentiellement toxiques et les maladies auto-immunes, dans lesquelles le système immunitaire du corps attaque ses propres tissus (Pahwa et al., 2023). L'inflammation chronique, par opposition à l'inflammation aiguë, se caractérise par une accumulation de macrophages et de lymphocytes (Fleit, 2014). Elle est également liée à la destruction constante des tissus ainsi qu'aux tentatives de guérison et de réparation. Le processus de guérison commence pendant une inflammation aiguë et peut ne pas être terminé tant que la blessure n'a pas été traitée (Gopalan and Kirk, 2022).

Il est possible de restaurer les tissus lésés dans leurs formes et fonctions d'origine si les dommages sont mineurs et si les tissus détruits ont la capacité de se régénérer (Karin and Clevers, 2016). En revanche, le tissu cicatriciel est utilisé pour remplacer le tissu détruit lorsque les dommages sont graves et qu'une réparation n'est pas possible (Atala et al., 2010). Les substances chimiques appelées adipokines sont libérées par les adipocytes ou les cellules graisseuses. L'inflammation systémique chronique de bas grade provoquée par l'obésité est causée par des adipokines spécifiques comme le TNF-α et l'IL-6 (Gopalan and Kirk, 2022).
De nombreux facteurs de risque importants augmentent la régulation à la hausse de l'inflammation chronique (Gopalan and Kirk, 2022) (Figure 1.2). Une mauvaise alimentation, l'inactivité physique et l'âge ne sont que quelques-uns de ces facteurs de risque (Furman et al., 2019). Il a été démontré que l'accumulation de radicaux libres dans les cellules provoque une augmentation des protéines et des molécules inflammatoires avec l'âge (Martemucci et al., 2022). Des niveaux élevés de protéines pro-inflammatoires sont liés à des régimes riches en graisses saturées et en sucres raffinés, qui à leur tour provoquent une inflammation chronique. De plus, le tabagisme a été associé à une augmentation des médiateurs inflammatoires

(Gopalan and Kirk, 2022). Un exemple des maladies chronique les plus diffus c'est les Maladies inflammatoires chorioniques de l'intestin.

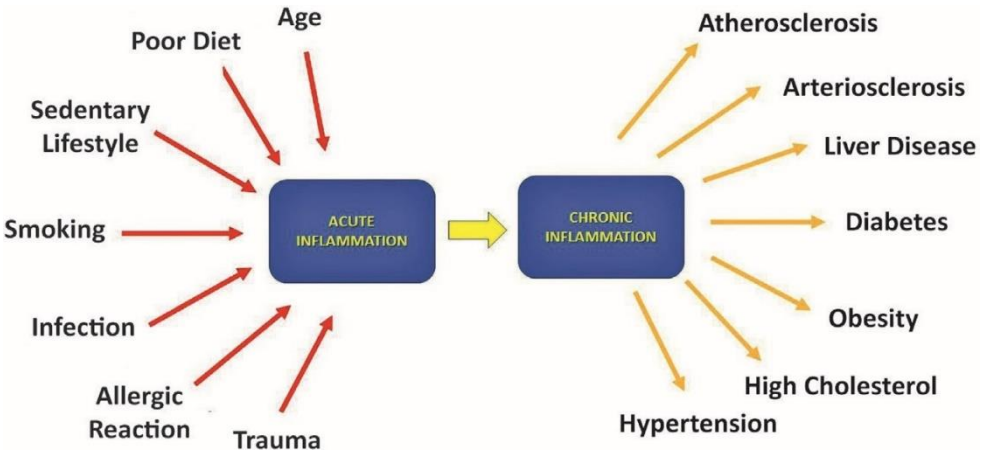


Figure 1.2 Les facteurs de risque d'inflammation aiguë peuvent entraîner une inflammation chronique et une ou plusieurs maladies chroniques (Gopalan and Kirk, 2022)

1.1.2. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

1.1.2.1. Définition

La maladie de Crohn (MC) et la Rectocolite Hémorragique (RH), deux maladies chroniques et récurrentes qui provoquent une inflammation du tractus gastro-intestinal, sont des exemples de maladies inflammatoires de l'intestin (MII). Ces maladies sont liées à une morbidité et une mortalité élevée, qui font peser une lourde charge sur les patients et augmentent le coût des soins de santé (Ramos and Papadakis, 2019).

1.1.2.2. Épidémiologie

L'IBD touche environ 1,6 million d'Américains, dont la MC touche environ 785 000 et la RH touche environ 910 000 (Aniwan et al., 2017). Jusqu'à 2 millions de personnes en Europe souffrent de ces affections, la prévalence étant plus élevée dans les pays occidentaux développés (Ng et al., 2017). L'incidence des MICI a augmenté dans les pays en développement d'Amérique du Sud, d'Asie, d'Afrique et d'Europe de l'Est depuis le début du XXIe siècle, selon de nouvelles études épidémiologiques (Aniwan et al., 2017; Shouval and Rufo, 2017). La question des facteurs environnementaux significatifs impliqués dans le développement de ces troubles inflammatoires chroniques est à nouveau soulevée par l'altération des schémas épidémiologiques dans des populations où les MICI n'étaient pas prévalentes auparavant (Ramos and Papadakis, 2019).

1.1.2.3. Facteurs déclencheurs et facteurs de risque

La prévalence accrue dans des populations particulières à travers le monde soulève la possibilité que les MII aient une composante génétique considérable, et de nouvelles tendances épidémiologiques montrent que les facteurs environnementaux sont cruciaux dans la

pathogenèse de la MC et de la RH. Cela pourrait être le résultat de l'industrialisation des pays en développement (Ng et al., 2017; Shouval and Rufo, 2017).

La plupart des déclencheurs environnementaux peuvent influencer le microbiome, qui à son tour peut jouer un rôle dans la pathogenèse des MICI (Shouval and Rufo, 2017). Cependant, l'intégrité de la barrière intestinale séparant la lumière et la muqueuse doit également être compromise pour que les modifications du microbiome provoquent une inflammation injustifiée et persistante (Xavier and Podolsky, 2007; Nishida et al., 2018). L'équilibre de travail entre les cellules effectrices et régulatrices de la muqueuse intestinale, qui se sont également avérées dérégulées dans cette population de patients, est nécessaire à l'activation du système immunitaire, qui produirait les phénotypes observés en pratique clinique (Cader and Kaser, 2013).

Par conséquent, les résultats cliniques et endoscopiques observés chez les patients atteints de MICI sont le résultat de l'interaction entre la susceptibilité génétique, l'impact environnemental sur le microbiome et l'affaiblissement de la barrière intestinale qui entraînera une activation immunitaire inappropriée (Ramos and Papadakis, 2019) (Figure 1.3).

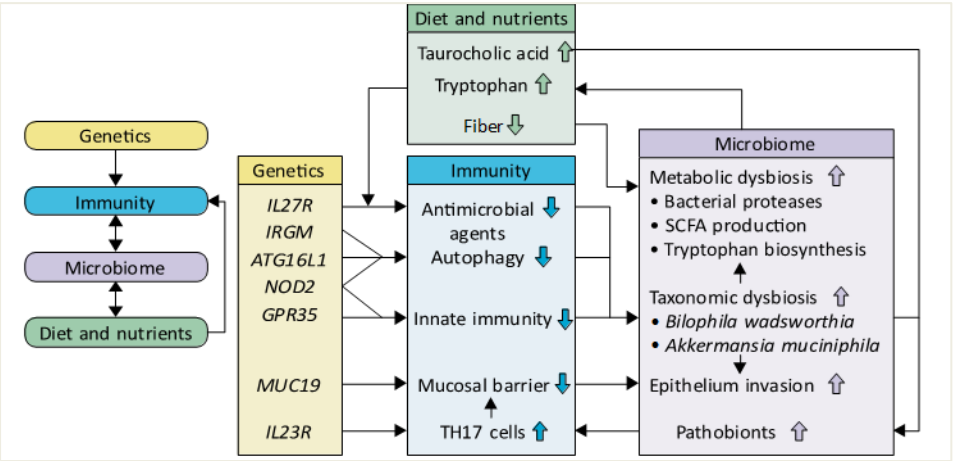


Figure 1.3 Altérations du microbiote intestinal dans les maladies inflammatoires de l'intestin. L'inflammation épithéliale intestinale chronique a été associée à une production accrue de cellules Th17, à un système immunitaire inné compromis, à une barrière muqueuse compromise, à une autophagie altérée et à une diminution des antimicrobiens. Il existe un réseau complexe d'interactions potentielles, certaines impliquant une rétroaction, entre le régime alimentaire, la dysbiose taxonomique et fonctionnelle du microbiome intestinal et les fonctions immunitaires altérées de l'hôte (Ananthakrishnan et al., 2022).

1.1.2.4. Immunopathogenèse des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Le principal mécanisme sous-jacent à l'émergence des MII semble être la rupture de l'homéostasie entre la barrière épithéliale intestinale, la réponse immunitaire et le microbiome intestinal (Maloy and Powrie, 2011). Par conséquent, des modifications du microbiome intestinal, d'autres antigènes luminaux, une perturbation de la barrière épithéliale exposant l'antigène aux macrophages et à d'autres cellules présentatrices d'antigène, une altération de la régulation de la réponse immunitaire innée à ces antigènes et une perturbation du contrôle de la réponse immunitaire par le système immunitaire adaptatif contribuent tous au développement de la MC

et de la RH (Figure 1.4). L'importance de la réponse immunitaire innée dans la pathogenèse des MICI a été spécifiquement mise en évidence par la recherche, qui est étayée par la cooccurrence des MII chez les patients présentant des états d'immunodéficience primaire liés à des mécanismes immunitaires innés compromis (Ananthakrishnan et al., 2022).

1.1.2.5. Réponse immunitaire innée

La première ligne de défense contre les antigènes luminaux est fournie par les réponses immunitaires innées, qui sont des réponses immunitaires non spécifiques aux agents pathogènes (Santaolalla et al., 2011). Les cellules dendritiques, les macrophages, les cellules épithéliales intestinales, les cellules lymphoïdes innées et les myofibroblastes sont quelques-uns des types de cellules qui participent aux réponses immunitaires innées . Les cellules immunitaires innées détectent le microbiote intestinal grâce à la reconnaissance des modèles moléculaires associés aux agents pathogènes (PAMPs) (Higashiyama et al., 2023). Lorsqu'un antigène est présenté à un macrophage ou à une autre cellule présentatrice d'antigène, il est reconnu avec les molécules HLA de classe II présentes à la surface des cellules dendritiques et des macrophages, et cette présentation de l'antigène avec HLA déclenche la réponse immunitaire innée (ten Broeke et al., 2013). Plusieurs variantes génétiques liées à la MC provoquent une réponse immunitaire innée dérégulée, et il est maintenant bien établi que les patients atteints de la MC ont une réponse immunitaire innée défectueuse aux antigènes luminaux (Baumgart and Sandborn, 2012). Cependant, d'autres polymorphismes mononucléotidiques pertinents incluent des variations au niveau de CARD9, IL18RAP et SLC11A1. Deux variantes particulièrement associées à des défauts de la réponse immunitaire innée sont NOD2 et la variante liée à l'autophagie ATG16L1 (Ananthakrishnan et al., 2022).

1.1.2.6. Réponse immunitaire adaptative

1.1.2.6.1. Réponse des lymphocytes T

Le rôle de la réponse immunitaire adaptative dans les MICI a été largement étudié en relation avec les cellules T auxiliaires CD4+ (cellules Th). La pathogenèse des MII implique trois types différents de cellules Th. L'apparition de la MC est influencée par les cellules Th1 et Th17. Des taux accrus de TNF et d'interféron (IFN), les deux principales cytokines pro-inflammatoires produites en réponse à l'activation des cellules CD4+ Th1, sont observés dans la muqueuse intestinale des patients atteints de la MC. Le TNF et l'IFN contribuent tous deux directement aux dommages épithéliaux, et l'IFN augmente la perméabilité intestinale (Ananthakrishnan et al., 2022). La production d'IL1 favorise une activation supplémentaire des lymphocytes T, tandis que la production d'IL8 favorise l'infiltration des neutrophiles. Les patients atteints de la MC ont des taux d'IL2, d'IL8, d'IFN et de TNF plus élevés que ceux atteints de RH (Fujino, 2003; Geremia et al., 2014). D'autre part, la RH a souvent été décrite comme dépendante des réponses médiées par les cellules Th2. La production d'IL4, IL5 et IL13 sont des marqueurs pour les cellules Th2

(Fuss et al., 2004; Heller et al., 2005). Les cellules T muqueuses des patients atteints de RH produisent plus d'IL-5 que les cellules des patients atteints de la MC, et les cellules T tueuses naturelles (NK) de ces patients sécrètent également plus d'IL-13 (Geremia et al., 2014). Malgré cela, certains patients atteints de RH présentent de faibles niveaux d'IL-13 et une prédominance d'inflammation médiée par l'IFN, ce qui suggère que la RH n'est pas toujours une maladie inflammatoire médiée par Th2 (Ananthakrishnan et al., 2022).

La cellule T effectrice connue sous le nom de cellule Th17 est très probablement cruciale dans la pathogenèse de la MC. Ces cellules sécrètent l'IL-17A, l'IL-17F, l'IL-21 et l'IL-22 et sont activées lorsque l'IL-23 se lie aux récepteurs de l'IL-23 à leur surface. À son tour, la sécrétion d'IL-21 augmente l'expression d'IL-23R, ce qui intensifie l'inflammation. Les biopsies muqueuses des patients atteints de MICI montrent une augmentation des cellules Th17 et une surexpression de l'IL-17A (Ananthakrishnan et al., 2022).
Th1/Th17, un sous-type différent de lymphocytes T qui sécrète à la fois l'IL-17A et l'IFN, a été identifié et pourrait contribuer à la pathogenèse des MII. La découverte de variants à risque et protecteurs dans le locus IL23R souligne l'importance de la voie IL17/IL23 dans la pathogenèse de la MC (Duerr et al., 2006).

Afin de réprimer la réponse immunitaire en empêchant l'activation des cellules Th et la fonction effectrice, les cellules T régulatrices (forkhead box P3 [Foxp3+] Treg) sécrètent des médiateurs solubles comme le transforming growth factor (TGF) et l'IL-10. La perturbation de la signalisation de l'IL-10 ou du TFG provoque la manifestation de la colite dans les modèles animaux. Cependant, un essai clinique a révélé que des doses élevées d'IL-10 recombinante étaient inefficaces pour traiter la MC (Schreiber et al., 2000). Les patients atteints de MICI ont des niveaux inférieurs de cellules Treg dans leur sang périphérique, alors que leurs biopsies intestinales ont des niveaux plus élevés de cellules Treg (Ananthakrishnan et al., 2022).
En diminuant la sensibilité des lymphocytes T effecteurs à la fonction régulatrice, la perturbation de la signalisation du TGF dans la muqueuse enflammée des MICI abolit de manière significative l'effet régulateur des cellules Treg (Monteleone et al., 2001; Fahlén et al., 2005). Cependant, les cellules T régulatrices FOXP3 qui sécrètent l'IL-27 sont également présentes dans la muqueuse intestinale (Ananthakrishnan et al., 2022).

1.1.2.6.2. Réponse des cellules B

Par rapport aux lymphocytes T, le rôle des lymphocytes B dans l'apparition des MII est moins clair. Bien que l'immunoglobuline A (IgA) soit la classe prédominante d'immunoglobulines sécrétoires intestinales, les patients atteints de MICI ont une production réduite d'IgA et des niveaux élevés de sous-classes d'IgG et d'IgM. Dans les modèles animaux de colite, les lymphocytes B ont à la fois des fonctions pro- et anti-inflammatoires. Grâce à l'interaction avec

la non-intégrine ICAM3 spécifique aux cellules dendritiques des cellules myéloïdes (DCSIGN), les immunoglobulines elles-mêmes exercent un effet anti-inflammatoire et maintiennent la tolérance des cellules B (Ananthakrishnan et al., 2022).

Contrairement aux patients atteints de la MC, qui produisent plus d'IgG2, les patients atteints de CU produisent plus d'anticorps IgG1 et IgG3. Dans une cohorte de 78 patients atteints de maladie inflammatoire de l'intestin, les biopsies des patients atteints de RH ont montré plus de plasmocytes IgG4+ que les patients atteints de la MC (Virk et al., 2014). Chez les patients atteints de MII, l'infiltration de cellules IgG4 muqueuses peut être liée à une activité accrue de la maladie et à la présence d'une cholangite sclérosante primitive (Raina et al., 2013). Les déficiences en cellules Breg peuvent entraîner une suppression insuffisante de la production de TNF et d'IFN par les lymphocytes T CD4 + par perturbation de la signalisation de l'IL-10 (Ananthakrishnan et al., 2022).

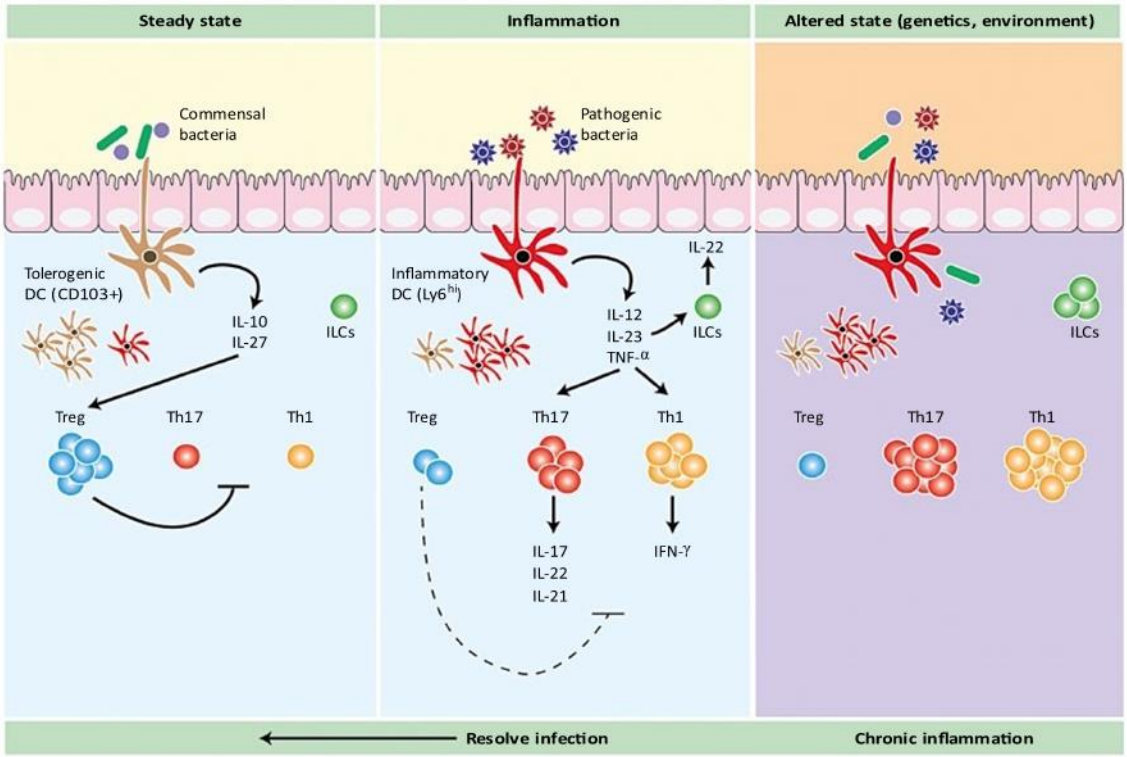


Figure 1.4 Perturbation du système immunitaire de l'hôte dans les maladies inflammatoires de l'intestin. Dans les maladies inflammatoires de l'intestin, les modifications de l'environnement et de la génétique de l'hôte entraînent une inflammation chronique. ILC, lymphocytes intestinaux ; Th1, lymphocytes T auxiliaires Th1 ; Th17, lymphocytes T auxiliaires Th17 ; TNF, facteur de nécrose tumorale ; Treg, lymphocytes T régulateurs ; DC, cellule dendritique (Ananthakrishnan et al., 2022)

1.2. Encapsulation (Galénique)

1.2.1. Physiologie du tractus gastro-intestinal

Une compréhension approfondie de la physiologie du système digestif est nécessaire pour le développement de systèmes d'administration de médicaments dans le côlon. La digestion des aliments et l'absorption d'eau, d'électrolytes et de nutriments sont les deux principales fonctions

assurées par le tractus gastro-intestinal TGI, un système complexe composé de divers organes spécialisés (Arévalo-Pérez et al., 2020). Chaque jour, le système digestif traite un volume total d'environ 10 L. Ce volume représente une concentration typique d'électrolytes dans des conditions de jeûne, qui est d'environ 800 mmol de sodium (Na+), 700 mmol de chlorure (Cl-) et 100 mmol de potassium (K+), bien que la composition exacte puisse changer selon le type d'aliment consommé. À travers les cellules épithéliales du TGI, les nutriments, les électrolytes et les fluides sont transportés, l'intestin grêle agissant comme voie principale pour ces substances. Seuls 100 mL des 1,5 L de liquide qui pénètre dans le côlon sont excrétés avec les selles (Kiela and Ghishan, 2016). Les deux facteurs les plus importants à prendre en compte pour une administration efficace du médicament dans le côlon sont les changements de pH et le temps de séjour sur toute la longueur du TGI (Arévalo-Pérez et al., 2020).

Lors de l'utilisation de modèles animaux pour rechercher et évaluer le calibre, l'efficacité et la sécurité de nouvelles formulations, il est crucial de prendre en compte les variations de la dynamique intestinale entre les humains et les autres espèces. D'un point de vue anatomique, physiologique ou biochimique, l'intestin humain peut être significativement différent des modèles animaux (Kararli, 1995). La variation des valeurs de pH entre les modèles animaux et les humains dans les différentes sections du TGI est une différence importante. Les porcs et les lapins ont des niveaux de pH de l'estomac qui sont similaires à ceux des humains, mais leur duodénum et leur jéjunum ont des niveaux de pH inférieurs à 7,2 (la valeur minimale pour les humains) et leurs niveaux de pH de l'iléon sont plus élevés que ceux généralement trouvés chez les humains. Les souris ont un pH plus élevé dans le petit et le gros intestin et un pH plus bas dans l'estomac. Les modèles animaux les plus appropriés pour évaluer l'efficacité in vivo des formulations pH-dépendantes seraient les porcs et les lapins (Broesder et al., 2020) (Figure 1.5). Le microbiote intestinal de la souris a démontré des différences inter et intra-individuelles dans l'expression des gènes en fonction de la race, des conditions d'hébergement, du régime alimentaire, des conditions potentiellement pathogènes et des traitements pharmacologiques que les souris ont reçus, ainsi que des adaptations évolutives évidentes que chaque espèce a développées. Pour réguler leur propre microbiome (Turner, 2018). Cela est vrai malgré les similitudes qu'ils partagent avec le microbiome humain en termes de type global de micro-organismes.

De nombreuses formulations pour l'administration de médicaments dans le côlon sont basées sur des polysaccharides naturels qui sont métabolisés par des micro-organismes intestinaux. Les variations de ces microbiotes peuvent affecter les conclusions tirées des modèles animaux et la reproductibilité des résultats dans les modèles humains (Arévalo-Pérez et al., 2020).

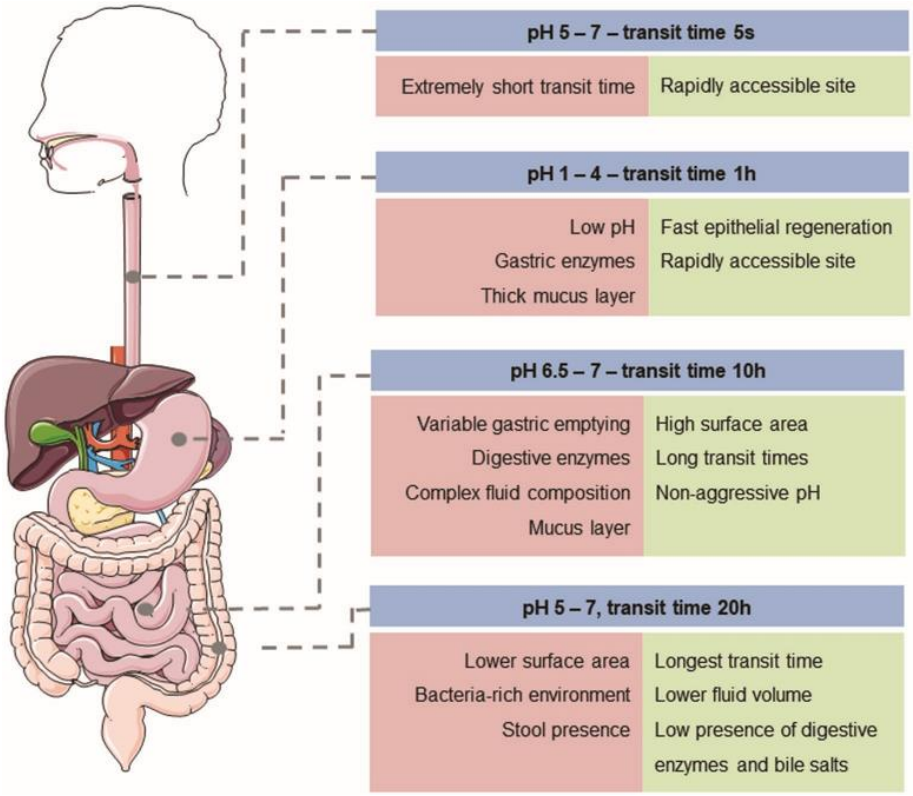


Figure 1.5 Sections du tractus gastro-intestinal (TGI) présentées schématiquement avec leur pH, les temps de transit et d'autres paramètres importants d'administration de médicaments (Durán-Lobato et al., 2020).

1.2.1.1. Rôle fonctionnel de l'estomac dans l'adsorption médicamenteuse

Les formulations nécessitent un passage dans l'estomac avant de pouvoir atteindre le côlon. L'estomac est un organe en forme de sac à haute activité sécrétoire situé à l'extrémité de l'œsophage. Le contenu gastrique a un pH typiquement bas de 2,5 chez les sujets à jeun en raison de la sécrétion d'acide chlorhydrique par les cellules pariétales. Selon les aliments consommés, l'acidité du contenu de l'estomac peut changer après l'ingestion et peut même atteindre des valeurs de pH de 6,6. Ces valeurs peuvent également changer à la suite de diverses maladies. La pepsine et la lipase gastrique, qui sont des enzymes sécrétées par l'estomac qui hydrolysent les protéines et les triglycérides pour améliorer leur absorption plus tard dans l'intestin grêle, présentent des défis supplémentaires (Van Den Abeele et al., 2017). L'intégrité des peptides et des médicaments peut être affectée par cet environnement acide et catalytique, les empêchant d'atteindre leurs sites d'action de manière pleinement fonctionnelle et interférant avec leurs effets systémiques ou locaux sur les patients (Amidon et al., 2015; Aguirre et al., 2016).

En plus du sexe, de la posture, de l'âge et des conditions pathologiques, le temps de séjour des formulations solides non digestibles dans l'estomac varie en fonction de la disposition à jeun/nourrie (Van Den Abeele et al., 2017). Cependant, un certain nombre d'études ont montré que les comprimés solides de plus de 2 mm ont un temps de séjour moyen dans l'estomac à

jeun de 37 min, avec une fourchette de 1 à 185 min (Weitschies et al., 2010), alors que le temps de transit gastrique chez les sujets nourris est directement lié au contenu calorique de l'aliment, allant de 1,5 h à 4,5 h (Arévalo-Pérez et al., 2020).

L'administration de nourriture dans les 2,5 heures suivant la prise d'une formulation solide orale comme un comprimé peut cependant retarder la vidange gastrique et prolonger le temps de séjour gastrique de 1,5 à 2 heures (Abuhelwa et al., 2017).

1.2.1.2. Rôle fonctionnel de l'intestin grêle dans l'adsorption médicamenteuse

L'emplacement optimal pour l'absorption du médicament est dans l'intestin grêle. Il est divisé en trois sections distinctes appelées duodénum, jéjunum et iléon, chacune ayant une affinité différente pour les médicaments et le jéjunum étant l'endroit où se produit la majorité de l'absorption des médicaments (Billat et al., 2017). Cette partie du TGI a un environnement de pH plus élevé que les plages trouvées dans l'estomac. Alors que la partie distale de l'intestin peut atteindre des valeurs de pH de 7,5, les valeurs de pH de la partie proximale peuvent varier de 6,15 à 7,35. L'échange intense d'électrolytes qui entraîne l'absorption de Na + et Cl- en échange de la sortie de H + et HCO3 est ce qui augmente le pH (Amidon et al., 2015; Khutoryanskiy, 2015; Kiela and Ghishan, 2016; Bazban-Shotorbani et al., 2017). L'absorption des médicaments à faible pKa, qui sont principalement des médicaments à acide faible, est déterminée par les valeurs de pH plus élevées dans cette région du système gastro-intestinal (Abuhelwa et al., 2017).

La consommation alimentaire n'a pas d'effet sur le temps de transit de l'intestin grêle, mais le contenu calorique des aliments a un impact significatif car il réduit la variabilité interindividuelle. Malgré cela, le temps de transit moyen dans l'intestin grêle des comprimés est compris entre 3 et 4 heures (Abuhelwa et al., 2017; Lozoya-Agullo et al., 2017).

1.2.1.3. Rôle fonctionnel du côlon dans l'adsorption médicamenteuse

La partie distale du système digestif est le gros intestin, également connu sous le nom de côlon, qui mesure environ 1,5 mètre de long. Les côlons ascendant, transverse et descendant sont les trois segments distincts qui composent le côlon lui-même. Chaque segment a des caractéristiques physiologiques distinctes (Amidon et al., 2015).

En général le côlon a une viscosité plus élevée que le TGI supérieur en raison de sa grande capacité d'absorption d'eau, et ses parois de lumière sont recouvertes d'une épaisse couche de mucus qui empêche les médicaments de se dissoudre correctement et réduit ainsi l'absorption des médicaments (Bansal et al., 2014; Agüero et al., 2017). Les cellules caliciformes, des cellules épithéliales spécialisées qui tapissent la couche conjonctive de la *lamina propia* du côlon, sécrètent du mucus pour créer une seule couche de mucus. En plus de l'eau, des sels inorganiques et des lipides, le mucus contient également de la glycoprotéine de mucine, qui lui confère structure et adhérence (Edwards, 1997; Kumar et al., 2016).

Les niveaux de pH du côlon sont distincts de ceux du TGI supérieur, et ils diffèrent également entre les différents segments du gros intestin. Les niveaux de pH dans le côlon ascendant peuvent varier de 5,26 à 6,72 (Bazban-Shotorbani et al., 2017).
En raison du grand nombre de micro-organismes qui résident dans le côlon et fermentent les glucides pour produire des acides gras courts, les valeurs de pH dans le côlon sont légèrement inférieures à celles de l'iléon. Les acides gras sont absorbés et la sécrétion de H2CO3 est favorisée lors du passage dans le côlon transverse et descendant, augmentant l'alcalinité du milieu (Amidon et al., 2015; Palugan et al., 2015; Kiela and Ghishan, 2016). L'environnement dans la partie distale du côlon peut atteindre des valeurs de pH de 6,6 (Merchant et al., 2016), bien que ces valeurs de pH puissent être réduites par des maladies intestinales telles que la colite ulcéreuse (Nugent, 2001).

L'autre caractéristique distinctive du gros intestin, en plus de son pH généralement élevé, est l'abondance de micro-organismes qui y vivent - jusqu'à 1011-1012 UFC/mL. Le gros intestin contient des espèces de nombreuses familles, les plus courantes étant les Bacteroides, les Bifidumbacteria, les Clostridium, les Prevotella, les Porphyromonas, les Eubacterium, les Ruminococcus, les Streptococcus, les Enterobacterium, les Enterococcus, les Lactobacillus, les Fusobacteria et les Peptostreptococcus (Kotla et al., 2019; Chaubey et al., 2020).

Une énorme activité enzymatique est causée par ce riche microenvironnement. De nombreux processus métaboliques effectués par les bactéries dans le côlon comprennent la déglucuronidation, la décarboxylation, la réduction des doubles liaisons, l'hydrolyse des esters et des amides et les processus de déshydroxylation, qui sont tous capables de dégrader certains polymères et peptides qui peuvent être utilisés pour cibler le système d'administration de médicaments pharmaceutiques (Langguth et al., 1997). Les comprimés non désintégrant pourraient atteindre le côlon chez les sujets à jeun en environ 4 heures, selon une étude (Pišlar et al., 2015). Bien que le temps de transit moyen dans le côlon soit généralement estimé à environ 13 heures (Arhan et al., 1981), il a été déterminé que les modèles de temps de transit colique varient en fonction des conditions de jeûne, de l'heure de la journée et de l'impact de diverses pathologies pouvant interférer avec temps de transit normaux (Wilson, 2010).

1.2.2. Administration ciblée de médicaments dans le côlon

Il est nécessaire de franchir plusieurs barrières présentes dans le TGI pour l'administration orale de médicaments, peptides et protéines. Ces barrières sont conçues pour décomposer les nutriments et empêcher l'entrée des agents pathogènes. Les barrières qui influencent l'arrivée et l'absorption des médicaments, peptides et protéines dans le côlon sont classées en barrières chimiques, enzymatiques et muqueuses (Cao et al., 2019).

1.2.2.1. Interactions entre le médicament et pH/enzymes

Les différents niveaux de pH et les activités enzymatiques dans le TGI sont deux exemples du microenvironnement biochimique auquel sont confrontés les systèmes d'administration orale de médicaments à base de nanoparticules (Np) (Collnot et al., 2012). Différents niveaux de pH peuvent rendre les médicaments sensibles à certaines réactions, telles que l'oxydation, la désamination ou l'hydrolyse, ce qui pourrait entraîner une perte d'activité (Agoram et al., 2001). Par exemple, de nombreux médicaments à base de peptides et de protéines, ainsi que des médicaments comme l'érythromycine, la pénicilline et l'oméprazole, peuvent être rapidement dégradés par l'extrême acidité de l'estomac (Zhang and Merlin, 2018).

Les enzymes du TGI telles que l'amylase salivaire dans la bouche, la pepsine et la lipase gastrique dans l'estomac et la trypsine dans l'intestin peuvent également décomposer les médicaments. Plus de 400 espèces différentes de micro-organismes aérobies et anaérobies se trouvent couramment dans le côlon (Goldberg and Gomez-Orellana, 2003). Ces bactéries sont équipées d'un certain nombre d'enzymes métabolisantes hydrolytiques et réductrices qui décomposent les di-, tri- et polysaccharides (Philip and Philip, 2010). Pour cette raison, les polysaccharides comme le chitosane, la gomme de guar et la pectine sont fréquemment utilisés comme véhicules d'administration de médicaments pour les substances qui ciblent le côlon (Zhang and Merlin, 2018).

1.2.2.2. Mucus

Les médicaments pris par voie orale rencontrent d'abord la couche de mucus en tant que barrière physique (Xiao and Merlin, 2012). Les protéines, y compris les anticorps, les lipides, les déchets bactériens et les sels inorganiques se trouvent toutes dans le complexe d'hydrogel qui compose le mucus (Liu et al., 2015). Les fibres de mucine, qui constituent le réseau dense de mucus et contiennent des segments fortement glycosylés et chargés négativement, sont un composant essentiel des propriétés de barrière du mucus. De plus, les mucines ont des domaines hydrophobes régulièrement espacés qui ont une forte affinité pour attirer les particules hydrophobes (Yang et al., 2014). Bien que de nombreuses petites et grandes molécules thérapeutiques ne puissent pas être administrées par voie orale en raison du mucus, l'encapsulation de ces médicaments dans des supports constitués de Np peut augmenter leur biodisponibilité orale (Lundquist and Artursson, 2016).

L'absorption des médicaments par les cellules épithéliales peut être affectée par la capacité d'un support à interagir avec le mucus. Les Np administrées par voie orale ont trois modes d'action différents : (1) rester liées au chyme, transiter rapidement par le TGI et être rapidement éliminées par les selles ; (2) se liant au mucus faiblement adhérent, restant lié jusqu'à ce que le mucus soit éliminé ; ou (3) pénétrant le mucus, restant lié au mucus fermement adhérent ou pénétrant dans l'épithélium intestinal.

1.2.2.3. Rôle fonctionnel de l’épithélium dans l’absorption médicamenteuse

L'estomac est incapable d'absorber les médicaments en raison de son environnement très acide et de sa teneur en enzymes (Odenwald and Turner, 2017). L'épithélium intestinal, composé de différents types de cellules et d'éléments structurels, est très absorbant. L'épithélium des villosités intestinales est principalement constitué d'entérocytes et de cellules caliciformes. Le passage des pathogènes et des grosses molécules est régulé par les entérocytes, qui permettent également la digestion des nutriments alimentaires (Des Rieux et al., 2006). La couche de gel de mucus est sécrétée par les cellules caliciformes et se compose principalement de glycoprotéines de poids moléculaire élevé (mucines) qui sont en suspension dans une solution électrolytique. De plus, les entérocytes et quelques cellules caliciformes constituent les cellules M, qui se trouvent dans l'épithélium des plaques de Peyer. Les jonctions serrées, qui sont constituées de claudines, d'occludines et de molécules d'adhésion de jonction et relient étroitement ces cellules, créent une barrière robuste qui empêche les molécules et les agents pathogènes de passer (González-Mariscal et al., 2005).

Le transport *via* la voie paracellulaire est restreint dans des conditions physiologiques en raison de la très petite surface des espaces intercellulaires et de l'étanchéité des jonctions entre les cellules épithéliales (Shakweh et al., 2004). Les conditions inflammatoires de l'intestin, en particulier la rectocolite hémorragique, peuvent altérer la perméabilité intestinale, rendant possible le passage plus facile des Np à travers la barrière épithéliale intestinale (Cuvelier et al., 1993)"

1.2.2.4. Pompe à efflux P-Glycoprotéine

À la surface apicale des cellules, la glycoprotéine P (P-gp), un transporteur membranaire d'efflux, sert de pompe d'efflux de médicaments dépendant de l'ATP (Johnstone et al., 2000). La glycoprotéine P peut fonctionner comme un aspirateur hydrophobe, éliminant les substrats hydrophobes de la lumière et les renvoyant dans le milieu extracellulaire avant qu'ils n'entrent dans le cytoplasme. Les médicaments anticancéreux, les immunosuppresseurs, les hormones stéroïdes, les inhibiteurs calciques, les bêta-bloquants des récepteurs adrénergiques et les glycosides cardiaques sont quelques exemples de ces substrats hydrophobes. La glycoprotéine P est fortement exprimée dans les cellules épithéliales de l'intestin grêle, indiquant l'importance de la fonction de cette protéine dans la régulation de la biodisponibilité orale de médicaments spécifiques (Gavhane and Yadav, 2012).

Par exemple, de nombreux médicaments anticancéreux, tels que la vincristine et le paclitaxel, sont des substrats des glycoprotéines P et ne sont pas mieux absorbés lorsqu'ils sont pris par voie orale (Amin, 2013).

1.2.2.5. Rôle physiologique du microbiote intestinal

Le microbiote a un impact sur les processus physiologiques du TGI, de la préservation de l'homéostasie de la barrière locale au contrôle systémique du métabolisme, de l'inflammation, de l'immunité et d'autres processus (Nicholson et al., 2012; Blander et al., 2017). Le vaste microbiome intestinal se trouve principalement dans le côlon anaérobie, où il obtient son énergie en faisant fermenter différents substrats (tels que les di-, tri- et mucopolysaccharides) qui n'ont pas été digérés dans l'intestin grêle.

Les bactéries anaérobies produisent une large gamme d'enzymes réductrices et hydrolytiques pour utiliser ce fourrage comme source de carbone. Ils réagissent en identifiant divers substrats et en libérant les enzymes digestives appropriées au mélange continuellement variable de glucides complexes entrant dans le côlon (Williams et al., 2017). En conséquence, les systèmes d'administration de médicaments peuvent être conçus pour inclure des promédicaments et des polymères biodégradables qui sont spécifiquement dégradés par les enzymes du microbiote. Le microbiote colique convertit les polymères biodégradables utilisés dans les systèmes d'administration de médicaments à base de Np (comme les polysaccharides naturels des plantes, des animaux, des algues et des microbes) en saccharides simples (Qiao et al., 2017; De Anda-Flores et al., 2021).

1.2.3. L`encapsulation

Pour les composés peu solubles, délicats ou agressifs, l'encapsulation est une stratégie essentielle qui peut maximiser l'effet thérapeutique tout en minimisant les effets indésirables (Kita and Dittrich, 2011). Cependant, la création de formulations avec des efficacités d'encapsulation de composés (bio)actifs élevées reste un défi (Tan and Danquah, 2012). L'encapsulation, par exemple, dans des liposomes facilite l'administration de médicaments à un site particulier (tel que le parenchyme cérébral), améliore la stabilité des molécules de médicaments, prolonge l'activité pharmacologique grâce à la libération locale continue de molécules actives et réduit les effets secondaires, améliorant ainsi l'efficacité et la sécurité. de thérapies (Bhujbal et al., 2014).

De nombreux types de biopolymères (particules à base de protéines) et de polymères synthétiques (acide polylactique-co-glycolique, poly--caprolactone, acide polylactique, poly(butylcyanoacrylate ou gélatine) sont utilisés pour leur encapsulation en raison du grand nombre de médicaments avec propriétés très spécifiques et différentes (Martínez Rivas et al., 2017; Yadav et al., 2022). De nombreuses molécules actives encapsulées, telles que celles à propriétés thérapeutiques anticancéreuses (comme la doxorubicine, le paclitaxel, la vincristine), hormonales (leuprolide), antiparasitaires/antifongiques (amphotéricine) ou analgésiques (comme la morphine), ont également été commercialisées dans l'industrie pharmaceutique (Martínez Rivas et al., 2017) (Figure 1.6) . Dans le domaine de la pharmacie, des molécules actives peuvent être encapsulées à l'aide de matériaux autres que des biopolymères ou des

polymères synthétiques. De nouvelles méthodes ont été rapportées, telles que l'utilisation d'érythrocytes comme "capsules" de médicaments (Ge et al., 2018). Au cours des dix dernières années, il y a eu beaucoup d'intérêt pour l'encapsulation de médicaments pour les thérapies anticancéreuses (Alhajamee et al., 2022) et les Np (Gómez-Gaete et al., 2013; Kim et al., 2019).

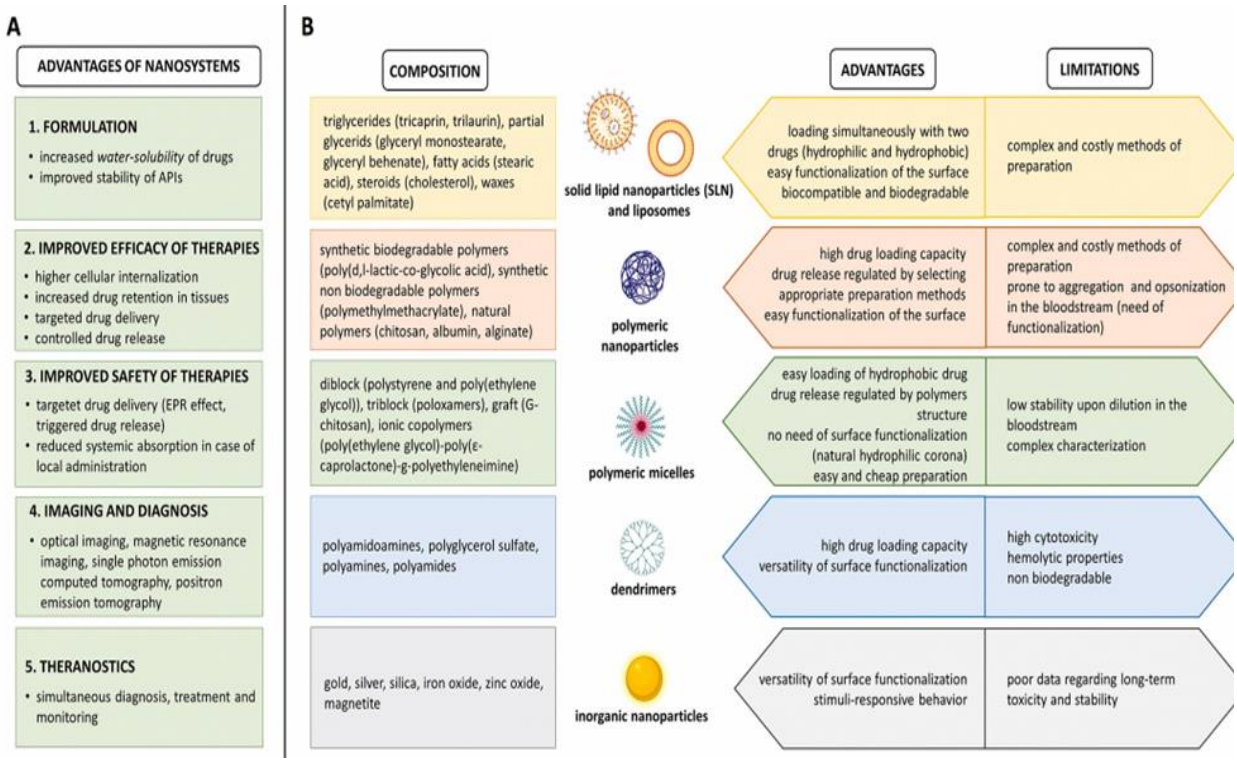


Figure 1.6 Les principaux avantages des nanosystèmes dans le domaine de l'administration de médicaments sont énumérés dans le panneau (A). Les principales classes de polymères ou de matériaux utilisés pour préparer les nanosupports sont représentées schématiquement dans le panneau (B), ainsi que quelques indications sur leurs avantages et leurs inconvénients (Ghezzi et al., 2021).

1.2.3.1. Nanoparticules et nanotechnologie

Le mot grec pour "nain" est "nano", et le préfixe SI signifie 10-9 ou 0,000000001. La nanotechnologie est définie comme une combinaison de science et d'ingénierie de fabrication de pointe où la synthèse ou l'assemblage de matériaux est ciblé à l'échelle du nanomètre (1-100 nm), ou un milliardième de mètre (Figure 1.7). L'avantage d'avoir un rapport surface sur volume plus élevé que les matériaux en vrac est la qualité particulière des matériaux nanométriques. Les Np ont de nombreuses utilisations dans une variété d'industries, de l'agriculture à la médecine. Les Np sont constamment améliorées en médecine pour une variété d'utilisations, y compris l'ingénierie tissulaire, le dépistage des maladies et l'administration de médicaments (Chenthamara et al., 2019).

De ce fait, les nanotechnologies jouent désormais un rôle crucial dans de nombreux domaines, dont la catalyse, l'énergie et l'environnement, l'agriculture, l'optique, les capteurs, l'informatique et bien d'autres (J et al., 2013). Les protéines recombinantes, les vaccins et les nucléotides

peuvent également être efficacement administrés par des Np aux côtés de médicaments conventionnels (Muller and Keck, 2004). Les lipides, les protéines, les polymères synthétiques et naturels, les métaux et d'autres substances organiques et inorganiques peuvent tous être utilisés pour synthétiser des Np (Kim and Hyeon, 2014; Yhee et al., 2014). En fonction des ingrédients utilisés pour la synthèse ou des caractéristiques structurelles des Np, les Np peuvent être divisées en plusieurs groupes, notamment les Np polymères, les liposomes, les dendrimères, les micelles et les Np inorganiques.

Son utilisation et son utilité seraient également déterminées par les procédés de fabrication et les caractéristiques des Np. Mais chaque type de Np utilisée pour l'administration de médicaments thérapeutiques présente à la fois des avantages et des inconvénients (Yhee et al., 2014).

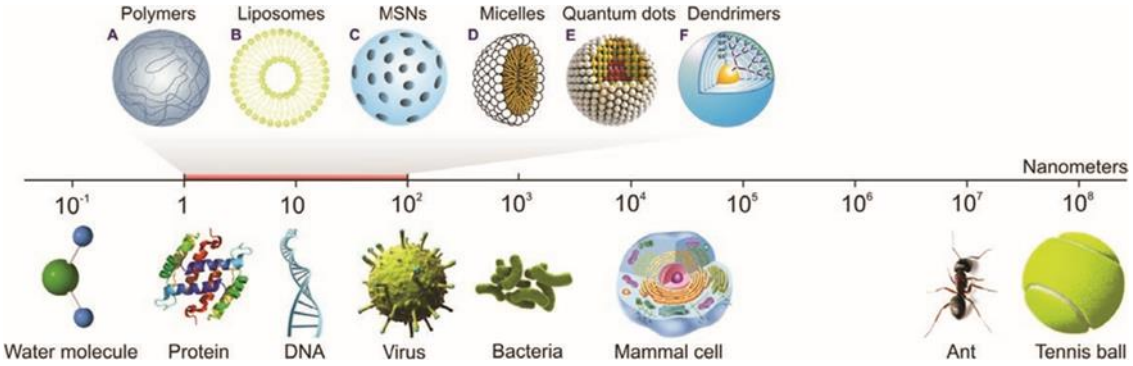


Figure 1.7 Comparaison des tailles de particules et des principales unités des êtres vivants (Zhang and Merlin, 2018)

1.2.3.1.1. Nanoparticules de polymères naturels et synthétiques

Grâce aux développements de la science des polymères et des nanotechnologies, une grande variété de Np de polymères a été décrite. Les propriétés uniques ou les caractéristiques souhaitables des Np polymères déterminent leur application potentielle. La biocompatibilité et la biodégradabilité sont deux des caractéristiques les plus cruciales des Np polymères. En conséquence, ils sont fréquemment utilisés comme système d'administration de médicaments (Kumar et al., 2012). De plus, ils doivent maintenir une stabilité élevée dans un environnement biologique. Pour une utilisation dans des applications d'administration de médicaments, le médicament peut être immobilisé ou encapsulé sur le polymère avant d'être diffusé ou absorbé dans le site cible (Torchilin, 2011).

Ils sont divisés en trois catégories en fonction de la méthode d'encapsulation des médicaments. La première catégorie est composée de polymères linéaires (c'est-à-dire qu'elle utilise une méthode covalente pour la conjugaison de médicaments), la seconde est appelée micelles polymères (composées de copolymères blocs amphiphiles) et la troisième catégorie est constituée d'hydrogels (c'est-à-dire d'encapsulation de médicaments hydrophiles) (Bamrungsap

et al., 2012). La principale caractéristique des Np polymères est la libération contrôlée d'agents thérapeutiques. En plus de servir de supports pour les médicaments pharmaceutiques, les Np polymères biodégradables sont également utilisées pour délivrer des protéines et de l'ADN.
Les polymères synthétiques sont fréquemment utilisés dans la synthèse de Np, notamment les copolymères polylactide-polyglycolide, les polyacrylates et polycaprolactones (PCL), l'acide polylactique (PLA) et le poly (acide lactique-co-glycolique) (PLGA). Le PLA et le PLGA sont avantageux dans la formulation à libération contrôlée pour les applications d'administration parentérale et d'implantation de médicaments en raison de leur compatibilité tissulaire (Soppimath et al., 2001). La composition chimique des Np de polysaccharides influence leurs propriétés structurales (Liu et al., 2008).

1.2.3.2. Micelles polymériques

1.2.3.2.1. Caractéristiques générales

Une structure noyau-coque résultant de l'autoassemblage de copolymères à blocs amphiphiles en solution aqueuse distingue les micelles polymères, qui sont des systèmes de délivrance de médicaments à l'échelle nanométrique. Les molécules amphiphiles coexistent séparément dans des solutions aqueuses diluées et servent de tensioactifs qui abaissent la tension superficielle à l'interface air-eau (Figure 1.8) (Ghezzi et al., 2021).
Au fur et à mesure que davantage de chaînes sont ajoutées au système, l'adsorption à l'interface augmente jusqu'à ce que les unimères s'agrègent car la solution en vrac est saturée. La Concentration Micellaire Critique (CMC) est maintenant atteinte. La concentration minimale de polymères en solution nécessaire à la formation de micelles est donc la définition du paramètre. Ceci suggère que les micelles se désassemblent après dilution en dessous de la CMC, alors que les micelles sont stables à des concentrations de chaînes polymères supérieures à la CMC (Owen et al., 2012; Lu and Park, 2013; Cagel et al., 2017; Yadav et al., 2019). Le facteur le plus crucial pour déterminer la stabilité thermodynamique des micelles est la valeur de CMC. L'équilibre est dynamique et caractérisé par un échange continu des unimères entre la micelle et la phase brute au-dessus de la CMC (Bae and Yin, 2008). La stabilité cinétique, qui mesure la propension des micelles à se désassembler dans le temps lorsque le système est dilué en dessous de la CMC, est un paramètre fondamental en plus de la stabilité thermodynamique (Owen et al., 2012).

Les principaux avantages des micelles polymères par rapport aux micelles constituées de tensioactifs à faible poids moléculaire sont leur CMC inférieure et leur stabilité cinétique supérieure. En fait, les micelles polymères conservent leur structure pendant des périodes de temps beaucoup plus longues que les micelles de surfactant à faible poids moléculaire, qui se désassemblent en quelques microsecondes. Les micelles polymères sont préférées aux micelles composées de tensioactifs à faible poids moléculaire comme systèmes d'administration de

médicaments en raison de leur stabilité cinétique plus élevée et de leur plus faible toxicité (Trivedi and Kompella, 2010).

Les copolymères diblocs amphiphiles (comme le polystyrène et le poly(éthylène glycol)) et les copolymères triblocs (comme les poloxamères) sont les polymères les plus largement utilisés pour le développement des micelles, mais greffés (comme le gchitosan) et ioniques (comme le poly(éthylène glycol)- des copolymères poly(-caprolactone)-gpolyéthylèneimine) sont également utilisés (Li et al., 2015; Mandal et al., 2017; Yadav et al., 2019). Le poly(oxyde de propylène), les polyesters tels que la poly(-caprolactone), les polymères et copolymères d'acide glycolique et lactique, ainsi que la poly(vinyl pyrrolidone), la poly(acryloylmorpholine) et le poly(carbonate de triméthylène) peuvent tous être utilisés pour créer la partie hydrophile, qui est typiquement en PEG (polyéthylène glycol) (Mandal et al., 2017).

Selon la technique utilisée pour la préparation et les propriétés physico-chimiques du médicament, les médicaments peuvent être encapsulés dans les micelles soit lors de leur formation, soit dans une étape ultérieure. La dissolution directe est la technique de préparation la plus simple ; d'autres approches comprennent la dialyse, l'émulsion avec évaporation de solvant (ou de co-solvant) et la coulée en solution suivie d'une hydratation du film. Qui dépendent également des caractéristiques du polymère et du médicament lors du choix d'une méthode. Le médicament peut être hébergé à divers endroits, près de la surface ou dans le noyau interne, selon ses propriétés, car les propriétés des micelles, telles que la polarité et le degré d'hydratation, ne sont pas uniformes dans le support. Les médicaments hydrophobes sont fréquemment chargés et conservés dans le noyau interne. Le médicament peut également être lié de manière covalente au polymère dans des cas particuliers (conjugué polymère-médicament) (Ghezzi et al., 2021) .

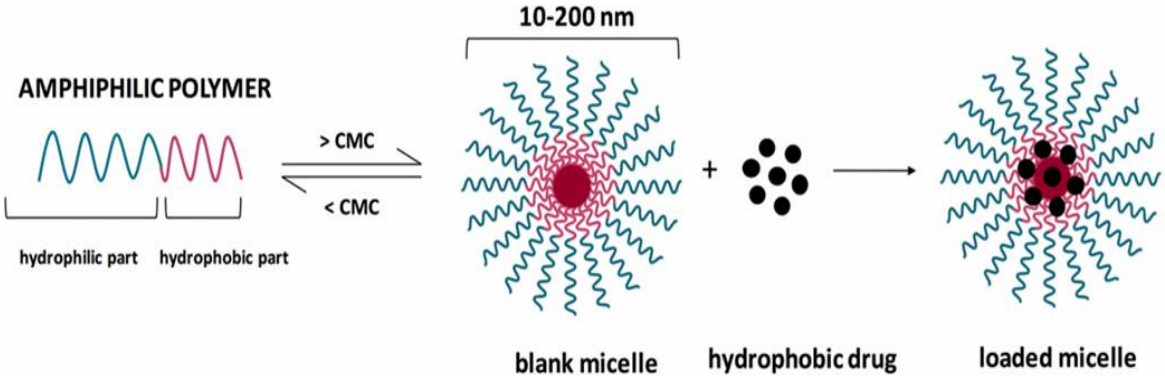


Figure 1.8 Les micelles polymères comme indiqué dans un schéma (Ghezzi et al., 2021)

1.2.3.2.2. Propriétés principales

Les micelles polymères sont des supports attrayants pour diverses voies d'administration en raison de leur petite taille, de leur préparation simple et de leurs bonnes propriétés de solubilisation (Ghezzi et al., 2021). Ils peuvent augmenter la biodisponibilité du médicament et

générer une libération ciblée et contrôlée du médicament, qui sont tous deux utiles pour minimiser les effets secondaires (Ambade et al., 2005; Mikhail and Allen, 2009). L'injection/perfusion intraveineuse (i.v.), qui est principalement utilisée pour la chimiothérapie, est la voie d'administration des micelles qui a reçu le plus d'attention (Jones and Leroux, 1999; Zhang et al., 2014; Cho et al., 2015). Cependant, l'administration orale (Gaucher et al., 2010; Lu and Park, 2013) et topique (oculaire, nasale et buccale) (Sosnik and Menaker Raskin, 2015; Khan et al., 2017; Mandal et al., 2017; Grimaudo et al., 2019) a également produit des résultats très intéressants en termes d'amélioration de la biodisponibilité des médicaments. Les micelles sont formées par des liaisons réversibles et peuvent être désintégrées par un certain nombre de facteurs déstabilisants en tant que systèmes thermodynamiquement auto-assemblés. Le stress causé par l'injection, la forte dilution, la présence de sérum et la formation potentielle d'une couronne protéique ne sont que quelques-uns des problèmes auxquels les micelles doivent faire face selon la voie d'administration. pour l'administration à travers la peau et les muqueuses, pour l'interaction avec le sébum et le mucus, et pour la diffusion à travers les épithéliums. Par conséquent, le comportement des micelles sera déterminé par leur composition et leurs propriétés générales, notamment la taille, la charge superficielle, la forme, la stabilité thermodynamique et la stabilité cinétique. Le devenir des micelles et, à son tour, la biodisponibilité du médicament dépend de toutes ces caractéristiques (Ghezzi et al., 2021).

1.2.3.2.3. Stabilité des micelles et libération de médicaments

La libération de médicament à partir de micelles polymères peut se produire en raison soit de la diffusion du médicament à partir de micelles intactes, soit du désassemblage des micelles. Dans tous les cas, pour éviter une libération incontrôlée du médicament lors de l'administration, les micelles doivent avoir une bonne stabilité thermodynamique et cinétique (Trivedi and Kompella, 2010; Ahmad et al., 2014; Imran et al., 2018).

Par conséquent, plusieurs stratégies physico-chimiques pour éviter la désagrégation rapide du système ou pour stabiliser le médicament encapsulé dans le noyau micellaire ont été proposées et sont passées en revue dans des nouvelles publications (Shi et al., 2017). Par exemple, comme il est bien connu qu'une diminution de la CMC peut être obtenue en augmentant la longueur de la partie hydrophobe de l'unimère (Trivedi and Kompella, 2010; Owen et al., 2012), des copolymères à blocs conjugués à une molécule lipidique ont été synthétisés. D'autres stratégies comprennent la fonctionnalisation du bloc hydrophobe (Lee et al., 2004), le noyau de la micelle étant réticulé ou la création d'un conjugué médicament-polymère afin d'observer la libération du médicament uniquement après la rupture de la liaison. Étant donné que les protéines du plasma ou des fluides intracellulaires peuvent se lier aux surfaces des micelles et former ce que l'on appelle la couronne protéique, qui masque partiellement les groupes fonctionnels de la coque externe et modifie la réponse physiologique des nanoporteurs en termes de biodistribution, d'absorption cellulaire, de métabolisme et de toxicité, la stabilité structurelle des micelles devrait

également être recherchée dans des conditions biopertinentes (Chen et al., 2018; Lu et al., 2018; Phogat et al., 2018). En favorisant leur disruption ou leur agrégation, les protéines sériques notamment ont montré un rôle crucial dans la stabilité des micelles (Diezi et al., 2010; Zhu et al., 2018). Suite à leur application topique sur les tissus cutanés et muqueux, les micelles ont été associées à des sources supplémentaires d'instabilité (Pepić et al., 2013; Grimaudo et al., 2019). En fait, les interactions des micelles avec le mucus, les épithéliums, les lipides de la couche cornée et le sébum peuvent provoquer leur désagrégation, tandis que leurs interactions avec le liquide lacrymal peuvent entraîner une précipitation du médicament en raison de la concurrence avec les solutés présents dans le film lacrymal (Figure 1.9). Enfin et surtout, il est important de reconnaître l'intense recherche en cours sur les micelles polymères sensibles aux stimuli, capables de régler la libération de médicaments en réponse à une variété d'impulsions, à la fois biologiques (comme un pH acide, un potentiel redox ou certaines enzymes), et artificielles (comme les ultrasons, les champs magnétiques ou les changements de température) (Zhou et al., 2018).

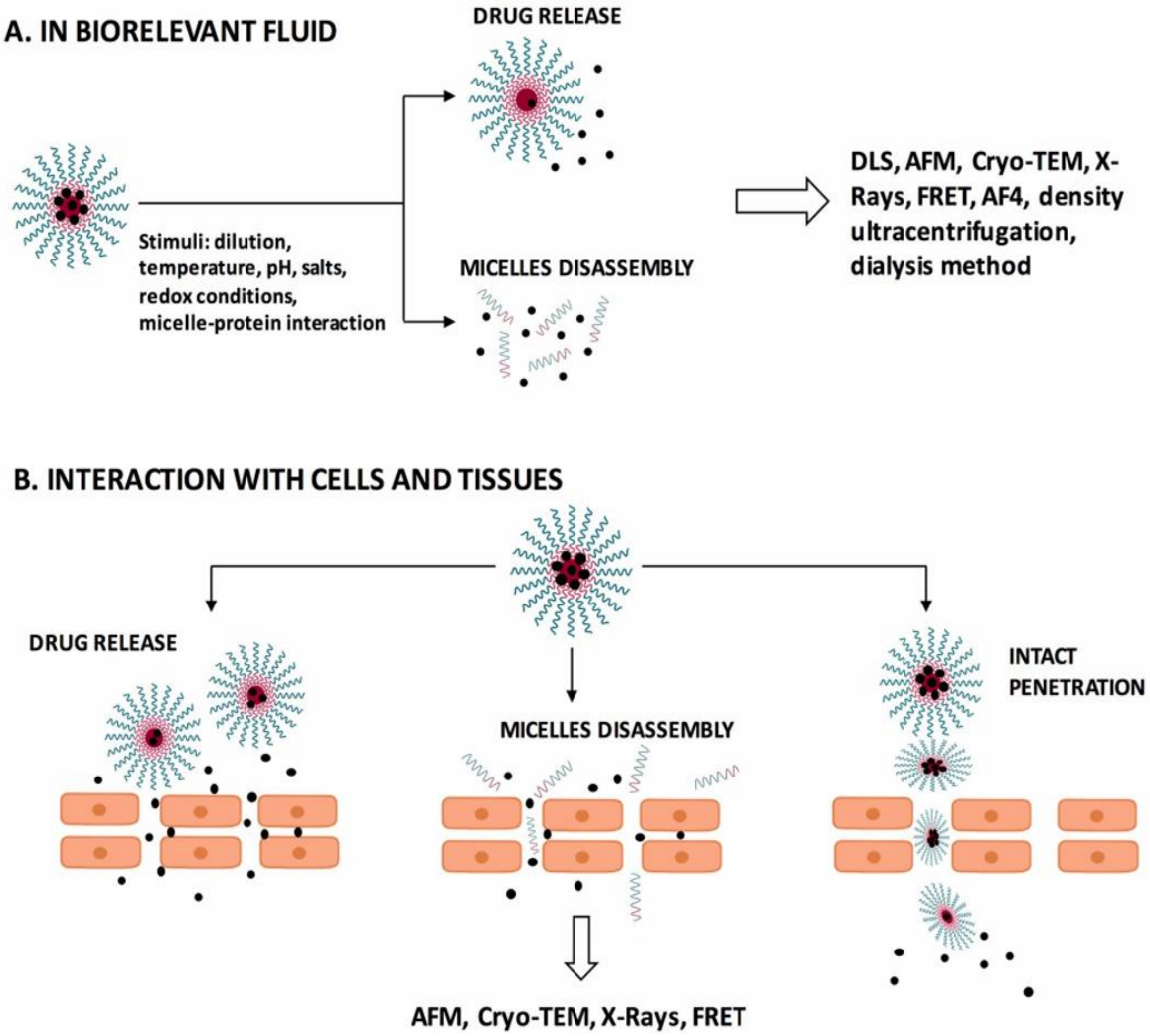


Figure 1.9 La libération de médicament et l'interaction des micelles avec les fluides biologiques (A) et les cellules et tissus (B) sont représentées schématiquement. Les méthodes qui pourraient être appliquées à la libération de médicaments de recherche sont également présentées dans les figures (Ghezzi et al., 2021)

1.2.4. Ciblage du côlon par des nanoparticules de dérivées naturelles

Malgré un certain succès préclinique, les Np synthétiques pour le traitement des maladies inflammatoires de l'intestin (MICI) présentent deux inconvénients importants. Premièrement, avant les applications cliniques, la toxicité potentielle in vivo de chaque constituant de ces Np doit être évaluée ; deuxièmement, l'échelle de production est limitée. Les inconvénients des Np synthétiques peuvent être surmontés par des Np naturelles, considérées comme sûres et abordables (Zhang and Merlin, 2018).

Des études précliniques récentes se sont révélées très prometteuses pour le traitement de la rectocolite hémorragique (RH) à l'aide de vésicules extracellulaires isolées de cellules de mammifères et de Np d'origine végétale isolées de plantes comestibles (Robbins et al., 2016; Zhang et al., 2016). Selon ces résultats, les Np d'origine naturelle pourraient offrir une nouvelle approche pour traiter les maladies inflammatoires de l'intestin (MICI) (Zhang and Merlin, 2018).

1.2.5. Gomme Tragacanthe

1.2.5.1. Définition

Les gommes polysaccharidiques sont des composés hydrophiles et biodégradables qui peuvent être modifiés chimiquement pour donner divers types de dérivés de gomme qui sont des hydrates de carbone respectueux de l'environnement avec des structures hétérogènes composées de plusieurs unités de sucre. Les gommes naturelles sont souvent dérivées de sources renouvelables, y compris les graines de plantes, les microbes et les animaux (Rana et al., 2011; Shelke et al., 2014). En raison de leurs effets non-toxique, de leur rentabilité et de leur disponibilité, ces biopolymères et leurs dérivés sont des matériaux industriels courants utilisés dans les formulations alimentaires, cosmétiques et pharmaceutiques (Jindal, n.d.; Prajapati et al., 2013) . Ils sont couramment utilisés comme liant, agent désintégrant, agent de suspension, agent épaississant et/ou agent stabilisant en pharmacie (Prajapati et al., 2013) . Compte tenu des avantages des gommes naturelles, de nombreuses études novatrices dans les domaines de l'administration de médicaments et de la médecine régénérative ont été menées sur certaines d'entre elles au cours des dernières décennies (Mohammadinejad et al., 2020; Soleimani et al., 2021) .

La gomme tragacanthe (GT) est une gomme naturelle extraite des plaie des branches et des tiges d'arbres particuliers que l'on trouve généralement dans l'ouest et le nord de l'Iran, la Turquie et l'Inde. Commercialement, les GT de diverses espèces peuvent être trouvées sous forme de flocons ou de rubans enroulés (Verbeken et al., 2003; Barak et al., 2020) . La GT est généralement considérée comme un polysaccharide anionique visqueux, sans saveur et sans odeur qui n'est pas cancérigène, allergène ou mutagène (Anderson, 1989) . La teneur en méthoxy, les composants solubles et insolubles, ainsi que la composition en sucre constituent le TG. Les variations de proportion sont déterminées par le lieu d'extraction, les variations géographiques, les conditions climatiques et de croissance et les changements saisonniers. TG est un polysaccharide hétérogène complexe qui se

compose de nombreuses chaînes latérales constituées de d-xylose, de l-fucose, de d-galactose et de traces d'acide D-glucuronique qui sont liées au squelette acide des chaînes linéaires de résidus d'acide α-d-galacturonique liés en 1,4 (Imeson, 2010) . La GT reste la gomme présentant le plus d'avantages d'hydrophilie élevée, de non-toxicité, de biocompatibilité, d'excellente stabilité thermique et d'excellent comportement rhéologique parmi les autres gommes naturelles (Zohuriaan and Shokrolahi, 2004; Singh and Sharma, 2014) .

Cette gomme naturelle a suscité un intérêt considérable pour une utilisation dans un large éventail de domaines industriels, notamment l'emballage alimentaire, le traitement de l'eau, les cosmétiques, les applications biomédicales et les produits pharmaceutiques. TG est un additif alimentaire sûr approuvé par la Food and Drug Administration du États-Unis et est autorisé à utiliser à une concentration d'environ 0,2 à 1,3 % en poids. Cette gomme naturelle a été utilisé comme revêtement alimentaire, agent épaississant, fibre alimentaire et substitut de graisse dans les industries alimentaires (Nejatian et al., 2020) . De plus, la TG a été utilisée pour créer des pansements sous forme de crèmes, d'hydrogels et de films qui ont accéléré la guérison des tissus blessés et accéléré le processus de fermeture de la plaie (Moghbel et al., n.d.; Azarniya et al., 2019) . Indiquant que l'utilisation de ce matériau comme pansement est une approche efficace (Singh and Rajneesh, 2018) . De plus, ce biopolymère naturel a été étudié pour être utilisé comme échafaudage pour l'ingénierie des tissus mous et durs, tels que les os et les nerfs périphériques, dans de nouvelles applications biomédicales (Rahmani et al., 2018; Anita Lett et al., 2019) .

De plus, il y a de nombreuses années, TG a été approuvé par la FDA pour une utilisation comme émulsifiant, stabilisant et épaississant dans de nombreuses applications pharmaceutiques (Prajapati et al., 2013; Giannopoulou et al., 2015) , Une variété d'agents thérapeutiques, principalement des médicaments à petites molécules comme la curcumine (Ranjbar-Mohammadi and Bahrami, 2016) , l'amoxicilline (Singh and Sharma, 2014; Gupta et al., 2018) et le diclofénac sodique (Veeramachineni et al., 2019) , ainsi que des macromolécules comme l'insuline (Cikrikci et al., 2018) ont été chargés dans des systèmes d'administration à base de GT en réponse à la demande croissante d'utilisation de TG dans la conception de nouveaux systèmes d'administration (Singh et al., 2016) . De nombreuses applications biomédicales, y compris les maladies parodontales (Ranjbar-Mohammadi et al., 2016) et la cicatrisation des plaies (Moghbel et al., n.d.) , ont examiné ces systèmes de délivrance.

1.2.5.2. Structure et propriétés

1.2.5.2.1. Structure

La GT est un polysaccharide de haut poids moléculaire (840 kDas) avec un réseau polymère hautement ramifié. Ce biopolymère contient divers composants de sucre avec des groupes carboxyle et hydroxyle élevés sur leurs chaînes. La tragacanthine, également connue sous le nom

d'acide adragant, et la bassorine ont été identifiées comme les deux principales fractions de TG qui sont connues pour être solubles et gonflables dans des solutions aqueuses, respectivement (Chenlo et al., 2010; Karimi and Mohammadifar, 2014) (Figure 1.10) . De plus, les TG sont constituées de divers ratios d'eau, de glucides, de protéines et de minéraux en fonction de la méthode d'extraction et des variations saisonnières et géographiques (Balaghi et al., 2010, 2011).

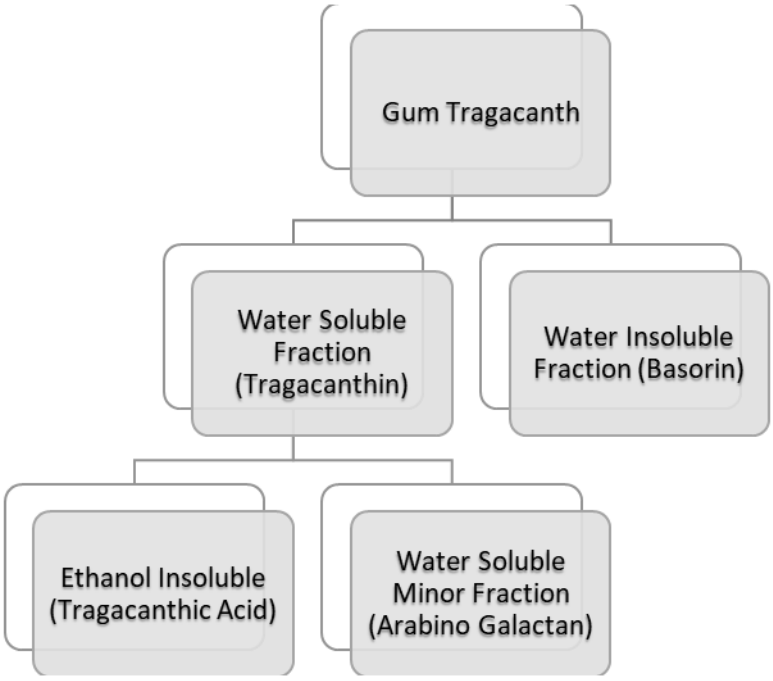


Figure 1.10 Composition fractionnaire de la gomme tragacanthe (Dhupal et al., 2019)

1.2.5.2.2. Propriétés physicochimiques

La qualité et les propriétés fonctionnelles de ce polysaccharide naturel dépendent des teneurs en deux fractions principales dans l'espèce d'origine qui varient de (20 à 40 %p/p) pour la tragacanthine et de (60 à 80 %p/p) pour la bassorine (Balaghi et al., 2010) . Ces fractions hydrosolubles et insolubles peuvent être facilement séparées par centrifugation de TG hydraté à faible concentration (Azarikia and Abbasi, 2016) . La tragacanthine est ensuite fractionnée en éthanol, en acide tragacanthique insoluble et en arabinogalactane soluble dans l'éthanol. La bassorine et l'acide tragacanthique sont insolubles dans l'eau, mais peuvent former un gel visqueux (Balaghi et al., 2011) .

Le TG a une excellente stabilité et résiste aux conditions acides dans une large gamme de pH, de 4 à 8. À pH 5, la stabilité et la viscosité les plus élevées ont été obtenues, tandis que la viscosité a été réduite à des pH acides inférieurs (Silva et al., 2017) . Dans des conditions de chauffage prolongées, la viscosité apparente de la TG a diminué, mais aucune dégradation structurelle des macromolécules n'a été observée (Stephen and Phillips, 2016) . Après 1000 heures de chauffage à 60 °C, la TG est restée stable et l'analyse FTIR a révélé des bandes d'absorption équivalentes à celles de la TG non traitée (Brambilla et al., 2011) . La viscosité

apparente des solutions de TG a diminué avec l'augmentation du taux de cisaillement, démontrant un comportement de fluidification par cisaillement (Gavlighi et al., 2013) .

Le TG se décompose sous pression physique pour atteindre un poids moléculaire et une viscosité inférieure à l'aide d'ondes ultrasonores ou d'enzymes. La solubilité dans l'eau de la gomme est améliorée par dégradation, ce qui est avantageux dans les applications thérapeutiques et pharmaceutiques. A une fréquence de 20 kHz, un traitement par ultrasons a provoqué la rupture des chaînes TG. En conséquence, sa solubilité dans l'eau a augmenté de plus de 90,0 % (Raoufi et al., 2019) . La réduction de la polydispersité et de la taille des nanoparticules peuvent également être obtenue grâce à cette méthode de traitement (Farzi et al., 2011; Kolahi et al., 2022) . De plus, certaines souches bactériennes avaient la capacité de convertir les TG en acides oligo--galacturoniques. La pectinase, une enzyme qui décompose la pectine, un polysaccharide de structure très similaire à la TG, a été produite par ces souches (Ahmadi et al., 2018; Hosseini-Abari et al., 2019) .

Par rapport aux biopolymères mucoadhésifs courants, l'alginate, la polyvinylpyrrolidone (PVP) et le chitosane, la GT a démontré un comportement mucoadhésif supérieur (Nur et al., 2016) . La formation de liaisons hydrogène avec les chaînes oligosaccharidiques des mucines semble être le mécanisme par lequel la GT est mucoadhésive (Khutoryanskiy, 2011) . La mucoadhésion est une considération clé lors du développement de systèmes d'ingénierie pour délivrer des cargaisons thérapeutiques au côlon, buccal (Potaś et al., 2020; Abruzzo et al., 2021), oculaire (Chegini et al., 2020) et vaginal (Parvinroo et al., 2022) . La GT a un grand potentiel de modification chimique pour obtenir différentes propriétés telles que l'hydrophilie, la biodégradabilité, la biocompatibilité et la fiabilité mécanique. Les unités hydroxyle de la gomme le long de sa chaîne ont offert des emplacements appropriés pour la modification chimique afin de produire des groupes fonctionnels souhaités tels que les acides amino, carboxyle, hydroxyle et sulfonique. Certains procédés actuellement utilisés, comme le greffage, la réticulation et le mélange, peuvent fonctionnaliser les TG. Les propriétés uniques de la GT ont été combinées pour créer une variété de nouveaux systèmes, y compris des super-absorbants (Sahraei and Ghaemy, 2017; Behrouzi and Moghadam, 2018), des matériaux antimicrobiens (Monjezi et al., 2018, 2019) et des systèmes d'administration de médicaments (Singh and Sharma, 2017; Mohamed et al., 2018) pour l'alimentation, la purification de l'eau et l'industrie pharmaceutique. Un système de livraison intelligent basé sur la GT qui stimule en réponse au pH (Hemmati et al., 2015) , à la température (Hemmati and Ghaemy, 2016) et au champ magnétique (Sayadnia et al., 2021) est possible grâce à la modification chimique.

La GT a été étudiée comme une méthode simple, accessible et abordable pour produire de nombreux systèmes d'administration d'hydrogel à base de GT , car elle peut facilement réagir

avec plusieurs cations, conduisant à une gélification ionique dans des conditions douces (Cikrikci et al., 2018; Verma et al., 2018) . La GT peut être un candidat prometteur pour la création de systèmes d'administration injectables (Chegini et al., 2020) et éventuellement de systèmes d'administration basés sur l'impression 3D dans des études futures (Polez et al., 2022; Khoshnood et al., 2022) en raison de son excellente viscosité et de son comportement de fluidification par cisaillement. De plus, la GT est un candidat attrayant pour l'administration orale et le ciblage de l'administration dans l'intestin et le côlon en raison de sa résistance à l'acide et de ses propriétés de biodégradation par la pectinase de la flore du côlon (Ahmadi et al., 2018; Apoorva et al., 2020) .

1.2.5.2.3. Propriétés Biologiques

Polysaccharide doté d'une excellente cytocompatibilité, la GT est une substance sûre et biocompatible. Les nanofibres électrofilées d'alcool polyvinylique / GT, par exemple, avaient une bonne fixation et une bonne prolifération des cellules fibroblastes humaines, ce qui faisait de la membrane une bonne option pour les applications de cicatrisation des plaies (Ranjbar-Mohammadi et al., 2013) . Le fructose et le galactose présents sur les branches de la GT sont considérés comme responsables de sa capacité à augmenter l'adhésion cellulaire. Les gels de GT peuvent retenir les cellules adhérentes avec le récepteur de reconnaissance du sucre à leur surface (Fattahi et al., 2013). Étant donné qu'il y a eu un intérêt accru pour la recherche des effets thérapeutiques de la GT sur différents tissus endommagés comme les os, la peau et le cartilage ces dernières années (Taghavizadeh Yazdi et al., 2021; Keshtiara et al., 2023) . Dans une étude, par exemple, des hydrogels à base de GT ont été proposés pour l'encapsulation cellulaire dans l'ingénierie tissulaire osseuse (Kulanthaivel et al., 2017).

De plus, ce polysaccharide anionique naturel présente des caractéristiques biologiques supplémentaires telles que la capacité de cicatriser les plaies (Fayazzadeh et al., 2014) , la protection des néphrons (Kolangi et al., 2018) et l'activité anticoagulante (Kushwah et al., 2021) . Après 7 jours, de la GT appliquée localement sur des plaies de pleine épaisseur créées sur le dos des rats mâles, 90 % des plaies avaient cicatrisé. Il a été suggéré que la teneur en minéraux de la GT est un facteur décisif dans ses capacités de cicatrisation (Fayazzadeh et al., 2014) . Par rapport à un certain nombre de gommes naturelles, telles que la gomme de guar, la gomme de xanthane (XG) et la gomme d'acacia, la GT a montré le plus fort potentiel anticoagulant. Dans les tests de saignement de queue de rat, l'éponge enduite de GT adragante et les poudres de GT ont atteint l'hémostase dans les plus brefs délais - 156,2 ± 12,86 s et 76 ± 12,55 s, respectivement (Kushwah et al., 2021) . De plus, la capacité de liaison à l'albumine sérique humaine et les caractéristiques conformationnelles, qui sont cruciales pour la pharmacocinétique, ne sont pas affectées par la GT (Moradi et al., 2018).

1.2.5.2.3.1. Evaluation de la toxicité

L'extraction, l'isolement et la caractérisation de la GT retiennent encore l'attention ces dernières années en raison de leur large distribution dans la nature et de leur rôle important dans les industries alimentaires et des boissons, cosmétiques, textiles et pharmaceutiques. L'utilisation accrue de la GT dans les produits pharmaceutiques, les cosmétiques et les additifs alimentaires nécessite une évaluation de la sécurité toxicologique et immunologique. Après avoir reçu de la GT comme complément alimentaire pendant 91 jours, une micrographie électronique à transmission de l'ultrastructure des cœurs et des foies de rats n'a révélé aucune anomalie perceptible et aucune inclusion pathologique n'a été observée dans les échantillons de cœur et de foie (Anderson et al., 1984) . Selon un essai clinique, la GT a été bien tolérée et aucun effet toxicologique indésirable n'a été noté après que cinq volontaires masculins aient consommé une dose élevée de 9,9 g de GT par jour pendant 21 jours (1984). Ces effets n'incluaient aucun changement dans la tolérance au glucose sanguin, les indices hématologiques, les paramètres d'analyse d'urine, le cholestérol sérique, les triglycérides ou les phospholipides.

Ainsi, depuis 1961, la GT est considérée comme sûre aux États-Unis (GRAS : généralement reconnu comme sûr). Depuis 1974, la GT est approuvée comme additif alimentaire E413. Une enquête approfondie a révélé que la GT n'était ni tératogène ni toxique pour les souris ou les hamsters gravides lorsqu'elle était administrée par voie orale (sous forme de suspension dans de l'huile de maïs) à des doses allant jusqu'à 1200 mg/kg de poids corporel/jour. Lorsque la GT a été testée pour son activité génétique/allergique, aucune mutagénicité ni immunogénicité n'a été trouvée (Anderson, 1989) . Lorsqu'elle a été administrée à des niveaux alimentaires à des souris B6C3F1 de l'un ou l'autre sexe pendant 96 semaines, la GT s'est avérée non cancérigène et aucune incidence significative de lésions prénéoplasiques ou néoplasiques n'a été observée (Sano et al., 1996) . Selon une étude récente sur le sérum humain, la GT ne provoque aucun changement indésirable dans la conformation des protéines aux niveaux sériques (Moradi et al., 2018) (Figure 1.11).

La vaste gamme de résultats de recherche résumés implique que les données à l'appui de l'évaluation de l'innocuité de la GT sont largement appropriées et suffisantes. Ainsi, il a été confirmé que la GT est non immunogène, non cancérigène, bien tolérée, généralement non toxique et sans danger pour une utilisation dans des procédures pharmaceutiques.



Figure 1.11 Propriétés caractéristiques de la gomme adragante (Dhupal et al., 2019)

1.2.5.3. Gomme Tragacanthe pour administration des médicaments

Compte tenu des caractéristiques de la GT, la majorité des systèmes d'administration basés sur celle-ci qui ont été rapportés jusqu'à présent étaient des hydrogels. Cependant, un certain nombre d'études ont allé au-delà et ont créé des structures noyau-coquille (Core-shell) ou micellaires à l'échelle micro et nanométrique en tant que systèmes de délivrance sans hydrogel. Ces systèmes de livraison ont été fabriqués en utilisant des méthodes de coacervation et d'émulsion. Selon la littérature, ces supports de GT non hydrogel ont été développés pour charger et délivrer des cargaisons hydrophobes pour une administration orale. De plus, la faible résistance mécanique de la GT pour avoir un système de distribution stable a continué d'être le principal défi qui a été surmonté en utilisant les agents de réticulation appropriés ou en se mélangeant avec d'autres polymères, tout comme les hydrogels (Figure 1.12) (Dhupal et al., 2019).

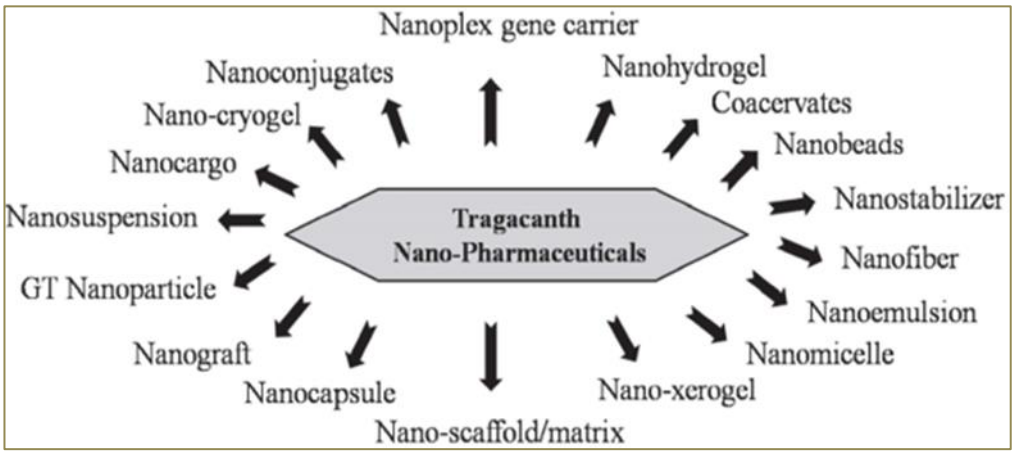


Figure 1.12 Utilisation de Gomme Tragacanthe dans les procédures pharmaceutiques (Dhupal et al., 2019)

1.2.5.3.1. L`encapsulation en forme core-shell

Les émulsions sont l'une des techniques les plus couramment utilisées pour créer des systèmes de livraison micro et nano, et il existe différents processus en fonction des caractéristiques des biomatériaux du transporteur et de la cargaison. Dans ce contexte, un microgel de GT microencapsulé au sel de fer par une méthode d'évaporation de solvant a été développé pour atteindre une efficacité d'encapsulation maximale et protéger le nutriment des facteurs environnementaux. L'un des suppléments de fer les moins chers et les plus biodisponibles est le sulfate ferreux. Cependant, son oxydation a causé une baisse de la qualité des aliments. En conséquence, l'encapsulation de microporteurs est conseillée pour la protection de l'environnement. Les tests in vitro ont révélé une libération de 80 % dans l'eau en 24 heures et une libération complète dans le liquide gastrique simulé, après trois heures (Asghari-Varzaneh et al., 2017) . De la même manière, des nano-émulsions à base de GT ont été développées dans le but de former une architecture noyau-enveloppe de revêtement lipidique (Verma et al., 2020) et des nanocapsules antimicrobiennes avec de l'huile de menthe poivrée dans le noyau (Ghayempour et al., 2015) .

Afin de délivrer le médicament anticancéreux Cisplatine, le nano-noyau de GT été enveloppé dans une coque de lécithine. La lécithine, un mélange hydrophobe naturel de phospholipides, peut améliorer l'internalisation cellulaire car c'est un composant de la membrane cellulaire. L'efficacité totale d'encapsulation du médicament et les charges de médicament de 68 % et 5,2 %, respectivement, ont été confirmées par des tests in vitro, ainsi qu'une libération prolongée dans les 24 heures (Verma et al., 2020).

Le surfactant Triton X-100 a été ajouté au mélange de GT et d'huile de menthe poivrée pour créer les nanocapsules antimicrobiennes, qui ont ensuite été réticulées avec des ions calcium ou aluminium. Les particules qui ont été réticulées avec trois cations Al3+ Valente étaient plus petites que celles qui ont été réticulées avec des cations Ca2+. Une activité antibactérienne complète (100 %) contre C. Albicans, S. aureus et E. coli a également été atteinte (Ghayempour et al., 2015).

1.2.5.3.1.1. Gomme Tragacanthe et core-shell en type de Micelles

Les micelles sont des particules colloïdales auto-assemblées hydrophobes/hydrophiles de taille nanométrique, ce qui en fait des supports appropriés pour les médicaments à faible solubilité dans l'eau. Dans les solutions aqueuses, des micelles auto-assemblées peuvent être facilement créées par des copolymères amphiphiles obtenus en greffant des molécules hydrophobes sur les polymères hydrophiles (Kedar et al., 2010). Les polysaccharides naturels sont fréquemment suggérés comme enveloppes de micelles hydrophiles en raison de leur bioactivité élevée, de leur grande disponibilité et de leur simplicité de modification (Zhang et al., 2013).

De plus, en raison de son pH et de sa sensibilité thermique, la GT a suscité de l'intérêt pour son utilisation en tant que squelette hydrophile dans les systèmes d'administration micellaires intelligents. À cet égard, la chimie Click a été utilisée pour coupler les molécules de GT à fonction

azide modifiée sur le copolymère amphiphile à terminaison alcyne poly(éthylène-glycol)-polycaprolactone-polydiméthylaminoéthyl méthacrylate-C=CH (mPEG-PCL-PDMAEMA-C=CH) , aboutissant aux copolymères greffés (TGgPDMAEMAPCLmPEG). Les structures micellaires des copolymères greffés amphiphiles à base GT ont été disposées dans des solutions aqueuses. Les nanomicelles contenaient un médicament anticancéreux hydrophobe appelé quercétine. Pour les nanomicelles vierges et chargées de médicament, la taille des nanomicelles sensibles au pH/température était d'environ 87 et 115 nm, respectivement. En outre, l'agrégation des micelles et l'interaction hydrophobe dans une solution aqueuse diluée ont provoqué la séparation de phase à environ 45°C. Selon les résultats, la vitesse de libération du médicament pourrait être influencée par le pH et a été considérablement accélérée à un pH acide de 2,2 par rapport à un pH neutre. Une libération lente et soutenue d'environ 90 % sur une période de 30 heures a suivi une libération relativement rapide sous ce pH acide au cours des cinq premières heures (Hemmati and Ghaemy, 2016).

1.2.6. Cire D'abeille

1.2.6.1. Définition

Le terme "cire" fait référence à des mélanges de divers composés chimiques, y compris des esters, des hydrocarbures à longue chaîne et des cétones, entre autres, qui donnent des matériaux avec des points de fusion élevés et une excellente résistance à l'eau. La cire peut être fabriquée à partir d'un animal, d'un végétal ou d'un organisme (Flaherty, 2007).

Les abeilles produisent de la cire d'abeille (Cab), une graisse, pour construire leurs nids d'abeilles. La cire est produite par les abeilles sous forme de réduction des sucres provenant de sources alimentaires et est sécrétée sous la forme de minuscules écailles arrondies dans les quatre glandes ventrales situées dans le bas de l'abdomen. Les abeilles consomment du miel et leurs intestins absorbent les sucres (6 molécules de carbone), qui sont les deux premières étapes de la fabrication de la Cab. Ils se rendent ensuite à l'intérieur de leur corps, où ils sont décomposés en petits morceaux (2 carbones). Puis, dans les glandes cireuses, ils subissent un processus de recombinaison différent pour produire, d'une part, des acides gras et des hydrocarbures (entre 18 et 36 carbones) et, d'autre part, des esters cireux et des alcools (entre 24 et 33 carbones). La Cab est la combinaison de ces produits (Tulloch, 1970, 1980; Blomquist et al., 1980; Bogdanov, 2004).

1.2.6.1.1. Purification de la cire d'abeille

La cire d'abeille est jaune et a un arôme distinct qui ressemble au miel lorsqu'elle se trouve dans les rayons. Plusieurs procédés décrits dans la littérature sont utilisés pour le purifier.

La Cab est d'abord purifiée en la faisant fondre dans un bain-marie à plus de 60°C, puis elle est blanchie à l'aide de diverses techniques, telles que l'exposition au soleil (Midgley, 1993), la terre de diatomées et le charbon actif (Bermejo, 2012) ou l'acide sulfurique (Valega, 2008) Les impuretés

sont ensuite grattées de la surface après que la Cab fondue a été lentement mélangée et versée sur un récipient partiellement immergé dans de l'eau tempérée. La Cab qui a été raffinée apparaît blanche, translucide et a des bords tranchants.

1.2.6.1.2. Structure et Composition

1.2.6.1.2.1. Propriétés physiques

À une température relativement basse (32 °C), la Cab a une grande plasticité et est inerte (Hepburn, 1986). Sa composition variant légèrement selon son origine, son point de fusion n'est pas constant. (62 °C à 65 °C) est la plage des valeurs typiques (Gaillard et al., 2011). Sa conductivité thermique est estimée à 0,25 W/m.K, et sa densité relative à 15 °C varie de 0,958 g/cm3 à 0,970 g/cm3 (Morgan et al., 2002). De plus, il est bien connu qu'à 100 °C, la viscosité est inférieure à 20 mPa. Il a un point d'éclair à des températures supérieures à 180 °C, mais son point d'ébullition est inconnu (Buchwald et al., 2008).

1.2.6.1.2.2. Composition Chimique

La Cab contient au moins 284 composés différents, dont 21 composés majeurs représentent 56% de la composition globale de la cire (Tulloch, 1971) (Tableau 1).

Tableau 1 Composition de la cire d'abeille (Tulloch, 1971)

Components	Percentage (%)
Hydrocarbons	14
Monoesters	35
Diesters	14
Triesters	3
Hydroxy monoesters	4
Hydroxy polyester	8
Monoester acids	1
Polyester acids	2
Free fatty acids	12
Unidentified material	7

1.2.6.1.3. Utilisations

La cire d'abeille est utilisée depuis longtemps dans l'histoire et la tradition communes, notamment dans la production de bougies, de sculptures, de sceaux d'enveloppes de lettres et de scellements de cercueils. Il est maintenant utilisé dans les produits artisanaux et industriels en raison de ses qualités, avantages et caractéristiques (Ahnert, 2015). Il entre dans la fabrication de nombreux produits comme composant isolant et hydrophobe, tels que les vernis, les encres, les allumettes, les câbles électriques, la protection du cuir et les cires protectrices contre les coupures (Hepburn, 1986; Kester and Fennema, 1989). Les pommades et les crèmes contiennent de la Cab comme épaississant et comme base pour la teneur en matières grasses. La cire à épiler est la plus utilisée dans cette industrie en raison de ses propriétés anti-inflammatoires et cicatrisantes (Al-Waili, 2003; Fratini et al., 2016).

1.2.6.1.3.1. Utilisations Pharmaceutiques

La cire d'abeille contient des stérols, qui sont des substances thérapeutiquement précieuses qui abaissent efficacement le taux de cholestérol. Les stérols peuvent être facilement ajoutés à divers aliments (Mellema, 2009).
La Cab joue encore un rôle important dans les préparations de la médecine moderne (Fratini et al., 2016).
Les emplâtres, pommades et crèmes doivent être préparés en pharmacie à base de Cab, conformément à la Pharmacopée. La cire blanche entre dans la composition des crèmes, des astringents, des produits nettoyants, des produits blanchissants et des masques faciaux. On pense que le chewing-gum (cire en peigne) a certaines propriétés bénéfiques aux États-Unis, notamment la capacité de stimuler la production de salive et de suc gastrique, d'éliminer les calculs dentaires et de réduire les niveaux de nicotine chez les fumeurs (Valega, 2008). La Cab a récemment été utilisée pour encapsuler des médicaments et des arômes (Fabra et al., 2009; Ranjha et al., 2010).

1.3. Thérapie

1.3.1. La Cyclooxygénases

Les systèmes cardiovasculaire, neural, rénal, immunitaire, gastro-intestinal et reproducteur contiennent tous des enzymes cyclooxygénases (COX) qui sont cruciales pour la physiologie et la pathologie humaines (Abdelhaleem et al., 2022).
Cyclooxygénases (COX), prostaglandine (PG) G/H synthase catalyse les deux premières étapes de la biosynthèse des PG. Les deux isoformes COX COX1 et COX2 sont ciblées par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) fréquemment utilisés, ce qui indique que ces enzymes sont impliquées dans la douleur, la fièvre, l'inflammation et la tumorigènes (Rouzer and Marnett, 2009).

Dans la muqueuse gastrique, l'enzyme COX-1 est produite de manière constitutive, tandis que l'enzyme COX-2 est produite au niveau des sites d'inflammation. Ainsi, les PG impliquées dans la régulation homéostatique étaient principalement produites par COX1, tandis que les PG produites par COX2 étaient principalement produites en réponse à une variété de stimuli internes et externes. Ce fait explique comment les AINS peuvent être à la fois thérapeutiques et toxiques pour les personnes. Alors que leur capacité à inhiber la COX2 est largement responsable de leur activité anti-inflammatoire et analgésique, les principaux effets secondaires des AINS, l'érosion gastroduodénale et la perturbation de la fonction rénale normale, semblent être causés par l'inhibition de la COX1 (DuBois et al., 1998).

De nombreux produits sont créés grâce à l'action de la COX sur les lipides, dont ceux impliquant l'acide arachidonique. Une grande majorité d'entre eux proviennent de la dégradation de la PG F2 (PGF2). Les produits finaux de la COX-1 (thromboxane et protéinoïdes) ont leurs propres effets, notamment sur les systèmes gastro-intestinal et cardiovasculaire. Ils jouent également un rôle dans le développement de symptômes de douleur, d'inflammation et de fièvre (Smith and Willis, 1971;

Vane et al., 1998). Par conséquent, la réduction de l'activité de la COX-1 et de la COX-2 entraînera une diminution de la fièvre, de l'inflammation et de la douleur. Sur la muqueuse gastrique, cependant, la COX-1 diminue également l'effet protecteur physiologique des protéinoïdes (Figure 1.13).

En plus de réguler la réponse inflammatoire, l'enzyme inductible COX2 contrôle également d'autres processus moléculaires tels que la division cellulaire, la constriction des vaisseaux sanguins et l'apoptose. Puisqu'elle est surexprimée, la PG E2 (PGE2) est ainsi produite, ce qui contribue à la progression de tous les stades majeurs du cancer, y compris l'angiogenèse, les métastases, l'apoptose et l'immunosuppression (Agúndez et al., 2015; Hashemi Goradel et al., 2019).
De plus, la COX2 est surexprimée dans le cancer du sein et est impliquée dans la pathogenèse de la maladie par des mécanismes à la fois dépendants et indépendants du PG (Wen et al., 2020). Le cancer colorectal peut se développer plus lentement si la COX-2 est inhibée (DuBois et al., 1998). In vitro et in vivo, les inhibiteurs de la COX-2 améliorent l'activité antitumorale de la chimiothérapie (Urade, 2008) , En conséquence, l'inhibition de la COX-2 peut être une cible utile pour le traitement du cancer.

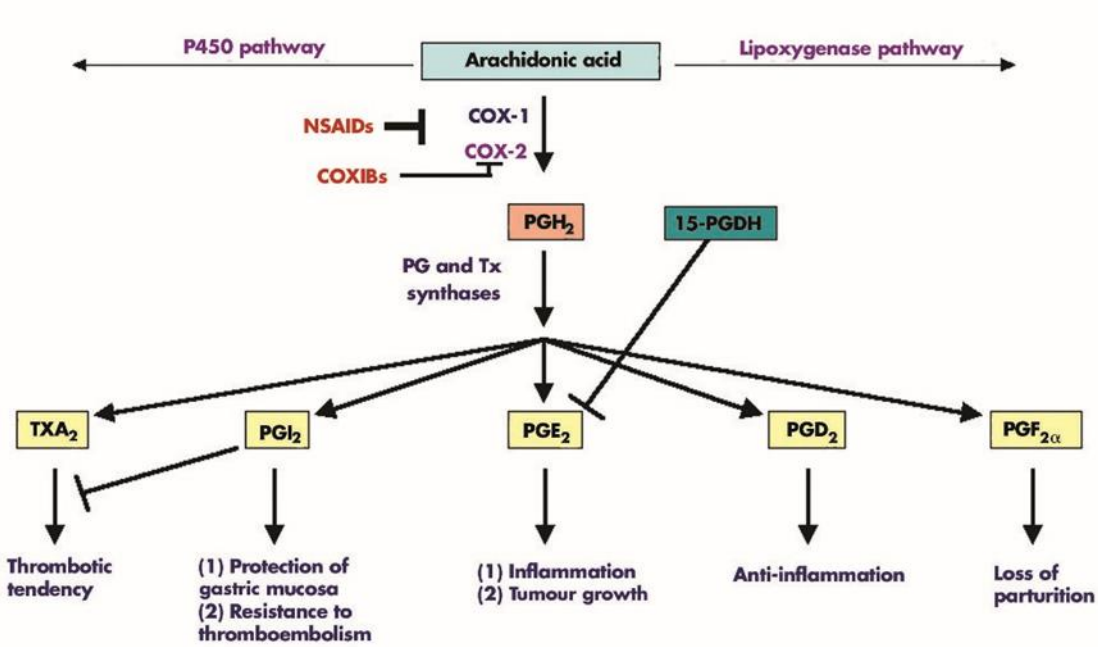


Figure 1.13 Vue d'ensemble des principaux processus impliqués dans la synthèse des prostaglandines (PG). Il existe trois voies métaboliques principales qui peuvent décomposer l'acide arachidonique. Chaque prostaglandine dérivée de COX-2 (PGI2, PGE2, PGD2, PGF2a) ou thromboxane A2 (TxA2) a une fonction spécifique dans la voie de la cyclooxygénase (COX). Anti-inflammatoires non stéroïdiens, ou AINS, et COXIB, ou inhibiteurs spécifiques de la COX-2 (Wang, 2006)

1.3.2. Les Anti-Inflammatoires Non-Stéroïdiens

L'acide salicylique a d'abord été utilisé comme analgésique et antipyrétique avant que l'aspirine (acide acétylsalicylique), une forme plus agréable au goût et plus pratique, ne soit créée à la fin des années 1890. Plus tard, en tant qu'antiplaquettaire pour la prévention cardiovasculaire, il a

été autorisé dans les années 1980 (Brune and Hinz, 2004). Plus tard, un certain nombre de nouveaux anti-inflammatoires non stéroïdiens non sélectifs ont été créés au cours du 20e siècle. Le célécoxib (CXB) et le rofécoxib, la première génération d'inhibiteurs sélectifs de la COX-2, ont commencé leurs essais cliniques en 1995 (Hawkey, 2005) (Tableau 1) (Figure 1.14).

Différents AINS ont trouvé leur place dans le traitement en équilibrant le risque d'effets secondaires médiés par la COX avec leurs propriétés anti-inflammatoires. Les AINS autres que l'aspirine (AINS), contrairement à l'aspirine, sont rarement prescrits pour une utilisation quotidienne à long terme. Ils sont fréquemment prescrits pour traiter à la fois des affections chroniques (arthrose, polyarthrite rhumatoïde, migraine) et aiguës (traumatismes, douleurs postopératoires). Il existe de nombreux médicaments en vente libre qui peuvent être utilisés comme analgésiques, anti-inflammatoires et antipyrétiques. Cependant, les effets pléiotropes de l'aspirine et des AINS continuent d'être découverts au fur et à mesure que des années d'études observationnelles et de données d'essais cliniques se sont accumulées (Piskovatska et al., 2023).

La tumorigenèse et d'autres maladies chroniques liées à l'âge sont favorisées par une inflammation chronique de bas grade. La majorité des cellules inflammatoires, y compris les lymphocytes T, les cellules dendritiques, les macrophages, les monocytes, les neutrophiles et les cellules tueuses naturelles, infiltrent le tissu tumoral. Les chimiokines, leurs récepteurs et autres médiateurs pro-inflammatoires sont exprimés et sécrétés par les cellules malignes, qui sont très probablement des cellules immunitaires (Donev, 2020). Les mécanismes moléculaires et physiologiques sous-jacents aux effets chimiopréventifs et anticancéreux des AINS couramment utilisés ont fait l'objet de recherches approfondies (Piskovatska et al., 2023).

Les cellules épithéliales sont affectées par les dommages à l'ADN et l'accumulation de mutations à la suite de conditions inflammatoires en cours, ce qui favorise leur développement incontrôlé (Zappavigna et al., 2020). Le facteur de transcription nucléaire NF-kB, qui régule l'expression des gènes de la réponse immunitaire, l'apoptose et le cycle cellulaire, est activé par divers agents inflammatoires. Lorsque NF-kB est activé, il se lie spécifiquement à des séquences nucléotidiques spécifiques dans le noyau cellulaire, favorisant la production d'enzymes COX et de cytokines pro-inflammatoires. De plus, l'interleukine 6 (IL-6), le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire et les métalloprotéinases matricielles (MMP-2, MMP-9) sont produites par les cellules immunitaires activées. Alors que les métalloprotéinases décomposent la membrane basale, favorisant l'invasion de cellules atypiques, l'interleukine-6 (IL-6) et les facteurs de croissance peuvent induire l'activation du transducteur de signal et de l'activateur de la transcription 3, ce qui améliore la prolifération et la survie des cellules.

Les ROS et d'autres substances toxiques pour l'ADN qui sont abondamment produites par les macrophages épuisent les agents microbiens, causant collatéralement des dommages aux tissus et à l'ADN, et favorisant un environnement cancérogène. Les cellules inflammatoires, les

facteurs de croissance et les agents endommageant l'ADN favorisent tous une prolifération et une survie cellulaires soutenues, ce qui augmente le risque des néoplasmes (Zappavigna et al., 2020).

Composante essentielle du microenvironnement tumoral, la surexpression de COX-2 soutient le phénotype des cellules résistantes à l'apoptose, proliférant activement et migrantes. Les cancers de l'œsophage, du côlon, du poumon, du sein et de l'estomac ont tous été associés à la surexpression de la COX-2 en tant que facteur de mauvais pronostic (Ogino et al., 2008; Xu et al., 2017).

L'inflammation chronique est également un catalyseur d'autres maladies liées à l'âge, telles que l'athérosclérose, les maladies neurodégénératives et la fragilité (Furman et al., 2019; Vaiserman et al., 2021). L'aspirine et d'autres AINS sont des candidats-médicaments attrayants pour réutiliser et potentiellement prévenir ou retarder l'apparition de maladies liées à l'âge en raison d'un certain nombre de mécanismes différents (Rea et al., 2018; Furman et al., 2019; Vaiserman and Lushchak, 2017; Vaiserman et al., 2020).

Tableau 2 Classification des AINS et de leur COX-1/ Sélectivité COX-2 (Varrassi et al., 2019)

Class Chemique	COX-1 sélectif et non sélecti	COX-2 sélectif
Salicylates	- Aspirine - Diflunisal	
Sulfonanilides		- Nimésulide - Flosulide
Dérivés de l'acide anthraniliq (fénamates)	- Acide Méfénamique - Acide Méclofénamique - Acide Flufénamique - Acide Tolfénamique	- Esters et amides de méclofénama
Dérivés de l'acide acétique	- Acéclofénac, - Diclofénac, - Kétorolac, - L'indométhacine - Nabumétone - Sulindac - Tolmétine	- Étodolac - Lumiracoxib
Dérivés de l'acide énolique (oxicam)	- Droxicam - Isoxicam - lornoxicam, - Phénylbutazone - Piroxicam	- Méloxicam

	- Ténoxicam	
Dérivés de l'acide propionique	- Dexkétoprofène - Dexibuprofène - Kétoprofène - Flurbiprofène - Ibuprofène - Kétoprofène - Loxoprofène - Naproxène - Oxaprozine	
Inhibiteurs sélectifs de la COX-2 (Coxibs		- Célécoxib - Rofécoxib - Valdécoxib - Parécoxib - Eoricoxib

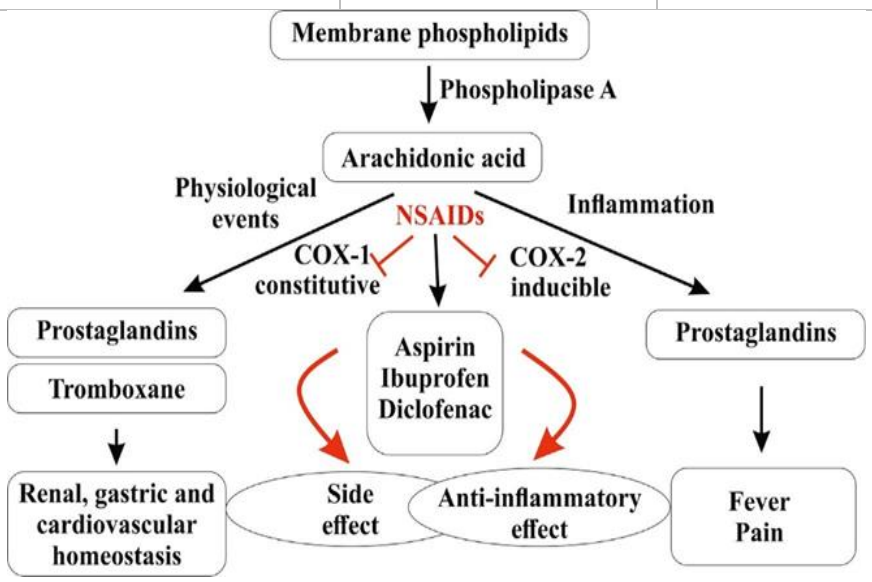


Figure 1.14 Mécanisme d'action des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), effets thérapeutiques anti-inflammatoires et effets indésirables. Les AINS ciblent les cyclooxygénases, qui catalysent la transformation de l'acide arachidonique en PG et en thromboxane. L'aspirine, l'ibuprofène et le diclofénac sont des exemples d'AINS non sélectifs qui bloquent les activités enzymatiques COX-1 et COX-2. La fonction physiologique de la COX-1 est affectée et l'inhibition de la COX-1 entraîne des effets secondaires indésirables tels que la toxicité rénale, gastrique et cardiovasculaire. Il a été démontré que les AINS sélectifs comme le CXB et le rofécoxib ont des effets thérapeutiques et inhibent uniquement l'activité de la COX-2, qui est impliquée dans l'inflammation (Piskovatska et al., 2023)

1.3.2.1. Célécoxib

Le CXB, également connu chimiquement sous le nom de 4-[5-(4-méthylphényl)-3-trifluorométhyl-1H-pyrazoyl-1-yl]benzène sulfonamide, est un pyrazole 1,5-diaryl-substitué avec un pKa de 11,1. Le 31 décembre 1998, la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis a

approuvé le célécoxib (Celebrex®; Searle-Monsanto et Pfizer), le premier inhibiteur spécifique de la cyclooxygénase-2 (COX-2). Par rapport à d'autres AINS couramment utilisés, tels que le diclofénac, le naproxène et l'ibuprofène, les doses thérapeutiques de CXB se sont avérées tout aussi efficaces dans le traitement des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et d'arthrose, ainsi que pour la prise en charge la douleur associée à ces conditions (Simon et al., 1998; Davies et al., 2000). La découverte importante des isoenzymes COX et la recherche ultérieure de médicaments capables d'inhiber sélectivement la COX-2 avec peu ou pas d'effet sur la COX-1 ont abouti à l'introduction clinique du CXB en 1999. L'objectif clinique principal était de créer un AINS avec un minimum à aucun effet sur les reins et le tractus gastro-intestinal (GI) (Davies et al., 2000).

1.3.2.1.1. Propriétés pharmacocinétiques

Le célécoxib est rapidement absorbé après administration orale et atteint son pic de concentration sérique en 3 heures environ. Seulement 3 % du médicament est éliminé sous forme inchangée après une métabolisation hépatique importante (Paulson et al., 2000). Le CXB est principalement excrété par l'urine et les fèces (Solomon et al., 2008). Le principal processus métabolique qui convertit le CXB en hydroxycélécoxib est l'hydroxylation du méthyle. Bien que le CYP3A4 contribue également de manière minime (25 %), le CYP2C9 est principalement responsable de la catalyse de cette réaction (Davies et al., 2000; Paulson et al., 2000; Sandberg et al., 2002). Les alcools déshydrogénases cytosoliques ADH1 et ADH2 oxydent davantage l'hydroxycélécoxib pour former du carboxycélécoxib (Sandberg et al., 2002), qui est ensuite conjugué à l'acide glucuronique par les UDP-glucuronosyltransférases pour produire le 1-Oglucuronide. Il n'y a aucune activité pharmacologique dans aucun des métabolites (Davies et al., 2000).

La pharmacocinétique du CXB et la variabilité de la réponse médicamenteuse sont susceptibles d'être directement impactées par les polymorphismes du CYP2C9 car le CYP2C9 est principalement responsable de la médiation du métabolisme du CXB. L'exposition au CXB est plus élevée chez les personnes ayant de faibles métaboliseurs du substrat du CYP2C9 que chez les personnes ayant une activité normale du CYP2C9 (par exemple, porteurs de l'allèle CYP2C9*3) (Tang et al., 2001; Sandberg et al., 2002). Par conséquent, les utilisateurs de CXB doivent faire preuve de prudence lorsqu'ils prennent des médicaments qui inhibent le CYP2C9.
Le CXB inhibe le CYP2D6 bien qu'il ne soit pas un substrat de cette enzyme (Werner et al., 2003). En raison de la possibilité d'une interaction médicamenteuse, les patients prenant du CXB doivent également utiliser avec prudence les médicaments métabolisés par le CYP2D6 (Gong et al., 2012).

1.3.2.1.2. Distribution et liaison aux protéines

La majorité des AINS conventionnels ont un volume apparent de distribution (V/F) de 0,1 à 0,3 L/kg et sont fortement (> 98 %) liés aux protéines à l'albumine. Ce volume de distribution est comparable au volume de plasma ou de sang et est significativement inférieur au volume d'eau corporelle totale (0,6 L/kg) (Davies et al., 2000). De plus, le CXB est fortement (> 97 %) lié aux protéines, principalement à l'albumine. Jusqu'à 4 000 g/L de CXB plasmatique total, la fraction de médicament non lié reste essentiellement constante (moyenne de 2,6 % non lié) (“Drug Approval Package: Celebrex (Celecoxib) NDA# 20-998,” n.d.). Le CXB se répartit de manière égale entre les érythrocytes et le plasma, selon la mesure de la radioactivité 14C totale (globules rouges/plasma = 0,89) (Davies et al., 2000). Chez l'homme, le CXB a un V/F de 455 ± 166 L (5,7–7,1 L/kg) En comparant le CXB à d'autres AINS, le V/F plus élevé que prévu peut être dû à la lipophilie du CXB ou une faible biodisponibilité (Davies et al., 2000).

1.3.2.1.3. Métabolisme et élimination

Selon les études, le CXB a une demi-vie (t1/2) comprise entre 11,2 et 15,6 heures et une clairance apparente (CL/F) d'environ 30 L/h (500 ml/min). Chez l'homme, le CXB est largement métabolisé dans le foie.

Seulement 2 % des substances sont excrétées sous forme inchangée dans l'urine, et 2,6 % des substances sont inchangées dans les selles (Davies et al., 2000).

Des échantillons de plasma ont révélé la présence des trois métabolites du CXB, SC-60613, SC-62087 et du conjugué glucuronide de SC-62807. Un métabolite circulant mineur, le SC-60613, est produit lorsque la fraction méthyle du CXB est partiellement oxydée en un groupe hydroxyle. Le fragment méthyle du CXB a subi une oxydation complète pour former le SC-62807 (M2), qui contient un groupe carboxyle. M1 est créé par la glutcuronidation du métabolite carboxyle. De faibles niveaux du métabolite glucuronide peuvent également être observés dans l'urine, et le métabolite acide carboxylique (SC-62807) représente respectivement 19 % et 54 % de la dose excrétée dans l'urine et les fèces (Davies et al., 2000).

Chapitre 2. Matériels et méthodes

3.1. Conception de l'étude

Notre étude est divisée en trois groupes de travail complémentaires, chacun avec ses propres techniques et résultats, et mon travail comprend les parties de recherche galénique et immuno-sérologique.

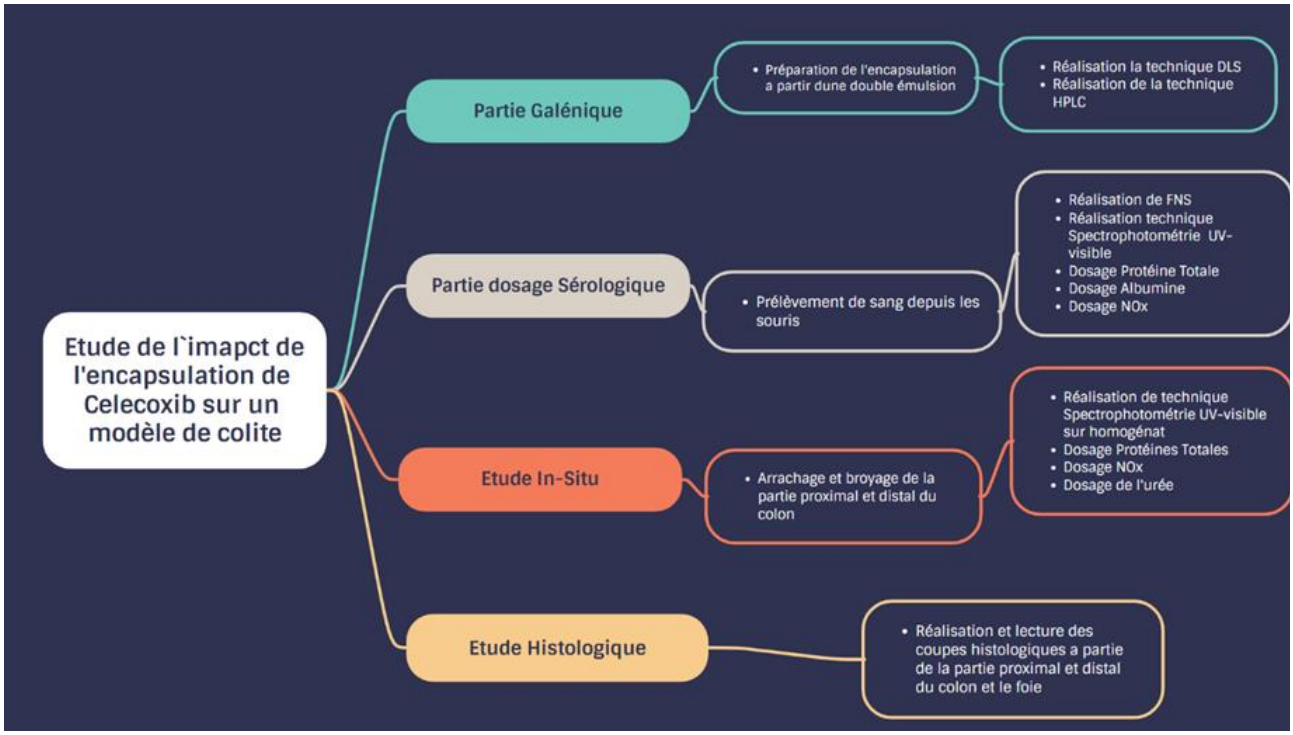


Figure 2.0 Conception de l'étude – Schémas représentant le study design

3.1.1. Matériels utilisés

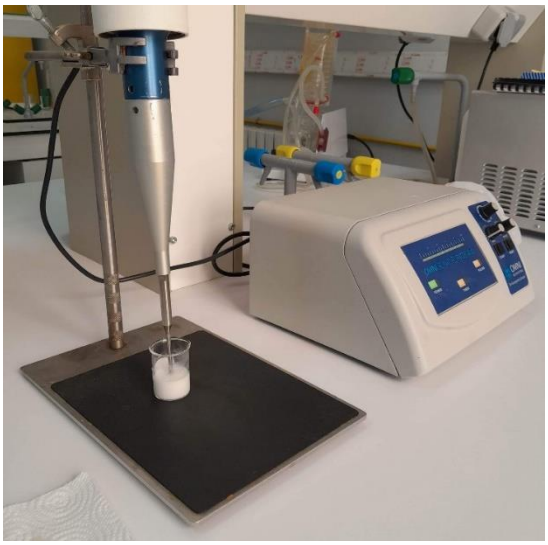


Figure 2.1. Omni Sonic Ruptor 400 Ultrason Homogenizer



Figure 2.2. Spectrophotomètre UV-VIS SP-3000nano



Figure 2.3. Appareille numérotation formule sanguine MINDRAY BC-30S



Figure 2.4. Centrifugeuse Sigma 2-16 KI

3.2. Partie Galénique

3.2.1. Préparation de formulation d`encapsulation (Emulsion)

Pour avoir une formulation en double émulsions bien stable on a préparé douze formules à des paramètres différents (Phase Huileuse = Cire abeille, Phase Aqueuse = Solution Eau + GT, Temps d'homogénéisation) afin de choisir la meilleure formule à partir des résultats de diffusion dynamique de la lumière (DLS)

Donc pour le total des douze formulations on va distinguer le changement de deux paramètres principaux et on les distingue par :

F1, F2, F3, F4 Indiquant le changement de la masse de cire d'abeille (Phase Huileuse) et le volume de la phase Aqueuse

T1, T2, T3 Indiquant le changement de temps d'homogénéisation

3.2.1.1. Emulsion Primaire

Phase Huileuse : On pèse pour (0.4, 0.6, 0.8, 1) g de cire d'abeille dans les différentes étapes « F » afin de fonder la cire à 70°C

Phase Aqueuse : On commence par préparation d'une solution à partir de la GT en poudre et l'eau distille pour une concentration de 0.05g dans 100ml

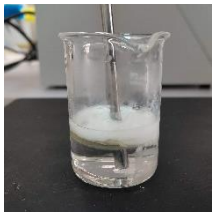
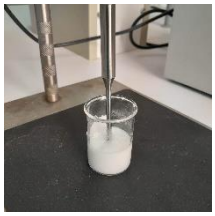
La solution est chauffée aux mêmes températures que la cire et ils sont mélange à l'ajout de 0.4ml de Tween'80 suit par le lancement d'ultrasonicateur aux différents timings « T »

3.2.1.2. Emulsion Secondaire

Après homogénéisation et stabilisation de la formule on prend « F » volume du mélange on ajoute 12ml du solvant et 1ml du Span`80 pour le lancement d'ultrasonicateur au même timing « T » correspondant

3.2.1.3. Lavage et agitation

Après la deuxième homogénéisation on ajoute à la formule 100ml du tampon et en lance une agitation avec une vitesse constante pour toutes les formulations pour une heure du temps



1. Emulsion Primaire
2. Emulsion Secondaire
3. Lavage
4. Centrifugation

Figure 2.5. Etapes de la réalisation de la formule en double émulsions

Afin de terminer l'agitation en laisse la formule pour stabiliser quelque temps ou le contenu qu'on a besoin va se précipiter au bas de la fiole en sorte de mousse afin de la collecter dans des tubes Eppendorf pour passer à l'étape finale

---

La Phase Galénique et la formulation d'encapsulation va passer pour une analyse de diffusion dynamique de la lumière (DLS) pour choisir une des douze formules préparées précédemment et faire procéder à son utilisation à nos expérimentations animales

3.3. Partie Animale

3.3.1. Conditions d'élevage

Notre expérience a porté sur des souris BALB/c males, pesant entre 22 et 26 g provenant de l'institut pasteur d'Alger.

Dès leur réception, les souris sont placés aléatoirement en 4 groupes dans de grandes cages en matière plastique ayant un couvercle en acier inoxydable, une épaisse couche de sciure est déposée au fond des cages, renouvelée tous les 2 jours, les animaux ont libre accès à l'eau et la nourriture qui se compose de croquettes fournies par l'Office National des Animaux du Bétail (ONAB), avant leur utilisation les souris subissent une période d'adaptation de 10 jours au niveau de l'animalerie à température constante (22 ± 2) °C et sont soumis à un cycle de lumière/obscurité de 12/12h pour le respect de leur horloge biologique.

3.3.2. Induction d'inflammation

La colite a été induite chez la souris selon la méthode décrite par plusieurs sources de littérature avec une modification mineure. Les souris ont été mises à jeun pendant 24 heures avec libre accès à l'eau. 0,5 ml d'acide acétique à 4 % (v/v) dans une solution préparée de PBS a été infusé lentement dans le rectum des animaux à l'aide d'un cathéter en caoutchouc inséré à 3 cm dans le côlon. La solution a été retenue dans le côlon pendant 30 s, suivie d'un retrait doux du cathéter tout en fermant le rectum pendant 30 s supplémentaires pour s'assurer que la solution ne fuit pas. Les souris ont ensuite été transférées dans leurs cages, autorisées à manger et à boire une heure plus tard et hébergées pendant trois jours sans traitements



Figure 2.6. L'instillation intra rectale d'acide acétique

3.3.3. Traitement

Le célécoxib (CXB) a été fourni par comme cadeau aimable par la société pharmaceutique Pharmalliance (Ouled Fayet, Alger – Algérie).

Apres 3 jours d'induction de la colite avec acide acétique les Groupes sont administré d'un équivalant de 5 mg de CXB par jour pour 5 jours consécutives



Figure 2.7. Gavage oral

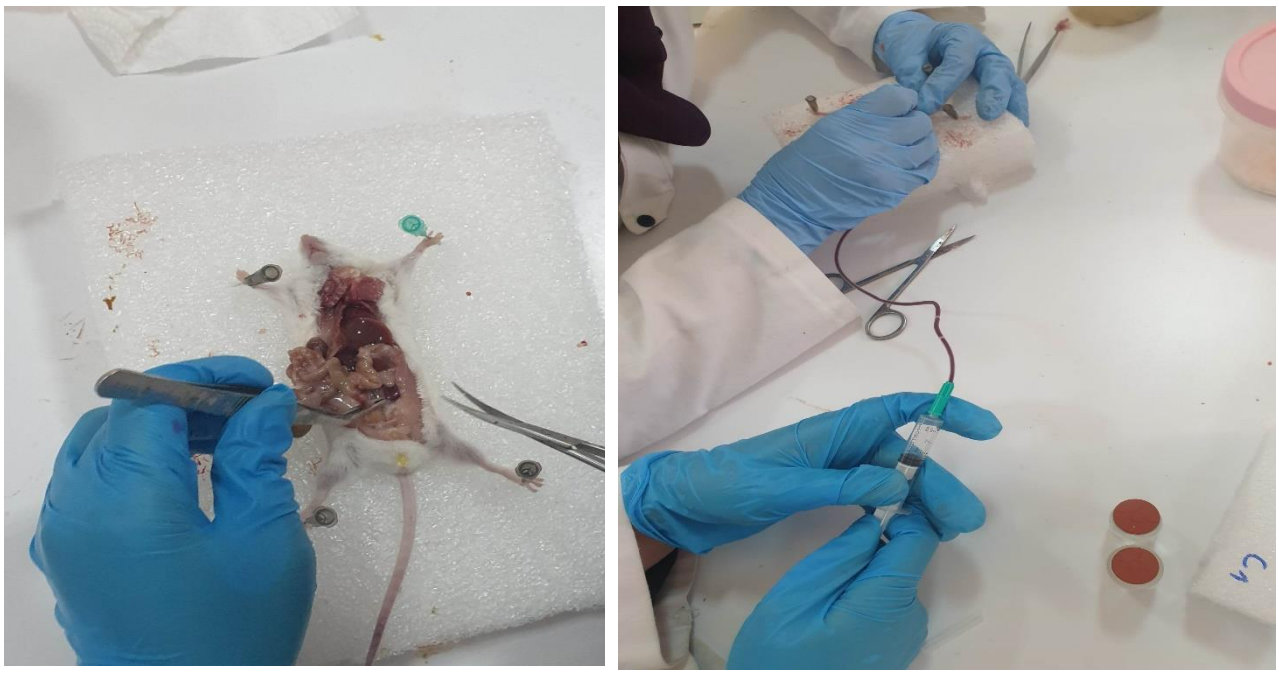


Figure 2.8. Sacrifice des Souris et prélèvement du sang par une ponction cardiaque

Etape suivante. Prélèvement de sérum après la centrifugation du sang depuis des tube sec

3.3.4. Le protocole expérimental

Le modèle expérimental de in-vivo a été induit chez les souris BALB/c males qui sont divisées en 6 groupes :

Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3	Groupe 4	Groupe 5	Groupe 6
Control (-) PBS	Control (+) Acide Acétique	PBS + Formule vide	Acide Acétique + Formule vide	Acide Acétique + Principe Actif (Célécoxib)	Acide Acétique + Principe Actif encapsuléé

3.4. Analyses sérologiques

3.4.1. Numération Formule Sanguine (FNS)

Avant le sacrifice, le sang est prélevé de la veine caudale de la souris après avoir été piqués avec une lancette d'un stylo autopiqueur, on prend les gouttes du sang dans des tubes Eppendorf contient un anticoagulant EDTA pour faire l'analyse du FNS.

3.4.2. Spectrophotomètre UV-visible

La spectroscopie UV-Vis est une technique analytique qui mesure la quantité de longueurs d'onde discrètes de lumière UV ou visible qui sont absorbées ou transmises à travers un échantillon par rapport à un échantillon de référence ou à blanc. Cette propriété est influencée par la composition de l'échantillon, fournissant potentiellement des informations sur ce qu'il y a dans l'échantillon et à

quelle concentration. Étant donné que cette technique de spectroscopie repose sur l'utilisation de la lumière, considérons d'abord les propriétés de la lumière (“UV-Vis Spectroscopy,” n.d.).

3.4.2.1. Dosage du NOx (Méthode de GRIESS)

Pratiquement tous les êtres vivants contiennent les ions nitrite et nitrate, qui sont basés sur l'azote. De plus, les mammifères ont des niveaux de nitrite endogènes, qui peuvent également être acquis par des sources alimentaires. L'oxyde nitrique et d'autres espèces azotées réactives (oxydes d'azote) sont produits par le métabolisme ultérieur du nitrite chez l'homme. La voie biochimique du nitrate, du nitrite et du NO est bien connue pour son implication dans la régulation du flux sanguin, la réponse dépendante de l'hypoxie et la signalisation cellulaire. Selon des études, les mitochondries convertissent les nitrites en oxyde nitrique. En particulier, dans des conditions hypoxiques, la myoglobine et la xanthine oxydoréductase pourraient produire du NO, entraînant une respiration mitochondriale (“Merck | Produits et services Life Science,” n.d.).

3.4.2.1.1. Principe

Le réactif de Griess, une méthode traditionnelle d'estimation des nitrites, est utilisé dans le dosage des nitrites. En utilisant le réactif de Griess I, le nitrite est converti en oxyde d'azote pendant le dosage. Après cela, le réactif de Griess II et l'oxyde d'azote se combinent pour créer un produit stable, qui peut être identifié par son absorbance à 540 nm (A540). Des niveaux de nitrite aussi bas que 1 nmol/puits peuvent être détectés par le test en une étape, qui est rapide et facile à utiliser. L'oxyde nitrique peut être trouvé dans les tissus animaux (foie, rein, etc.), la culture cellulaire (cellules adhérentes ou en suspension), le sérum, le plasma et l'urine utilisant ce réactif (“Merck | Produits et services Life Science,” n.d.).

3.4.2.2. Dosage des protéines Totales (Méthode de Bradford)

Dans le dosage des protéines de Bradford (Bradford, 1976), du Coomassie Brilliant Blue G-250, un colorant acide, est ajouté à la solution de protéines. L'absorbance maximale passe de 465 nm (brunâtre) à 595 nm (bleu) en raison de la liaison du colorant bleu de Coomassie aux acides aminés basiques et aromatiques. La création d'une courbe standard sert de base à la méthode. La teneur en protéines des fractions produites expérimentalement est calculée en ajustant les valeurs de DO595 à la courbe standard (Rosenberg, 2005).

3.4.2.2.1. Principe

Les protéines avec des poids moléculaires supérieurs à 3-5 kDa sont détectées par le test de Bradford. En effectuant une réaction colorimétrique simple et en comparant les résultats avec ceux obtenus à partir de quantités standard de protéines, on peut déterminer la quantité de protéines présentes dans un échantillon expérimental. Il est conseillé d'utiliser ce protocole spécifique pour les protéines contenant 20–140 mg (200–1400 mg/ml) (Rosenberg, 2005).

3.4.2.2.2. Protocole

En fait une mixture de 100 µl du sérum avec 2 ml de solution Bradford et en laisse pour une incubation a l’obscurité à 15 min puis lire à 595 nm.

3.4.2.3. Détermination de la concentration d'albumine

3.4.2.3.1. Principe

Dans le tampon citrate. L'albumine forme avec le vert de bromocrésol (BCG) un compose colore avec une intensité de couleur proportionnelle à la concentration d'albumine présente de l'échantillon. La couleur bleu-vert produite dans la réaction est mesure à 630 nm est son intensité est proportionnelle à la concentration d'albumine dans l'échantillon.

3.4.2.3.2. Protocole

	Tube Blanc	Tube Etalon	Tube Echantillon
Réactif	1 ml	1 ml	1 ml
Eau Distillée	10 µ	0	0
Etalon	0	10 µl	0
Echantillon	0	0	10 µl

On mélange le réactif avec l'eau distillée, étalon et l'échantillon et incuber à 37°C pour 2 minutes puis lire à une longueur d'onde de 628 nm.

Le protocole détaillé émanant du kit de dosage (en annexe).

3.4.3.4 Analyses statistiques

Les moyennes ont été comparées à l'aide du ANOVA one way. La comparaison de fréquences a été réalisée à l'aide Bartlett's. Les analyses statistiques ont été effectués grâce au logiciel PRISM GRAPHPAD pour Windows. Les valeurs de $p < 0,05$ ont été considérées statistiquement significatives.

Chapitre 3. Résultats et interprétations

Les caractéristiques des groupes de souris sont représentées au tableau 3.1.1

- Les résultats émanant de la numération de la formule sanguine sont les suivants :

Comme indiqué dans les figures 3.1, les taux de leucocytes totaux sont comparables entre les 6 groupes de souris, Le taux des leucocytes est bien élevée dans le groupe induit de l`acide acétique, et on peut remarquer la même chose pour le groupe de la formule vide + AA, bien que le taux de leucocytes dans les autres lots est presque convergents, malgré les variations remarquées , aucune différence significative n'a été relevée (p = 0,1480).

- Nous remarquons sur la figure 3.2, une nette augmentation des taux de lymphocytes dans le groupe de souris ayant reçu l'encapsulation vide et l'acide acétique, aucune signification n'est révélée (p < 0, 1),
- Aussi, d'après la figure 3.3, les taux de granulocytes chez les souris ayant reçu l'acide acétique sont légèrement comparables ou on remarque on remarque une augmentation de granulocytes chez le groupe malade, ainsi on observe qu'llya on diminution dans les groupes 3,4,5, à ceux ayant reçu le célécoxib non encapsulé, cependant sans signification soulignée (p < 0,1).
- De même les taux de MID semble nettement plus augmenté chez les souris ayant reçu l'acide acétique par rapport au reste des souris (p < 0,1).
- Les taux circulants de plaquettes sanguines révèlent une augmentation visible et presque semblable chez les deux groupes de souris avec Acide acétique et célécoxib encapsulé et non encapsulé avec une diminution légère chez le groupe encapsule comparés aux reste des groupes non traités au célécoxib. (p < 0,1).
- Les taux circulants de monoxyde d'azote est significativement élevée chez le groupe malade, alors que on observe homogénéité entre les groupes 3 et 6 avec le groupe témoin -, ainsi une diminution simple dans les groupes 4,5 comparent au groupe témoin -.
- On remarque une variété dans la totalité des graphs des concentrations des protéines totales comparent celui de témoin - et ou on remarque une valeur maximale chez le groupe 4.
- Les concentrations d'albumine sérique sont légèrement diminue chez le groupe malade mais le taux de concentrations chez les autres lots sont comparables et sans signification révélée entre les 6 groupes de souris.

Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3	Groupe 4	Groupe 5	Groupe 6
Control (-) PBS	Control (+) Acide Acétique	PBS + Formule vide	Acide Acétique + Formule vide	Acide Acétique + Principe Actif (Célécoxib)	Acide Acétique + Principe Actif encapsuléé

Tableau 3.1.1 Tableau représentatif des différents groupes de souris étudiés.

Formule de numération sanguine

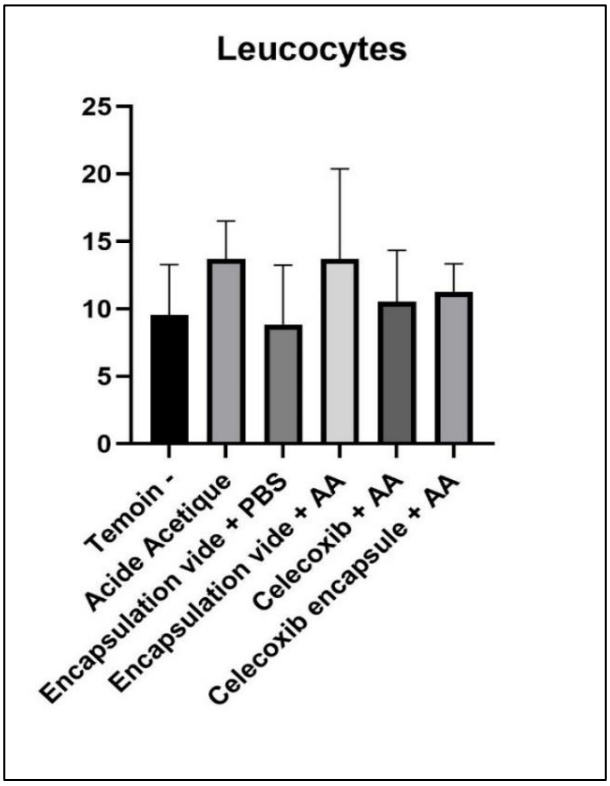


Figure 3.1 Taux circulants de leucocytes totaux chez les 6 groupes de souris comparées. AA : Acide Acétique ; PBS : Phosphate buffer salin ; $p > 0,1$.

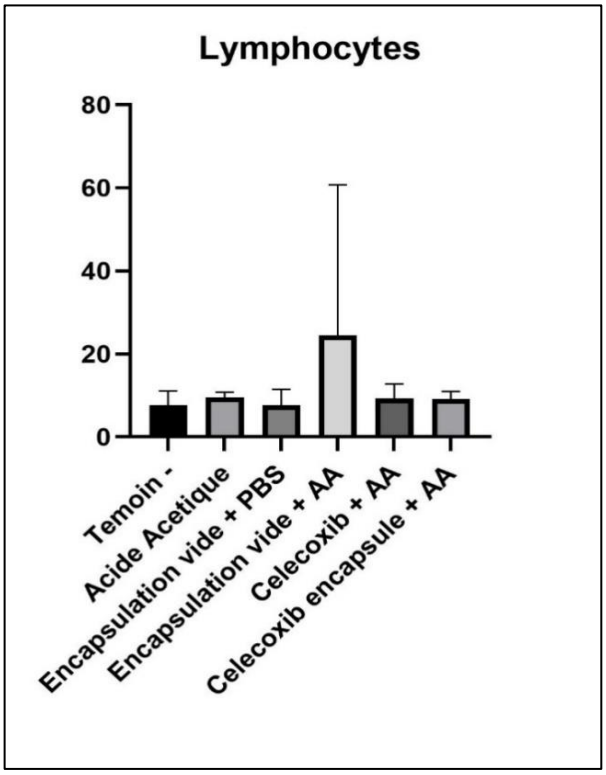


Figure 3.2 Taux circulants de lymphocytes chez les 6 groupes de souris comparées. AA : Acide Acétique ; PBS : Phosphate buffer salin ; *p > 0,1.*

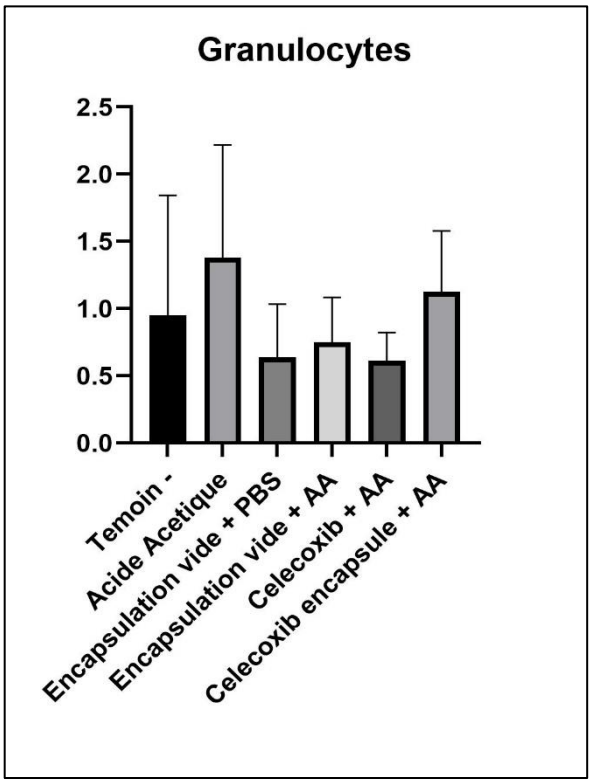


Figure 3.3 Taux circulants de Granulocytes chez les 6 groupes de souris comparées. AA : Acide Acétique ; PBS : Phosphate buffer salin ; $p > 0,1$.

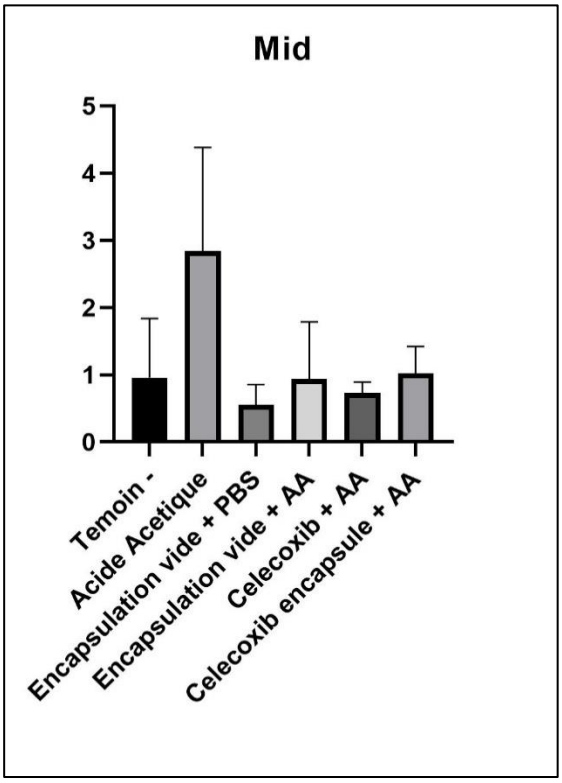


Figure 3.4 MID chez les 6 groupes de souris comparées. AA : Acide Acétique ; PBS : Phosphate buffer salin ; $p > 0,1$.

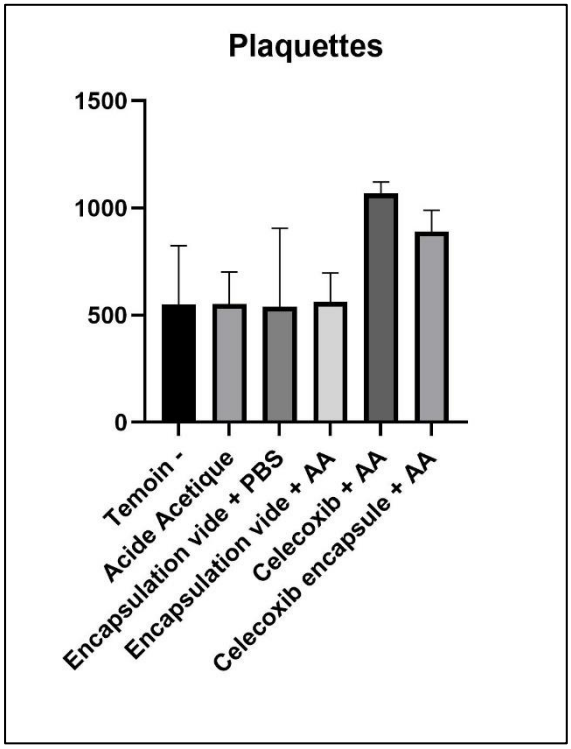


Figure 3.5 Taux circulants de plaquette sanguines chez les 6 groupes de souris comparées. AA : Acide Acétique ; PBS : Phosphate buffer salin ;. ($p < 0,1$).

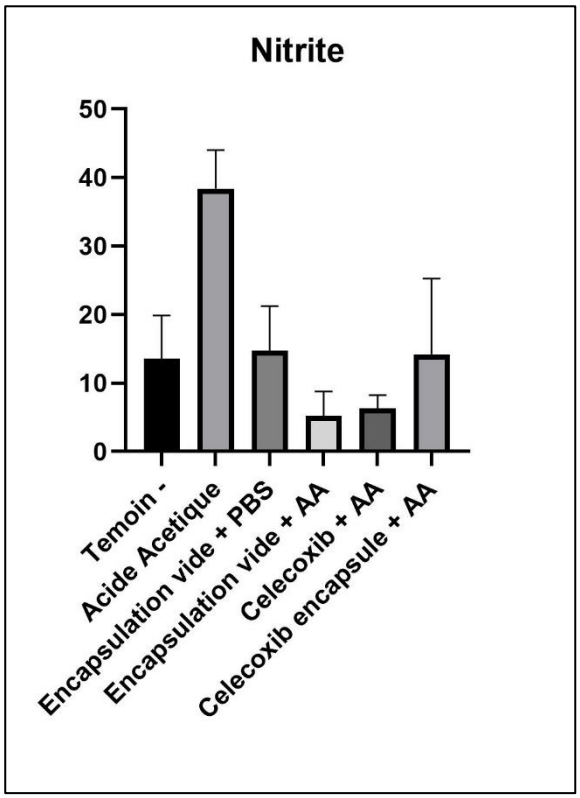


Figure 3.6 Taux circulants de d'oxyde nitrique (Nox) chez les 6 groupes de souris comparées. AA : Acide Acétique ; PBS : Phosphate buffer salin ; ($p < 0,1$).

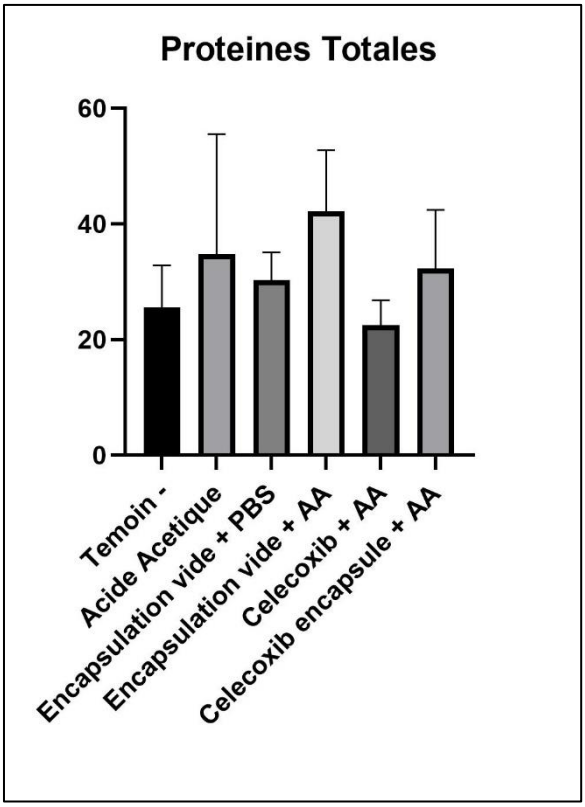


Figure 3.7 Taux circulants des protéines totales sérique chez les 6 groupes de souris comparées.
AA : Acide Acétique ; PBS : Phosphate buffer salin ; ($p < 0,1$).

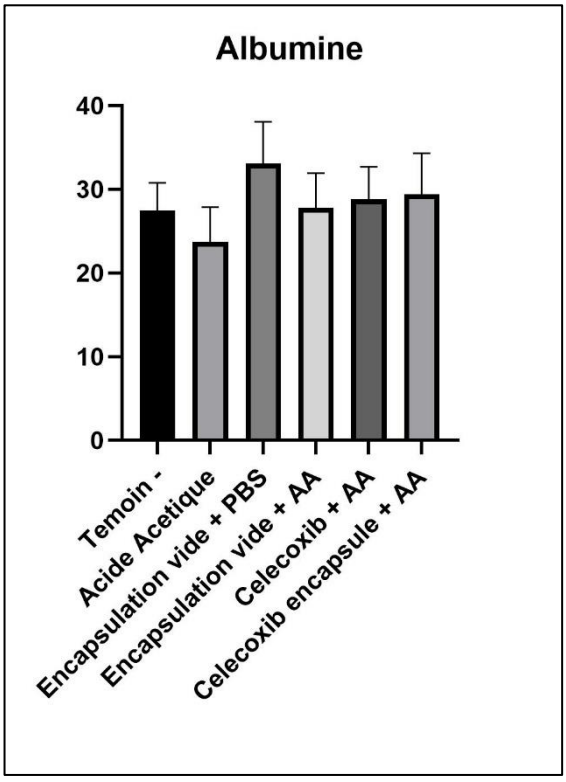


Figure 3.8 Taux circulants de l'albumine sérique chez les 6 groupes de souris comparées.
AA : Acide Acétique ; PBS : Phosphate buffer salin ;. ($p < 0,1$).

Chapitre 4. Discussion et interprétation

Ce travail consiste en une étude immuno-pharmacologique de prélèvements sanguins à partir des souris BALB/c male témoins et des souris BALB/c exposes à l'acide acétique en but de provoquer une colite, Traites par l'anti-inflammatoire non-stéroïdien Célécoxib en forme non-encapsules et encapsules en une émulsion de micelles polymériques.

La RH est l'une des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) prévalentes qui nuisent à la qualité de vie (Gajendran et al., 2019). Même avec plusieurs facteurs génétiques et immunologiques impliqués dans la pathogenèse de la RH, l'étiologie exacte reste à l'étude. Divers médiateurs inflammatoires et espèces réactives de l'oxygène sont attribués à la génération de CU (Arafa et al., 2020; Oliveira et al., 2021).

La CU induite par l'acide acétique (AA) est un modèle expérimental bien étudié et facile à utiliser (Rashidian et al., 2020). Ce modèle est associé à des réactions inflammatoires (Wu et al., 2020) et oxydatives qui imitent la pathogenèse des MII humaines (Esiringü et al., 2016). Par conséquent, la colite induite par les AA peut être un modèle approprié pour évaluer les agents ayant une action inflammatoire et antioxydante possible.

Les neutrophiles ont été observés et étudiés dans la colite pendant de nombreuses années : les neutrophiles ont été impliqués comme moteurs de l'inflammation des muqueuses dans les MICI (Fournier and Parkos, 2012). Plus précisément, il a été proposé que la formation de pièges extracellulaires de neutrophiles soit inhibée thérapeutiquement (Dinallo et al., 2019; Jorch and Kubes, 2017; Leppkes et al., 2016). La surabondance induite par l'infection ou l'auto-immunité de la formation de pièges extracellulaires de neutrophiles ou une clairance défectueuse peut, en effet, endommager l'hôte, en particulier les petits vaisseaux,(Jiménez-Alcázar et al., 2017; Leppkes et al., 2020; Meng et al., 2017) en particulier en présence de pathobiontes associés à la CU(Bücker et al., 2014; Saha et al., 2019). En revanche, des résultats mitigés ont été rapportés dans des modèles expérimentaux étudiant les approches de déplétion des neutrophiles dans la colite dans le passé (Kühl et al., 2007).
Ce qui s'aligne avec notre étude (Figure 3.3) ou le taux des circulants de Granulocytes est élevés en général chez les souris traites avec l'acide acétique

Dans une étude réalisée par (Cook and MacDonald, 2018), il a été montré une accumulation de monocytes pro-inflammatoires à la fois dans la colite murine et la MICI humaine, ce qui semble commode a notre étude ou il y`avait un taux sériques élevés de l'ensemble des cellules MID (Figure 3.4)

Le but étant dévaluer l'impact d'encapsulation de célécoxib, afin d'amplifier son effet anti-inflammatoire, et en réduisant ces effets secondaires par augmenter son absorption et sélectivités par son encapsulation avec des micelles (El-Hady et al., 2020).

Cependant, le célécoxib souffre d'une faible solubilité qui peut limiter son activité car le volume de liquide colique est limité.
Plusieurs techniques de solubilisation du célécoxib ont été étudiées comme indiqué précédemment. Dans cette étude, la solubilisation du célécoxib a été réalisée à l'aide de micelles polymériques. Les micelles polymères constituées de copolymères séquencés amphiphiles peuvent améliorer la solubilité, la stabilité et la biodisponibilité des médicaments hydrophobes (Khan et al., 2018).

Plusieurs premières études observationnelles ont suggéré que les inhibiteurs sélectifs de la cyclocoxygenese-2 comprennent le célécoxib pourrait être associé à un risque cardiovasculaire accru suite a leur effets sur les thrombocytes (Vardeny and Solomon, 2008).

L'effet de célécoxib sur les colites est toujours controversé, mais selon les études qu'on a sélectionné similaire a notre étude le célécoxib avait un effet positif dans la réduction de l'inflammation colique (El-Hady et al., 2020; Lee et al., 2014).
La prostaglandine E2 endogène est produite par des cellules mononucléaires dans la lamina propria et est indépendante de l'expression de COX-2. Il module la réponse immunitaire intestinale, y compris la différenciation des lymphocytes T et la production et la libération de cytokines pro-inflammatoires ; La détermination de l'activité 6-céto-prostogladine F1α du côlon, telle qu'elle a été étudiée par (Madhusudhan et al., n.d.), représente l'activité COX. Par conséquent, la diminution significative de l'activité de la 6-céto-prostogladine F1α du côlon par le traitement aux microsphères enrobées confirme le rôle important de la COX-2 dans l'inflammation du côlon.

Une production excessive des dérivés réactifs de l'oxygène ROS et des espèces réactives d'azote (RNS) ou leur piégeage inefficace entraîne respectivement un stress oxydatif et nitrosatif. Cette condition est potentiellement dangereuse car elle peut altérer la réponse inflammatoire et entraîner des modifications des lipides et des protéines, des dommages à l'ADN, une apoptose ou une transformation cellulaire cancérogène. Pour cette raison, le stress oxydatif a été impliqué dans un certain nombre de maladies humaines, notamment les maladies inflammatoires de l'intestin (MICI) et le cancer colorectal (Piechota-Polanczyk and Fichna, 2014).

Les résultats in vivo obtenu par (Madhusudhan et al., n.d.) démontrent que le célécoxib est un inhibiteur sélectif de la COX-2 et protecteur dans la colite expérimentale. Ces résultats combinés à

nos (Figure 3.6) montrent que le traitement avec des microsphères enrobées peut réduire le stress oxydatif associé à la colite expérimentale.

On peut dire qu'llya n'avait pas un effet de toxicité ou immunogénicité dans le groupe de (l'encapsulation vide + PBS) cela dit il y'a une variété de résultats concernant le groupe traite avec (l'encapsulation vide + AA) et que l'activité pro-oxydante était réduite dans tous les groupe traite comparent au celui de groupe malade (Groupe 2)

Chapitre 5. Conclusions et perspectives

Dans le but d'étudier l'effet de l'encapsulation du célécoxib sur sa fonction anti-inflammatoire avérée dans un modèle d'inflammation du colon provoquée chez des modelés murins par l'acide acétique utilisé avec la dose 5%.

Cette étude soutient l'hypothèse selon laquelle l'encapsulation du célécoxib, qui est une molécule pro inflammatoire inclue dans le traitement habituel contre les troubles coliques, pourrait jouer un rôle remarquable dans l'amélioration de l'efficacité thérapeutique de cette molécule, et plus que tout ne constitue pas une étrave chimique empêchant la fonction du principe actif mis en émulsion. Pour ce, des paramètres témoins de l'état inflammatoire sérique tels (Nox, Taux d'albumine, taux de protéines, Formule de numération sanguine) ont été mis en évidence et pris comme marqueurs comparés aux différents lots, principalement les souris traitées au célécoxib non encapsulé en comparaison aux souris avec inflammation avérée et non traitées.

En résumé, sur l'ensemble des figures représentées, des variations sont présentes mais avec des différences non significatives. La présence de l'encapsulation a fait globalement diminuer d'une façon plutôt comparable le taux de l'inflammation, par rapport au célécoxib non encapsulé, en diminuant le taux de leucocytes, des MID, et des granulocytes, de l'oxyde nitrique et des protéines et en augmentant le taux de l'albumine lors de l'inflammation. Par contre, des effets pros inflammatoires contraires à ceux du célécoxib, supposés antiinflammatoires, ont été soulignés lorsque le célécoxib est encapsulé, ce témoigné avec des taux de thrombocytes élevés. Enfin une réaction immunitaire acquise pourrait avoir été provoquée par le polymère de l'encapsulation ne contenant aucun principe actif, ceci est révélé par le taux augmenté des lymphocytes sanguins.

Dans ce sens, il serait judicieux d'investiguer une étude l'encapsulation sur l'immunité spécifique ; en étudiant par exemple l'activité réactionnel du système immunitaire face au polymère formant l'émulsion en étudiant par exemple le polymère face aux quatre types de l'hypersensibilité.

Chapitre 6. Bibliographie

La confection de la bibliographie et l'organisation des sources et références bibliographies, a été entreprise, automatiquement à l'aide du logiciel spécialisé ZOTERO version 6 for Windows. Style bibliographique de citation utilisé : Elsevier – Harvard (avec titre)

Abdelhaleem, E.F., Kassab, A.E., El-Nassan, H.B., Khalil, O.M., 2022. Recent advances in the development of celecoxib analogs as anticancer agents: A review. Archiv der Pharmazie 355, 2200326. https://doi.org/10.1002/ardp.202200326

Abruzzo, A., Crispini, A., Prata, C., Adduci, R., Nicoletta, F.P., Dalena, F., Cerchiara, T., Luppi, B., Bigucci, F., 2021. Freeze-Dried Matrices for Buccal Administration of Propranolol in Children: Physico-Chemical and Functional Characterization. Journal of Pharmaceutical Sciences 110, 1676–1686. https://doi.org/10.1016/j.xphs.2020.10.033

Abuhelwa, A.Y., Williams, D.B., Upton, R.N., Foster, D.J.R., 2017. Food, gastrointestinal pH, and models of oral drug absorption. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 112, 234–248. https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2016.11.034

Agoram, B., Woltosz, W.S., Bolger, M.B., 2001. Predicting the impact of physiological and biochemical processes on oral drug bioavailability. Advanced Drug Delivery Reviews 50, S41–S67. https://doi.org/10.1016/S0169-409X(01)00179-X

Agüero, L., Zaldivar-Silva, D., Peña, L., Dias, M.L., 2017. Alginate microparticles as oral colon drug delivery device: A review. Carbohydrate Polymers 168, 32–43. https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2017.03.033

Aguirre, T.A.S., Teijeiro-Osorio, D., Rosa, M., Coulter, I.S., Alonso, M.J., Brayden, D.J., 2016. Current status of selected oral peptide technologies in advanced preclinical development and in clinical trials. Advanced Drug Delivery Reviews 106, 223–241. https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.02.004

Agúndez, J.A., Blanca, M., Cornejo-García, J.A., García-Martín, E., 2015. Pharmacogenomics of cyclooxygenases. Pharmacogenomics 16, 501–522. https://doi.org/10.2217/pgs.15.6

Ahmad, Z., Shah, A., Siddiq, M., Kraatz, H.-B., 2014. Polymeric micelles as drug delivery vehicles. RSC Adv. 4, 17028–17038. https://doi.org/10.1039/C3RA47370H

Ahmadi, E., Sadrjavadi, K., Mohammadi, G., Fattahi, A., 2018. De-Esterified Tragacanth Microspheres Loaded into Eudragit S-100 Coated Capsules for Colon-Targeted Delivery. IJPR 17. https://doi.org/10.22037/ijpr.2018.2235

Ahnert, P., 2015. Beeswax Alchemy: How to Make Your Own Soap, Candles, Balms, Creams, and Salves from the Hive. Quarry Books.

Alhajamee, M., Marai, K., Al Abbas, S.M.N., Homayouni Tabrizi, M., 2022. Co-encapsulation of curcumin and tamoxifen in lipid-chitosan hybrid nanoparticles for cancer therapy. Materials Technology 37, 1183–1194. https://doi.org/10.1080/10667857.2021.1926811

Al-Waili, N.S., 2003. Topical application of natural honey, beeswax and olive oil mixture for atopic dermatitis or psoriasis: partially controlled, single-blinded study. Complementary Therapies in Medicine 11, 226–234. https://doi.org/10.1016/S0965-2299(03)00120-1

Ambade, A.V., Savariar, E.N., Thayumanavan, S., 2005. Dendrimeric Micelles for Controlled Drug Release and Targeted Delivery. Mol. Pharmaceutics 2, 264–272. https://doi.org/10.1021/mp050020d

Amidon, S., Brown, J.E., Dave, V.S., 2015. Colon-Targeted Oral Drug Delivery Systems: Design Trends and Approaches. AAPS PharmSciTech 16, 731–741. https://doi.org/10.1208/s12249-015-0350-9

Amin, Md.L., 2013. P-glycoprotein Inhibition for Optimal Drug Delivery. Drug Target Insights 7, DTI.S12519. https://doi.org/10.4137/DTI.S12519

Ananthakrishnan, A.N., Xavier, R.J., Podolsky, D.K., 2022. Inflammatory bowel diseases: pathogenesis, in: Wang, T.C., Camilleri, M., Lebwohl, B., Lok, A.S., Sandborn, W.J., Wang, K.K., Wu, G.D. (Eds.), Yamada's Textbook of Gastroenterology. Wiley, pp. 1232–1247. https://doi.org/10.1002/9781119600206.ch62

Anderson, D.M.W., 1989. Evidence for the safety of gum tragacanth (Asiatic *Astragalus* spp.) and modern criteria for the evaluation of food additives. Food Additives and Contaminants 6, 1–12. https://doi.org/10.1080/02652038909373733

Anderson, D.M.W., Ashby, P., Busuttil, A., Kempson, S.A., Lawson, M.E., 1984. Transmission electron microscopy of heart and liver tissues from rats fed with gums arabic and tragacanth. Toxicology Letters 21, 83–89. https://doi.org/10.1016/0378-4274(84)90227-3

Anita Lett, J., Sundareswari, M., Ravichandran, K., Latha, B., Sagadevan, S., 2019. Fabrication and characterization of porous scaffolds for bone replacements using gum tragacanth. Materials Science and Engineering: C 96, 487–495. https://doi.org/10.1016/j.msec.2018.11.082

Aniwan, S., Park, S.H., Loftus, E.V., 2017. Epidemiology, Natural History, and Risk Stratification of Crohn's Disease. Gastroenterol Clin North Am 46, 463–480. https://doi.org/10.1016/j.gtc.2017.05.003

Ansar, W., Ghosh, S., 2016. Biology of C Reactive Protein in Health and Disease, 1st ed. 2016. ed. Springer India : Imprint: Springer, New Delhi. https://doi.org/10.1007/978-81-322-2680-2

Apoorva, A., Rameshbabu, A.P., Dasgupta, S., Dhara, S., Padmavati, M., 2020. Novel pH-sensitive alginate hydrogel delivery system reinforced with gum tragacanth for intestinal targeting of nutraceuticals. International Journal of Biological Macromolecules 147, 675–687. https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.01.027

Arafa, E.-S.A., Mohamed, W.R., Zaher, D.M., Omar, H.A., 2020. Gliclazide attenuates acetic acid-induced colitis via the modulation of PPARγ, NF-κB and MAPK signaling pathways. Toxicology and Applied Pharmacology 391, 114919. https://doi.org/10.1016/j.taap.2020.114919

Arévalo-Pérez, R., Maderuelo, C., Lanao, J.M., 2020. Recent advances in colon drug delivery systems. Journal of Controlled Release 327, 703–724. https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.09.026

Arhan, P., Devroede, G., Jehannin, B., Lanza, M., Faverdin, C., Dornic, C., Persoz, B., Tétreault, L., Perey, B., Pellerin, D., 1981. Segmental colonic transit time. Diseases of the Colon & Rectum 24, 625–629. https://doi.org/10.1007/BF02605761

Asghari-Varzaneh, E., Shahedi, M., Shekarchizadeh, H., 2017. Iron microencapsulation in gum tragacanth using solvent evaporation method. International Journal of Biological Macromolecules 103, 640–647. https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.05.047

Atala, A., Irvine, D.J., Moses, M., Shaunak, S., 2010. Wound Healing Versus Regeneration: Role of the Tissue Environment in Regenerative Medicine. MRS Bull. 35, 597–606. https://doi.org/10.1557/mrs2010.528

Azarikia, F., Abbasi, S., 2016. Mechanism of soluble complex formation of milk proteins with native gums (tragacanth and Persian gum). Food Hydrocolloids 59, 35–44. https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2015.10.018

Azarniya, A., Tamjid, E., Eslahi, N., Simchi, A., 2019. Modification of bacterial cellulose/keratin nanofibrous mats by a tragacanth gum-conjugated hydrogel for wound healing. International Journal of Biological Macromolecules 134, 280–289. https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.05.023

Bae, Y.H., Yin, H., 2008. Stability issues of polymeric micelles. Journal of Controlled Release 131, 2–4. https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2008.06.015

Balaghi, S., Mohammadifar, M.A., Zargaraan, A., 2010. Physicochemical and Rheological Characterization of Gum Tragacanth Exudates from Six Species of Iranian Astragalus. Food Biophysics 5, 59–71. https://doi.org/10.1007/s11483-009-9144-5

Balaghi, S., Mohammadifar, M.A., Zargaraan, A., Gavlighi, H.A., Mohammadi, M., 2011. Compositional analysis and rheological characterization of gum tragacanth exudates from six species of Iranian Astragalus. Food Hydrocolloids 25, 1775–1784. https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2011.04.003

Bamrungsap, S., Zhao, Z., Chen, T., Wang, L., Li, C., Fu, T., Tan, W., 2012. Nanotechnology in therapeutics: a focus on nanoparticles as a drug delivery system. Nanomedicine 7, 1253–1271. https://doi.org/10.2217/nnm.12.87

Bansal, V., Malviya, R., Malaviya, T., Sharma, P.K., 2014. Novel prospective in colon specific drug delivery system. Polim Med 44, 109–118.

Barak, S., Mudgil, D., Taneja, S., 2020. Exudate gums: chemistry, properties and food applications – a review. J Sci Food Agric 100, 2828–2835. https://doi.org/10.1002/jsfa.10302

Baumgart, D.C., Sandborn, W.J., 2012. Crohn's disease. The Lancet 380, 1590–1605. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60026-9

Bazan, L., Bendas, E.R., El Gazayerly, O.N., Badawy, S.S., 2016. Comparative pharmaceutical study on colon targeted micro-particles of celecoxib: *in-vitro–in-vivo* evaluation. Drug Delivery 23, 3339–3349. https://doi.org/10.1080/10717544.2016.1178824

Bazban-Shotorbani, S., Hasani-Sadrabadi, M.M., Karkhaneh, A., Serpooshan, V., Jacob, K.I., Moshaverinia, A., Mahmoudi, M., 2017. Revisiting structure-property relationship of pH-responsive polymers for drug delivery applications. Journal of Controlled Release 253, 46–63. https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.02.021

Behrouzi, M., Moghadam, P.N., 2018. Synthesis of a new superabsorbent copolymer based on acrylic acid grafted onto carboxymethyl tragacanth. Carbohydrate Polymers 202, 227–235. https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2018.08.094

Bermejo, F.J.O., 2012. PROCEDURE FOR DECONTAMINATION OF BEE WAX AND BEE WAX RESULTING. ES2350216B1.

Bhujbal, S.V., De Vos, P., Niclou, S.P., 2014. Drug and cell encapsulation: Alternative delivery options for the treatment of malignant brain tumors. Advanced Drug Delivery Reviews 67–68, 142–153. https://doi.org/10.1016/j.addr.2014.01.010

Billat, P.-A., Roger, E., Faure, S., Lagarce, F., 2017. Models for drug absorption from the small intestine: where are we and where are we going? Drug Discovery Today 22, 761–775. https://doi.org/10.1016/j.drudis.2017.01.007

Blander, J.M., Longman, R.S., Iliev, I.D., Sonnenberg, G.F., Artis, D., 2017. Regulation of inflammation by microbiota interactions with the host. Nat Immunol 18, 851–860. https://doi.org/10.1038/ni.3780

Blomquist, G.J., Chu, A.J., Remaley, S., 1980. Biosynthesis of wax in the honeybee, Apis mellifera L. Insect Biochemistry 10, 313–321. https://doi.org/10.1016/0020-1790(80)90026-8

Bogdanov, S., 2004. Quality and Standards of Pollen and Beeswax.

Brambilla, L., Riedo, C., Baraldi, C., Nevin, A., Gamberini, M.C., D'Andrea, C., Chiantore, O., Goidanich, S., Toniolo, L., 2011. Characterization of fresh and aged natural ingredients used in historical ointments by molecular spectroscopic techniques: IR, Raman and fluorescence. Anal Bioanal Chem 401, 1827–1837. https://doi.org/10.1007/s00216-011-5168-z

Bremmell, K.E., Prestidge, C.A., 2019. Enhancing oral bioavailability of poorly soluble drugs with mesoporous silica based systems: opportunities and challenges. Drug Development and Industrial Pharmacy 45, 349–358. https://doi.org/10.1080/03639045.2018.1542709

Broesder, A., Kosta, A.-M.M.A.C., Woerdenbag, H.J., Nguyen, D.N., Frijlink, H.W., Hinrichs, W.L.J., 2020. pH-dependent ileocolonic drug delivery, part II: preclinical evaluation of novel drugs and novel excipients. Drug Discovery Today 25, 1374–1388. https://doi.org/10.1016/j.drudis.2020.06.012

Brune, K., Hinz, B., 2004. The discovery and development of antiinflammatory drugs. Arthritis & Rheumatism 50, 2391–2399. https://doi.org/10.1002/art.20424

Buchwald, R., Breed, M.D., Greenberg, A.R., 2008. The thermal properties of beeswaxes: unexpected findings. Journal of Experimental Biology 211, 121–127. https://doi.org/10.1242/jeb.007583

Bücker, R., Schulz, E., Günzel, D., Bojarski, C., Lee, I.-F.M., John, L.J., Wiegand, S., Janßen, T., Wieler, L.H., Dobrindt, U., Beutin, L., Ewers, C., Fromm, M., Siegmund, B., Troeger, H., Schulzke, J.-D., 2014. α-Haemolysin of Escherichia coli in IBD: a potentiator of inflammatory activity in the colon. Gut 63, 1893–1901. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-306099

Cader, M.Z., Kaser, A., 2013. Recent advances in inflammatory bowel disease: mucosal immune cells in intestinal inflammation. Gut 62, 1653–1664. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-303955

Cagel, M., Tesan, F.C., Bernabeu, E., Salgueiro, M.J., Zubillaga, M.B., Moretton, M.A., Chiappetta, D.A., 2017. Polymeric mixed micelles as nanomedicines: Achievements and perspectives. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 113, 211–228. https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2016.12.019

Cao, S., Xu, S., Wang, H., Ling, Y., Dong, J., Xia, R., Sun, X., 2019. Nanoparticles: Oral Delivery for Protein and Peptide Drugs. AAPS PharmSciTech 20, 190. https://doi.org/10.1208/s12249-019-1325-z

Chaubey, P., Momin, M., Sawarkar, S., 2020. Significance of Ligand-Anchored Polymers for Drug Targeting in the Treatment of Colonic Disorders. Front. Pharmacol. 10, 1628. https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01628

Chegini, S.P., Varshosaz, J., Sadeghi, H.M., Dehghani, A., Minaiyan, M., 2020. Shear sensitive injectable hydrogels of cross-linked tragacanthic acid for ocular drug delivery: Rheological and biological evaluation. International Journal of Biological Macromolecules 165, 2789–2804. https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.10.164

Chen, E.Y., Liu, W.F., Megido, L., Díez, P., Fuentes, M., Fager, C., Olsson, E., Gessner, I., Mathur, S., 2018. Understanding and utilizing the biomolecule/nanosystems interface, in: Nanotechnologies in Preventive

and Regenerative Medicine. Elsevier, pp. 207–297. https://doi.org/10.1016/B978-0-323-48063-5.00003-4

Chen, L., Deng, H., Cui, H., Fang, J., Zuo, Z., Deng, J., Li, Y., Wang, X., Zhao, L., 2017. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. Oncotarget 9, 7204–7218. https://doi.org/10.18632/oncotarget.23208

Chenlo, F., Moreira, R., Silva, C., 2010. Rheological behaviour of aqueous systems of tragacanth and guar gums with storage time. Journal of Food Engineering 96, 107–113. https://doi.org/10.1016/j.jfoodeng.2009.07.003

Chenthamara, D., Subramaniam, S., Ramakrishnan, S.G., Krishnaswamy, S., Essa, M.M., Lin, F.-H., Qoronfleh, M.W., 2019. Therapeutic efficacy of nanoparticles and routes of administration. Biomater Res 23, 20. https://doi.org/10.1186/s40824-019-0166-x

Cho, H., Lai, T.C., Tomoda, K., Kwon, G.S., 2015. Polymeric Micelles for Multi-Drug Delivery in Cancer. AAPS PharmSciTech 16, 10–20. https://doi.org/10.1208/s12249-014-0251-3

Cikrikci, S., Mert, B., Oztop, M.H., 2018. Development of pH Sensitive Alginate/Gum Tragacanth Based Hydrogels for Oral Insulin Delivery. J. Agric. Food Chem. 66, 11784–11796. https://doi.org/10.1021/acs.jafc.8b02525

Collnot, E.-M., Ali, H., Lehr, C.-M., 2012. Nano- and microparticulate drug carriers for targeting of the inflamed intestinal mucosa. Journal of Controlled Release 161, 235–246. https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2012.01.028

Cook, P.C., MacDonald, A.S., 2018. Dynamics of Colon Monocyte and Macrophage Activation During Colitis. Frontiers in Immunology 9.

Cuvelier, C.A., Quatacker, J., Mielants, H., De Vos, M., Veys, E., Roels, H., 1993. M cells are damaged and increased in number in inflamed human ileal mucosa. Eur J Morphol 31, 87–91.

Davies, N.M., McLachlan, A.J., Day, R.O., Williams, K.M., 2000. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Celecoxib: A Selective Cyclo-Oxygenase-2 Inhibitor. Clinical Pharmacokinetics 38, 225–242. https://doi.org/10.2165/00003088-200038030-00003

De Anda-Flores, Y., Carvajal-Millan, E., Campa-Mada, A., Lizardi-Mendoza, J., Rascon-Chu, A., Tanori-Cordova, J., Martínez-López, A.L., 2021. Polysaccharide-Based Nanoparticles for Colon-Targeted Drug Delivery Systems. Polysaccharides 2, 626–647. https://doi.org/10.3390/polysaccharides2030038

Des Rieux, A., Fievez, V., Garinot, M., Schneider, Y.-J., Préat, V., 2006. Nanoparticles as potential oral delivery systems of proteins and vaccines: A mechanistic approach. Journal of Controlled Release 116, 1–27. https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2006.08.013

Dhupal, M., Gupta, M.K., Tripathy, D.R., Kumar, M., Yi, D.K., Nanda, S.S., Chowdhury, D., 2019. Recent Advances in Pharmaceutical Applications of Natural Carbohydrate Polymer Gum Tragacanth, in: Nayak, A.K., Hasnain, M.S., Pal, D. (Eds.), Natural Polymers for Pharmaceutical Applications. Apple Academic Press, Includes bibliographical references and indexes, pp. 49–86. https://doi.org/10.1201/9780429328251-3

Diezi, T.A., Bae, Y., Kwon, G.S., 2010. Enhanced Stability of PEG- *block* -poly(*N* -hexyl stearate L -aspartamide) Micelles in the Presence of Serum Proteins. Mol. Pharmaceutics 7, 1355–1360. https://doi.org/10.1021/mp100069p

Dinallo, V., Marafini, I., Di Fusco, D., Laudisi, F., Franzè, E., Di Grazia, A., Figliuzzi, M.M., Caprioli, F., Stolfi, C., Monteleone, I., Monteleone, G., 2019. Neutrophil Extracellular Traps Sustain Inflammatory Signals in Ulcerative Colitis. J Crohns Colitis 13, 772–784. https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy215

Ding, Z., Hu, T., Li, M., Xu, X., Zou, P.X.W., 2019. Agent-based model for simulating building energy management in student residences. Energy and Buildings 198, 11–27. https://doi.org/10.1016/j.enbuild.2019.05.053

Donev, R. (Ed.), 2020. Inflammatory disorders. Part A, Advances in protein chemistry and structural biology. Academic Press, Amsterdam.

Drug Approval Package: Celebrex (Celecoxib) NDA# 20-998 [WWW Document], n.d. URL https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/98/20998.cfm (accessed 5.8.23).

DuBois, R.N., Abramson, S.B., Crofford, L., Gupta, R.A., Simon, L.S., Putte, L.B.A., Lipsky, P.E., 1998. Cyclooxygenase in biology and disease. FASEB j. 12, 1063–1073. https://doi.org/10.1096/fasebj.12.12.1063

Duerr, R.H., Taylor, K.D., Brant, S.R., Rioux, J.D., Silverberg, M.S., Daly, M.J., Steinhart, A.H., Abraham, C., Regueiro, M., Griffiths, A., Dassopoulos, T., Bitton, A., Yang, H., Targan, S., Datta, L.W., Kistner, E.O., Schumm, L.P., Lee, A.T., Gregersen, P.K., Barmada, M.M., Rotter, J.I., Nicolae, D.L., Cho, J.H., 2006. A

Genome-Wide Association Study Identifies *IL23R* as an Inflammatory Bowel Disease Gene. Science 314, 1461–1463. https://doi.org/10.1126/science.1135245

Durán-Lobato, M., Niu, Z., Alonso, M.J., 2020. Oral Delivery of Biologics for Precision Medicine. Adv. Mater. 32, 1901935. https://doi.org/10.1002/adma.201901935

Edwards, C., 1997. Physiology of the colorectal barrier. Advanced Drug Delivery Reviews 28, 173–190. https://doi.org/10.1016/S0169-409X(97)00071-9

El-Hady, S.M., AbouGhaly, M.H.H., El-Ashmoony, M.M., Helmy, H.S., El-Gazayerly, O.N., 2020. Colon targeting of celecoxib nanomixed micelles using pulsatile drug delivery systems for the prevention of inflammatory bowel disease. International Journal of Pharmaceutics 576, 118982. https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.118982

Esiringü, F., Tuğcu-Demiröz, F., Acartürk, F., Coşkun Cevher, Ş., Bircan, F., Sarı Kılıçaslan, S.M., 2016. Investigation of the effect of intracolonic melatonin gel formulation on acetic acid-induced colitis. Drug Delivery 23, 2318–2326. https://doi.org/10.3109/10717544.2014.982773

Fabra, M.J., Hambleton, A., Talens, P., Debeaufort, F., Chiralt, A., Voilley, A., 2009. Influence of interactions on water and aroma permeabilities of ι-carrageenan–oleic acid–beeswax films used for flavour encapsulation. Carbohydrate Polymers 76, 325–332. https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2008.10.024

Fahlén, L., Read, S., Gorelik, L., Hurst, S.D., Coffman, R.L., Flavell, R.A., Powrie, F., 2005. T cells that cannot respond to TGF-β escape control by CD4+CD25+ regulatory T cells. Journal of Experimental Medicine 201, 737–746. https://doi.org/10.1084/jem.20040685

Farzi, M., Saffari, M.M., Emam-Djomeh, Z., Mohammadifar, M.A., 2011. Effect of ultrasonic treatment on the rheological properties and particle size of gum tragacanth dispersions from different species: Ultrasonic effects on gum tragacanth dispersions. International Journal of Food Science & Technology 46, 849–854. https://doi.org/10.1111/j.1365-2621.2011.02558.x

Fattahi, A., Petrini, P., Munarin, F., Shokoohinia, Y., Golozar, M.A., Varshosaz, J., Tanzi, M.C., 2013. Polysaccharides derived from tragacanth as biocompatible polymers and Gels. J. Appl. Polym. Sci. 129, 2092–2102. https://doi.org/10.1002/app.38931

Fayazzadeh, E., Rahimpour, S., Ahmadi, S.M., Farzampour, S., Sotoudeh Anvari, M., Boroumand, M.A., Ahmadi, S.H., 2014. Acceleration of skin wound healing with tragacanth (Astragalus) preparation: an experimental pilot study in rats. Acta Med Iran 52, 3–8.

Fernández-Clotet, A., Castro-Poceiro, J., Panés, J., 2018. Tofacitinib for the treatment of ulcerative colitis. Expert Review of Clinical Immunology 14, 881–892. https://doi.org/10.1080/1744666X.2018.1532291

Feuerstein, G.Z., Ruffolo, R.R., Coughlin, C., Wang, J., Miller, D., 2007. Inflammation, in: Encyclopedia of Stress. Elsevier, pp. 530–535. https://doi.org/10.1016/B978-012373947-6.00530-4

Flaherty, B., 2007. Characterisation of waxes by differential scanning calorimetry. J. Appl. Chem. 21, 144–148. https://doi.org/10.1002/jctb.5020210507

Fleit, H.B., 2014. Chronic Inflammation, in: Pathobiology of Human Disease. Elsevier, pp. 300–314. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386456-7.01808-6

Fournier, B.M., Parkos, C.A., 2012. The role of neutrophils during intestinal inflammation. Mucosal Immunology 5, 354–366. https://doi.org/10.1038/mi.2012.24

Fratini, F., Cilia, G., Turchi, B., Felicioli, A., 2016. Beeswax: A minireview of its antimicrobial activity and its application in medicine. Asian Pacific Journal of Tropical Medicine 9, 839–843. https://doi.org/10.1016/j.apjtm.2016.07.003

Fujino, S., 2003. Increased expression of interleukin 17 in inflammatory bowel disease. Gut 52, 65–70. https://doi.org/10.1136/gut.52.1.65

Furman, D., Campisi, J., Verdin, E., Carrera-Bastos, P., Targ, S., Franceschi, C., Ferrucci, L., Gilroy, D.W., Fasano, A., Miller, G.W., Miller, A.H., Mantovani, A., Weyand, C.M., Barzilai, N., Goronzy, J.J., Rando, T.A., Effros, R.B., Lucia, A., Kleinstreuer, N., Slavich, G.M., 2019. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. Nat Med 25, 1822–1832. https://doi.org/10.1038/s41591-019-0675-0

Fuss, I.J., Heller, F., Boirivant, M., Leon, F., Yoshida, M., Fichtner-Feigl, S., Yang, Z., Exley, M., Kitani, A., Blumberg, R.S., Mannon, P., Strober, W., 2004. Nonclassical CD1d-restricted NK T cells that produce IL-13 characterize an atypical Th2 response in ulcerative colitis. J. Clin. Invest. 113, 1490–1497. https://doi.org/10.1172/JCI19836

Gaillard, Y., Mija, A., Burr, A., Darque-Ceretti, E., Felder, E., Sbirrazzuoli, N., 2011. Green material composites from renewable resources: Polymorphic transitions and phase diagram of beeswax/rosin resin. Thermochimica Acta 521, 90–97. https://doi.org/10.1016/j.tca.2011.04.010

Gajendran, M., Loganathan, P., Jimenez, G., Catinella, A.P., Ng, N., Umapathy, C., Ziade, N., Hashash, J.G., 2019. A comprehensive review and update on ulcerative colitis,. Disease-a-Month 65, 100851. https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2019.02.004

Gaucher, G., Satturwar, P., Jones, M.-C., Furtos, A., Leroux, J.-C., 2010. Polymeric micelles for oral drug delivery. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 76, 147–158. https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2010.06.007

Gavhane, Y.N., Yadav, A.V., 2012. Loss of orally administered drugs in GI tract. Saudi Pharmaceutical Journal 20, 331–344. https://doi.org/10.1016/j.jsps.2012.03.005

Gavlighi, H.A., Meyer, A.S., Zaidel, D.N.A., Mohammadifar, M.A., Mikkelsen, J.D., 2013. Stabilization of emulsions by gum tragacanth (Astragalus spp.) correlates to the galacturonic acid content and methoxylation degree of the gum. Food Hydrocolloids 31, 5–14. https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2012.09.004

Ge, D., Zou, L., Li, C., Liu, S., Li, S., Sun, S., Ding, W., 2018. Simulation of the osmosis-based drug encapsulation in erythrocytes. Eur Biophys J 47, 261–270. https://doi.org/10.1007/s00249-017-1255-1

Geremia, A., Biancheri, P., Allan, P., Corazza, G.R., Di Sabatino, A., 2014. Innate and adaptive immunity in inflammatory bowel disease. Autoimmunity Reviews 13, 3–10. https://doi.org/10.1016/j.autrev.2013.06.004

Ghayempour, S., Montazer, M., Mahmoudi Rad, M., 2015. Tragacanth gum as a natural polymeric wall for producing antimicrobial nanocapsules loaded with plant extract. International Journal of Biological Macromolecules 81, 514–520. https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2015.08.041

Ghezzi, M., Pescina, S., Padula, C., Santi, P., Del Favero, E., Cantù, L., Nicoli, S., 2021. Polymeric micelles in drug delivery: An insight of the techniques for their characterization and assessment in biorelevant conditions. Journal of Controlled Release 332, 312–336. https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2021.02.031

Giannopoulou, I., Saïs, F., Thomopoulos, R., 2015. Handbook-of-pharmaceutical-excipients-6th-edition. Rev. Nouv. Technol. l'Information 28, 257–262.

Gohil, K., Carramusa, B., n.d. Ulcerative Colitis and Crohn's Disease.

Goldberg, M., Gomez-Orellana, I., 2003. Challenges for the oral delivery of macromolecules. Nat Rev Drug Discov 2, 289–295. https://doi.org/10.1038/nrd1067

Gómez-Gaete, C., Bustos, G.L., Godoy, R.R., Saez, C.K., Novoa, G.P., Fernández, E.M., Tsapis, N., Fattal, E., 2013. Successful factorial design for the optimization of methylprednisolone encapsulation in biodegradable nanoparticles. Drug Development and Industrial Pharmacy 39, 310–320. https://doi.org/10.3109/03639045.2012.676049

Gong, L., Thorn, C.F., Bertagnolli, M.M., Grosser, T., Altman, R.B., Klein, T.E., 2012. Celecoxib pathways: pharmacokinetics and pharmacodynamics. Pharmacogenetics and Genomics 22, 310–318. https://doi.org/10.1097/FPC.0b013e32834f94cb

González-Mariscal, L., Nava, P., Hernández, S., 2005. Critical Role of Tight Junctions in Drug Delivery across Epithelial and Endothelial Cell Layers. J Membrane Biol 207, 55–68. https://doi.org/10.1007/s00232-005-0807-y

Gopalan, C., Kirk, E., 2022. Inflammation, in: Biology of Cardiovascular and Metabolic Diseases. Elsevier, pp. 53–66. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-823421-1.00014-7

Grimaudo, M.A., Pescina, S., Padula, C., Santi, P., Concheiro, A., Alvarez-Lorenzo, C., Nicoli, S., 2019. Topical application of polymeric nanomicelles in ophthalmology: a review on research efforts for the noninvasive delivery of ocular therapeutics. Expert Opinion on Drug Delivery 16, 397–413. https://doi.org/10.1080/17425247.2019.1597848

Gupta, V.K., Sood, S., Agarwal, S., Saini, A.K., Pathania, D., 2018. Antioxidant activity and controlled drug delivery potential of tragacanth gum-cl- poly (lactic acid-co-itaconic acid) hydrogel. International Journal of Biological Macromolecules 107, 2534–2543. https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.10.138

Gurtner, G.C., Werner, S., Barrandon, Y., Longaker, M.T., 2008. Wound repair and regeneration. Nature 453, 314–321. https://doi.org/10.1038/nature07039

Hashemi Goradel, N., Najafi, M., Salehi, E., Farhood, B., Mortezaee, K., 2019. Cyclooxygenase-2 in cancer: A review. Journal Cellular Physiology 234, 5683–5699. https://doi.org/10.1002/jcp.27411

Hawkey, C.J., 2005. COX-2 chronology. Gut 54, 1509–1514. https://doi.org/10.1136/gut.2005.065003

Head, K.A., Jurenka, J.S., 2003. Inflammatory bowel disease Part 1: ulcerative colitis--pathophysiology and conventional and alternative treatment options. Altern Med Rev 8, 247–283.

Heller, F., Florian, P., Bojarski, C., Richter, J., Christ, M., Hillenbrand, B., Mankertz, J., Gitter, A., Burgel, N., Fromm, M., 2005. Interleukin-13 Is the Key Effector Th2 Cytokine in Ulcerative Colitis That Affects Epithelial Tight Junctions, Apoptosis, and Cell Restitution. Gastroenterology 129, 550–564. https://doi.org/10.1016/j.gastro.2005.05.002

Hemmati, K., Ghaemy, M., 2016. Synthesis of new thermo/pH sensitive drug delivery systems based on tragacanth gum polysaccharide. International Journal of Biological Macromolecules 87, 415–425. https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2016.03.005

Hemmati, K., Masoumi, A., Ghaemy, M., 2015. Synthesis and characterization of pH-responsive nanohydrogels as biocompatible drug carriers based on chemically modified tragacanth gum polysaccharide. RSC Adv. 5, 85310–85318. https://doi.org/10.1039/C5RA14356J

Hepburn, H.R., 1986. Honeybees and Wax. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-71458-0

Herrero-Cervera, A., Soehnlein, O., Kenne, E., 2022. Neutrophils in chronic inflammatory diseases. Cell Mol Immunol 19, 177–191. https://doi.org/10.1038/s41423-021-00832-3

Higashiyama, M., Miura, S., Hokari, R., 2023. Modulation by luminal factors on the functions and migration of intestinal innate immunity. Front. Immunol. 14, 1113467. https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1113467

Hosseini-Abari, A., Emtiazi, G., Jazini, M., Kim, J., Kim, B.G., 2019. LC/MS detection of oligogalacturonic acids obtained from tragacanth degradation by pectinase producing bacteria. J Basic Microbiol 59, 249–255. https://doi.org/10.1002/jobm.201800332

How do Cytokines work in Inflammatory Diseases? - CUSABIO [WWW Document], n.d. URL https://www.cusabio.com/cytokines/Cytokines-Inflammatory-Diseases.html (accessed 5.24.23).

Imeson, A. (Ed.), 2010. Food stabilisers, thickeners and gelling agents. Wiley-Blackwell Pub, Chichester, U.K. ; Ames, Iowa.

Imran, M., Shah, M.R., Shafiullah, 2018. Amphiphilic block copolymers–based micelles for drug delivery, in: Design and Development of New Nanocarriers. Elsevier, pp. 365–400. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813627-0.00010-7

J, C.T., Shikha, S., Ramesh, R., 2013. Nanotechnology: Interdisciplinary science of applications. Afr. J. Biotechnol. 12, 219–226. https://doi.org/10.5897/AJB12.2481

Jacobsen, A.-C., Elvang, P.A., Bauer-Brandl, A., Brandl, M., 2019. A dynamic in vitro permeation study on solid mono- and diacyl-phospholipid dispersions of celecoxib. European Journal of Pharmaceutical Sciences 127, 199–207. https://doi.org/10.1016/j.ejps.2018.11.003

Janakiram, N.B., Valerio, M.S., Goldman, S.M., Dearth, C.L., 2021. The Role of the Inflammatory Response in Mediating Functional Recovery Following Composite Tissue Injuries. IJMS 22, 13552. https://doi.org/10.3390/ijms222413552

Jiménez-Alcázar, M., Rangaswamy, C., Panda, R., Bitterling, J., Simsek, Y.J., Long, A.T., Bilyy, R., Krenn, V., Renné, C., Renné, T., Kluge, S., Panzer, U., Mizuta, R., Mannherz, H.G., Kitamura, D., Herrmann, M., Napirei, M., Fuchs, T.A., 2017. Host DNases prevent vascular occlusion by neutrophil extracellular traps. Science 358, 1202–1206. https://doi.org/10.1126/science.aam8897

Jindal, N., n.d. Chapter 4 - Microbial Polysaccharides in Food Industry.

Jo, K., Cho, J.M., Lee, H., Kim, E.K., Kim, H.C., Kim, H., Lee, J., 2018. Enhancement of Aqueous Solubility and Dissolution of Celecoxib through Phosphatidylcholine-Based Dispersion Systems Solidified with Adsorbent Carriers. Pharmaceutics 11, 1. https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11010001

Johnstone, R., Ruefli, A., Smyth, M., 2000. Multiple physiological functions for multidrug transporter P-glycoprotein? Trends in Biochemical Sciences 25, 1–6. https://doi.org/10.1016/S0968-0004(99)01493-0

Jones, M.-C., Leroux, J.-C., 1999. Polymeric micelles – a new generation of colloidal drug carriers. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 48, 101–111. https://doi.org/10.1016/S0939-6411(99)00039-9

Jorch, S.K., Kubes, P., 2017. An emerging role for neutrophil extracellular traps in noninfectious disease. Nat Med 23, 279–287. https://doi.org/10.1038/nm.4294

Kararli, T.T., 1995. Comparison of the gastrointestinal anatomy, physiology, and biochemistry of humans and commonly used laboratory animals. Biopharm. Drug Dispos. 16, 351–380. https://doi.org/10.1002/bdd.2510160502

Karimi, N., Mohammadifar, M.A., 2014. Role of water soluble and water swellable fractions of gum tragacanth on stability and characteristic of model oil in water emulsion. Food Hydrocolloids 37, 124–133. https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2013.10.002

Karin, M., Clevers, H., 2016. Reparative inflammation takes charge of tissue regeneration. Nature 529, 307–315. https://doi.org/10.1038/nature17039

Kedar, U., Phutane, P., Shidhaye, S., Kadam, V., 2010. Advances in polymeric micelles for drug delivery and tumor targeting. Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine 6, 714–729. https://doi.org/10.1016/j.nano.2010.05.005

Keshtiara, P., Mirahmadi-Zare, S.Z., Hadadzadeh, H., Safaeinejad, Z., Farrokhpour, H., Askari, Z., 2023. Simultaneous Immunomodulation and Tissue Protection on the Rheumatoid Arthritis Models Using a Tragacanth Frankincense-Based Core–Shell Nanostructure. ACS Appl. Nano Mater. 6, 2741–2754. https://doi.org/10.1021/acsanm.2c05135

Kester, J.J., Fennema, O., 1989. Resistance of lipid films to water vapor transmission. J Am Oil Chem Soc 66, 1139–1146. https://doi.org/10.1007/BF02670100

Khan, A.R., Liu, M., Khan, M.W., Zhai, G., 2017. Progress in brain targeting drug delivery system by nasal route. Journal of Controlled Release 268, 364–389. https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.09.001

Khan, I., Gothwal, A., Mishra, G., Gupta, U., 2018. Polymeric Micelles, in: Mondal, Md.I.H. (Ed.), Cellulose-Based Superabsorbent Hydrogels, Polymers and Polymeric Composites: A Reference Series. Springer International Publishing, Cham, pp. 1–29. https://doi.org/10.1007/978-3-319-92066-5_11-1

Khoshnood, N., Shahrezaee, M.H., Shahrezaee, M., Zamanian, A., 2022. THREE-DIMENSIONAL bioprinting of tragacanth/hydroxyapaptite modified alginate bioinks for bone tissue engineering with tunable printability and bioactivity. J of Applied Polymer Sci 139. https://doi.org/10.1002/app.52833

Khutoryanskiy, V.V., 2015. Longer and safer gastric residence. Nature Mater 14, 963–964. https://doi.org/10.1038/nmat4432

Khutoryanskiy, V.V., 2011. Advances in Mucoadhesion and Mucoadhesive Polymers: Advances in Mucoadhesion and Mucoadhesive Polymers. Macromol. Biosci. 11, 748–764. https://doi.org/10.1002/mabi.201000388

Kiela, P.R., Ghishan, F.K., 2016. Physiology of Intestinal Absorption and Secretion. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology 30, 145–159. https://doi.org/10.1016/j.bpg.2016.02.007

Kim, H.-I., Park, Sang, Park, Seok, Lee, J., Cho, K., Jee, J.-P., Kim, H.-C., Maeng, H.-J., Jang, D.-J., 2018. Development and Evaluation of a Reconstitutable Dry Suspension to Improve the Dissolution and Oral Absorption of Poorly Water-Soluble Celecoxib. Pharmaceutics 10, 140. https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10030140

Kim, M.R., Feng, T., Zhang, Q., Chan, H.Y.E., Chau, Y., 2019. Co-Encapsulation and Co-Delivery of Peptide Drugs via Polymeric Nanoparticles. Polymers 11, 288. https://doi.org/10.3390/polym11020288

Kim, T., Hyeon, T., 2014. Applications of inorganic nanoparticles as therapeutic agents. Nanotechnology 25, 012001. https://doi.org/10.1088/0957-4484/25/1/012001

Kita, K., Dittrich, C., 2011. Drug delivery vehicles with improved encapsulation efficiency: taking advantage of specific drug–carrier interactions. Expert Opinion on Drug Delivery 8, 329–342. https://doi.org/10.1517/17425247.2011.553216

Kolahi, P., Shekarchizadeh, H., Nasirpour, A., 2022. Effect of combination of ultrasonic treatment and anti-solvent methods as a high-efficiencymethod of nanoparticle production on the tragacanth gum properties. J Food Sci Technol 59, 1131–1139. https://doi.org/10.1007/s13197-021-05117-1

Kolangi, F., Memariani, Z., Bozorgi, M., Mozaffarpur, S.A., Mirzapour, M., 2018. Herbs with Potential Nephrotoxic Effects According to the Traditional Persian Medicine: Review and Assessment of Scientific Evidence. CDM 19, 628–637. https://doi.org/10.2174/1389200219666180404095849

Kotla, N.G., Rana, S., Sivaraman, G., Sunnapu, O., Vemula, P.K., Pandit, A., Rochev, Y., 2019. Bioresponsive drug delivery systems in intestinal inflammation: State-of-the-art and future perspectives. Advanced Drug Delivery Reviews 146, 248–266. https://doi.org/10.1016/j.addr.2018.06.021

Kühl, A.A., Kakirman, H., Janotta, M., Dreher, S., Cremer, P., Pawlowski, N.N., Loddenkemper, C., Heimesaat, M.M., Grollich, K., Zeitz, M., Farkas, S., Hoffmann, J.C., 2007. Aggravation of Different Types of

Experimental Colitis by Depletion or Adhesion Blockade of Neutrophils. Gastroenterology 133, 1882–1892. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.08.073

Kulanthaivel, S., Rathnam V. S., S., Agarwal, T., Pradhan, S., Pal, K., Giri, S., Maiti, T.K., Banerjee, I., 2017. Gum tragacanth–alginate beads as proangiogenic–osteogenic cell encapsulation systems for bone tissue engineering. J. Mater. Chem. B 5, 4177–4189. https://doi.org/10.1039/C7TB00390K

Kumar, Ashwini, Vimal, A., Kumar, Awanish, 2016. Why Chitosan? From properties to perspective of mucosal drug delivery. International Journal of Biological Macromolecules 91, 615–622. https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2016.05.054

Kumar, S., Dilbaghi, N., Saharan, R., Bhanjana, G., 2012. Nanotechnology as Emerging Tool for Enhancing Solubility of Poorly Water-Soluble Drugs. BioNanoSci. 2, 227–250. https://doi.org/10.1007/s12668-012-0060-7

Kushwah, H., Sandal, N., Chauhan, M., Mittal, G., 2021. Pharmacological comparison of four biopolymeric natural gums as hemostatic agents for management of bleeding wounds: preliminary in vitro and in vivo results. Futur J Pharm Sci 7, 89. https://doi.org/10.1186/s43094-021-00237-z

Langguth, P., Bohner, V., Heizmann, J., Merkle, H.P., Wolffram, S., Amidon, G.L., Yamashita, S., 1997. The challenge of proteolytic enzymes in intestinal peptide delivery. Journal of Controlled Release 46, 39–57. https://doi.org/10.1016/S0168-3659(96)01586-6

Lautenschläger, C., Schmidt, C., Fischer, D., Stallmach, A., 2014. Drug delivery strategies in the therapy of inflammatory bowel disease. Advanced Drug Delivery Reviews 71, 58–76. https://doi.org/10.1016/j.addr.2013.10.001

Lee, J., Cho, E.C., Cho, K., 2004. Incorporation and release behavior of hydrophobic drug in functionalized poly(d,l-lactide)-block–poly(ethylene oxide) micelles. Journal of Controlled Release 94, 323–335. https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2003.10.012

Lee, Y., Kim, W., Hong, S., Park, H., Yum, S., Yoon, J.-H., Jung, Y., 2014. Colon-targeted celecoxib ameliorates TNBS-induced rat colitis: A potential pharmacologic mechanism and therapeutic advantages. European Journal of Pharmacology 726, 49–56. https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.01.011

Leppkes, M., Knopf, J., Naschberger, E., Lindemann, A., Singh, J., Herrmann, I., Stürzl, M., Staats, L., Mahajan, A., Schauer, C., Kremer, A.N., Völkl, S., Amann, K., Evert, K., Falkeis, C., Wehrfritz, A., Rieker, R.J., Hartmann, A., Kremer, A.E., Neurath, M.F., Muñoz, L.E., Schett, G., Herrmann, M., 2020. Vascular occlusion by neutrophil extracellular traps in COVID-19. EBioMedicine 58, 102925. https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102925

Leppkes, M., Maueröder, C., Hirth, S., Nowecki, S., Günther, C., Billmeier, U., Paulus, S., Biermann, M., Munoz, L.E., Hoffmann, M., Wildner, D., Croxford, A.L., Waisman, A., Mowen, K., Jenne, D.E., Krenn, V., Mayerle, J., Lerch, M.M., Schett, G., Wirtz, S., Neurath, M.F., Herrmann, M., Becker, C., 2016. Externalized decondensed neutrophil chromatin occludes pancreatic ducts and drives pancreatitis. Nat Commun 7, 10973. https://doi.org/10.1038/ncomms10973

Li, J., Li, Z., Zhou, T., Zhang, J., Xia, H., Li, H., He, J., He, S., Wang, L., 2015. Positively charged micelles based on a triblock copolymer demonstrate enhanced corneal penetration. IJN 6027. https://doi.org/10.2147/IJN.S90347

Liu, M., Zhang, J., Shan, W., Huang, Y., 2015. Developments of mucus penetrating nanoparticles. Asian Journal of Pharmaceutical Sciences 10, 275–282. https://doi.org/10.1016/j.ajps.2014.12.007

Liu, Z., Jiao, Y., Wang, Y., Zhou, C., Zhang, Z., 2008. Polysaccharides-based nanoparticles as drug delivery systems. Advanced Drug Delivery Reviews 60, 1650–1662. https://doi.org/10.1016/j.addr.2008.09.001

Long, M.D., Kappelman, M.D., Martin, C.F., Chen, W., Anton, K., Sandler, R.S., 2016. Role of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Exacerbations of Inflammatory Bowel Disease. Journal of Clinical Gastroenterology 50, 152–156. https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000421

Lozoya-Agullo, I., Zur, M., Fine-Shamir, N., Markovic, M., Cohen, Y., Porat, D., González-Álvarez, I., González-Álvarez, M., Merino-Sanjuán, M., Bermejo, M., Dahan, A., 2017. Investigating drug absorption from the colon: Single-pass vs. Doluisio approaches to in-situ rat large-intestinal perfusion. International Journal of Pharmaceutics 527, 135–141. https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.05.018

Lu, Y., Park, K., 2013. Polymeric micelles and alternative nanonized delivery vehicles for poorly soluble drugs. International Journal of Pharmaceutics 453, 198–214. https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2012.08.042

Lu, Y., Zhang, E., Yang, J., Cao, Z., 2018. Strategies to improve micelle stability for drug delivery. Nano Res. 11, 4985–4998. https://doi.org/10.1007/s12274-018-2152-3

Lundquist, P., Artursson, P., 2016. Oral absorption of peptides and nanoparticles across the human intestine: Opportunities, limitations and studies in human tissues. Advanced Drug Delivery Reviews 106, 256–276. https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.07.007

Madhusudhan, A., Reddy, G.B., Ambikar, D.B., n.d. The Effect of Colon Targeted Delivery of Celecoxib Loaded Microspheres on Experimental Colitis Induced by Acetic Acid in Rats.

Maloy, K.J., Powrie, F., 2011. Intestinal homeostasis and its breakdown in inflammatory bowel disease. Nature 474, 298–306. https://doi.org/10.1038/nature10208

Mandal, A., Bisht, R., Rupenthal, I.D., Mitra, A.K., 2017. Polymeric micelles for ocular drug delivery: From structural frameworks to recent preclinical studies. Journal of Controlled Release 248, 96–116. https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.01.012

Mandracchia, D., Trapani, A., Chlapanidas, T., Trapani, G., Tripodo, G., 2015. Enzyme controlled release of celecoxib from inulin based nanomicelles. JCB 1, 107–118. https://doi.org/10.3233/JCB-15010

Martemucci, G., Costagliola, C., Mariano, M., D'andrea, L., Napolitano, P., D'Alessandro, A.G., 2022. Free Radical Properties, Source and Targets, Antioxidant Consumption and Health. Oxygen 2, 48–78. https://doi.org/10.3390/oxygen2020006

Martínez Rivas, C.J., Tarhini, M., Badri, W., Miladi, K., Greige-Gerges, H., Nazari, Q.A., Galindo Rodríguez, S.A., Román, R.Á., Fessi, H., Elaissari, A., 2017. Nanoprecipitation process: From encapsulation to drug delivery. International Journal of Pharmaceutics 532, 66–81. https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.08.064

Mellema, M., 2009. Co-crystals of Beeswax and Various Vegetable Waxes with Sterols Studied by X-ray Diffraction and Differential Scanning Calorimetry. J Americ Oil Chem Soc 86, 499–505. https://doi.org/10.1007/s11746-009-1385-4

Meng, H., Yalavarthi, S., Kanthi, Y., Mazza, L.F., Elfline, M.A., Luke, C.E., Pinsky, D.J., Henke, P.K., Knight, J.S., 2017. In Vivo Role of Neutrophil Extracellular Traps in Antiphospholipid Antibody-Mediated Venous Thrombosis. Arthritis Rheumatol 69, 655–667. https://doi.org/10.1002/art.39938

Mennini, N., Furlanetto, S., Bragagni, M., Ghelardini, C., Di Cesare Mannelli, L., Mura, P., 2014. Development of a chitosan-derivative micellar formulation to improve celecoxib solubility and bioavailability. Drug Development and Industrial Pharmacy 40, 1494–1502. https://doi.org/10.3109/03639045.2013.831440

Merchant, H.A., Liu, F., Orlu Gul, M., Basit, A.W., 2016. Age-mediated changes in the gastrointestinal tract. International Journal of Pharmaceutics 512, 382–395. https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.04.024

Merck | Produits et services Life Science [WWW Document], n.d. URL https://www.sigmaaldrich.com/DZ/fr (accessed 6.3.23).

Miao, X.-P., Li, J.-S., Ouyang, Q., Hu, R.-W., Zhang, Y., Li, H.-Y., 2014. Tolerability of selective cyclooxygenase 2 inhibitors used for the treatment of rheumatological manifestations of inflammatory bowel disease. Cochrane Database of Systematic Reviews. https://doi.org/10.1002/14651858.CD007744.pub2

Midgley, B., 1993. Guia completa de escultura modelado y cerâmica: técnicas y materiales: técnicas y meteriales. Ediciones AKAL.

Mikhail, A.S., Allen, C., 2009. Block copolymer micelles for delivery of cancer therapy: Transport at the whole body, tissue and cellular levels. Journal of Controlled Release 138, 214–223. https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2009.04.010

Moghbel, A., Hemmati, A.-A., Agheli, H., Rashidi, I., n.d. THE EFFECT OF TRAGACANTH MUCILAGE ON THE HEALING OF FULL-THICKNESS WOUND IN RABBIT.

Mohamed, H.A., Radwan, R.R., Raafat, A.I., Ali, A.E.-H., 2018. Antifungal activity of oral (Tragacanth/acrylic acid) Amphotericin B carrier for systemic candidiasis: in vitro and in vivo study. Drug Deliv. and Transl. Res. 8, 191–203. https://doi.org/10.1007/s13346-017-0452-x

Mohammadinejad, R., Kumar, A., Ranjbar-Mohammadi, M., Ashrafizadeh, M., Han, S.S., Khang, G., Roveimiab, Z., 2020. Recent Advances in Natural Gum-Based Biomaterials for Tissue Engineering and Regenerative Medicine: A Review. Polymers 12, 176. https://doi.org/10.3390/polym12010176

Monjezi, J., Jamaledin, R., Ghaemy, M., Makvandi, P., 2019. Antimicrobial Modified-Tragacanth Gum/Acrylic Acid Hydrogels for the Controlled Release of Quercetin.

Monjezi, J., Jamaledin, R., Ghaemy, M., Moeini, A., Makvandi, P., 2018. A Performance Comparison of Graft Copolymer Hydrogels Based on Functionalized-Tragacanth Gum/Polyacrylic Acid and Polyacrylamide as Antibacterial and Antifungal Drug Release Vehicles. International Journal of Nanotechnology and Nanomedicine 1.

Monteleone, G., Kumberova, A., Croft, N.M., McKenzie, C., Steer, H.W., MacDonald, T.T., 2001. Blocking Smad7 restores TGF-β1 signaling in chronic inflammatory bowel disease. J. Clin. Invest. 108, 601–609. https://doi.org/10.1172/JCI12821

Moradi, S., Taran, M., Shahlaei, M., 2018. Investigation on human serum albumin and Gum Tragacanth interactions using experimental and computational methods. International Journal of Biological Macromolecules 107, 2525–2533. https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.10.129

Morgan, J., Townley, S., Kemble, G., Smith, R., 2002. Measurement of physical and mechanical properties of beeswax. Materials Science and Technology 18, 463–467. https://doi.org/10.1179/026708302225001714

Morgen, M., Bloom, C., Beyerinck, R., Bello, A., Song, W., Wilkinson, K., Steenwyk, R., Shamblin, S., 2012. Polymeric Nanoparticles for Increased Oral Bioavailability and Rapid Absorption Using Celecoxib as a Model of a Low-Solubility, High-Permeability Drug. Pharm Res 29, 427–440. https://doi.org/10.1007/s11095-011-0558-7

Moro-García, M.A., Mayo, J.C., Sainz, R.M., Alonso-Arias, R., 2018. Influence of Inflammation in the Process of T Lymphocyte Differentiation: Proliferative, Metabolic, and Oxidative Changes. Front. Immunol. 9, 339. https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00339

Muller, R.H., Keck, C.M., 2004. Challenges and solutions for the delivery of biotech drugs – a review of drug nanocrystal technology and lipid nanoparticles. Journal of Biotechnology 113, 151–170. https://doi.org/10.1016/j.jbiotec.2004.06.007

Nejatian, M., Abbasi, S., Azarikia, F., 2020. Gum Tragacanth: Structure, characteristics and applications in foods. International Journal of Biological Macromolecules 160, 846–860. https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.05.214

Ng, S.C., Shi, H.Y., Hamidi, N., Underwood, F.E., Tang, W., Benchimol, E.I., Panaccione, R., Ghosh, S., Wu, J.C.Y., Chan, F.K.L., Sung, J.J.Y., Kaplan, G.G., 2017. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. Lancet 390, 2769–2778. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32448-0

Nicholson, J.K., Holmes, E., Kinross, J., Burcelin, R., Gibson, G., Jia, W., Pettersson, S., 2012. Host-gut microbiota metabolic interactions. Science 336, 1262–1267. https://doi.org/10.1126/science.1223813

Nishida, A., Inoue, R., Inatomi, O., Bamba, S., Naito, Y., Andoh, A., 2018. Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. Clin J Gastroenterol 11, 1–10. https://doi.org/10.1007/s12328-017-0813-5

Novak, M.L., Koh, T.J., 2013. Phenotypic Transitions of Macrophages Orchestrate Tissue Repair. The American Journal of Pathology 183, 1352–1363. https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2013.06.034

Nugent, S.G., 2001. Intestinal luminal pH in inflammatory bowel disease: possible determinants and implications for therapy with aminosalicylates and other drugs. Gut 48, 571–577. https://doi.org/10.1136/gut.48.4.571

Nur, M., Ramchandran, L., Vasiljevic, T., 2016. Tragacanth as an oral peptide and protein delivery carrier: Characterization and mucoadhesion. Carbohydrate Polymers 143, 223–230. https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2016.01.074

Odenwald, M.A., Turner, J.R., 2017. The intestinal epithelial barrier: a therapeutic target? Nat Rev Gastroenterol Hepatol 14, 9–21. https://doi.org/10.1038/nrgastro.2016.169

Ogino, S., Kirkner, G.J., Nosho, K., Irahara, N., Kure, S., Shima, K., Hazra, A., Chan, A.T., Dehari, R., Giovannucci, E.L., Fuchs, C.S., 2008. Cyclooxygenase-2 Expression Is an Independent Predictor of Poor Prognosis in Colon Cancer. Clinical Cancer Research 14, 8221–8227. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-08-1841

Oliveira, R.G. de, Damazo, A.S., Antonielli, L.F., Miyajima, F., Pavan, E., Duckworth, C.A., Lima, J.C. da S., Arunachalam, K., Martins, D.T. de O., 2021. Dilodendron bipinnatum Radlk. extract alleviates ulcerative colitis induced by TNBS in rats by reducing inflammatory cell infiltration, TNF-α and IL-1β concentrations, IL-17 and COX-2 expressions, supporting mucus production and promotes an antioxidant effect. Journal of Ethnopharmacology 269, 113735. https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.113735

Owen, S.C., Chan, D.P.Y., Shoichet, M.S., 2012. Polymeric micelle stability. Nano Today 7, 53–65. https://doi.org/10.1016/j.nantod.2012.01.002

Pahwa, R., Goyal, A., Jialal, I., 2023. Chronic Inflammation, in: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL).

Palugan, L., Cerea, M., Zema, L., Gazzaniga, A., Maroni, A., 2015. Coated pellets for oral colon delivery. Journal of Drug Delivery Science and Technology 25, 1–15. https://doi.org/10.1016/j.jddst.2014.12.003

Parvinroo, S., Eslami, M., Ebrahimi-Najafabadi, H., Hesari, Z., 2022. Natural polymers for vaginal mucoadhesive delivery of vinegar, using design of experiment methods. VSP 79, 337–344. https://doi.org/10.2298/VSP200804121P

Paulson, S.K., Hribar, J.D., Liu, N.W., Hajdu, E., Bible, R.H., Piergies, A., Karim, A., 2000. Metabolism and excretion of [(14)C]celecoxib in healthy male volunteers. Drug Metab Dispos 28, 308–314.

Pepić, I., Lovrić, J., Filipović-Grčić, J., 2013. How do polymeric micelles cross epithelial barriers? European Journal of Pharmaceutical Sciences 50, 42–55. https://doi.org/10.1016/j.ejps.2013.04.012

Philip, A., Philip, B., 2010. Colon Targeted Drug Delivery Systems: A Review on Primary and Novel Approaches. OMJ 25, 70–78. https://doi.org/10.5001/omj.2010.24

Phogat, N., Kohl, M., Uddin, I., Jahan, A., 2018. Interaction of Nanoparticles With Biomolecules, Protein, Enzymes, and Its Applications, in: Precision Medicine. Elsevier, pp. 253–276. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-805364-5.00011-1

Piechota-Polanczyk, A., Fichna, J., 2014. Review article: the role of oxidative stress in pathogenesis and treatment of inflammatory bowel diseases. Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 387, 605–620. https://doi.org/10.1007/s00210-014-0985-1

Piskovatska, V., Buheruk, V., Strilbytska, O., Zayachkivska, A., Lushchak, O.V., 2023. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, in: Anti-Aging Pharmacology. Elsevier, pp. 227–243. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-823679-6.00015-1

Pišlar, M., Brelih, H., Mrhar, A., Bogataj, M., 2015. Analysis of small intestinal transit and colon arrival times of non-disintegrating tablets administered in the fasted state. European Journal of Pharmaceutical Sciences 75, 131–141. https://doi.org/10.1016/j.ejps.2015.03.001

Polez, R.T., Morits, M., Jonkergouw, C., Phiri, J., Valle-Delgado, J.J., Linder, M.B., Maloney, T., Rojas, O.J., Österberg, M., 2022. Biological activity of multicomponent bio-hydrogels loaded with tragacanth gum. International Journal of Biological Macromolecules 215, 691–704. https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2022.06.153

Potaś, J., Szymańska, E., Basa, A., Hafner, A., Winnicka, K., 2020. Tragacanth Gum/Chitosan Polyelectrolyte Complexes-Based Hydrogels Enriched with Xanthan Gum as Promising Materials for Buccal Application. Materials 14, 86. https://doi.org/10.3390/ma14010086

Prajapati, V.D., Jani, G.K., Moradiya, N.G., Randeria, N.P., 2013. Pharmaceutical applications of various natural gums, mucilages and their modified forms. Carbohydrate Polymers 92, 1685–1699. https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2012.11.021

Qiao, H., Fang, D., Chen, Jing, Sun, Y., Kang, C., Di, L., Li, J., Chen, Z., Chen, Jun, Gao, Y., 2017. Orally delivered polycurcumin responsive to bacterial reduction for targeted therapy of inflammatory bowel disease. Drug Deliv 24, 233–242. https://doi.org/10.1080/10717544.2016.1245367

Rahimi, R., Nikfar, S., Abdollahi, M., 2007. Meta-analysis technique confirms the effectiveness of anti-TNF-alpha in the management of active ulcerative colitis when administered in combination with corticosteroids. Med Sci Monit 13, PI13-18.

Rahmani, Z., Sahraei, R., Ghaemy, M., 2018. Preparation of spherical porous hydrogel beads based on ion-crosslinked gum tragacanth and graphene oxide: Study of drug delivery behavior. Carbohydrate Polymers 194, 34–42. https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2018.04.022

Raina, A., Yadav, D., Regueiro, M., Krasinskas, A.M., Saul, M.I., Sapienza, D.A.M., Binion, D.G., Hartman, D.J., 2013. Mucosal IgG4 Cell Infiltration in Ulcerative Colitis Is Linked to Disease Activity and Primary Sclerosing Cholangitis: Inflammatory Bowel Diseases 19, 1232–1237. https://doi.org/10.1097/MIB.0b013e318281344d

Ramos, G.P., Papadakis, K.A., 2019. Mechanisms of Disease: Inflammatory Bowel Diseases. Mayo Clinic Proceedings 94, 155–165. https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.09.013

Rana, V., Rai, P., Tiwary, A.K., Singh, R.S., Kennedy, J.F., Knill, C.J., 2011. Modified gums: Approaches and applications in drug delivery. Carbohydrate Polymers 83, 1031–1047. https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2010.09.010

Ranjbar-Mohammadi, M., Bahrami, S.H., 2016. Electrospun curcumin loaded poly(ε-caprolactone)/gum tragacanth nanofibers for biomedical application. International Journal of Biological Macromolecules 84, 448–456. https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2015.12.024

Ranjbar-Mohammadi, M., Bahrami, S.H., Joghataei, M.T., 2013. Fabrication of novel nanofiber scaffolds from gum tragacanth/poly(vinyl alcohol) for wound dressing application: In vitro evaluation and antibacterial properties. Materials Science and Engineering: C 33, 4935–4943. https://doi.org/10.1016/j.msec.2013.08.016

Ranjbar-Mohammadi, M., Zamani, M., Prabhakaran, M.P., Bahrami, S.H., Ramakrishna, S., 2016. Electrospinning of PLGA/gum tragacanth nanofibers containing tetracycline hydrochloride for periodontal regeneration. Materials Science and Engineering: C 58, 521–531. https://doi.org/10.1016/j.msec.2015.08.066

Ranjha, N.M., Khan, H., Naseem, S., 2010. Encapsulation and characterization of controlled release flurbiprofen loaded microspheres using beeswax as an encapsulating agent. J Mater Sci: Mater Med 21, 1621–1630. https://doi.org/10.1007/s10856-010-4034-4

Raoufi, N., Kadkhodaee, R., Fang, Y., Phillips, G.O., 2019. Ultrasonic degradation of Persian gum and gum tragacanth: Effect on chain conformation and molecular properties. Ultrasonics Sonochemistry 52, 311–317. https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2018.12.002

Rashidian, A., Dejban, P., Karami Fard, K., Abdollahi, A., Chamanara, M., Dehpour, A., Hasanvand, A., 2020. Bupropion Ameliorates Acetic Acid–Induced Colitis in Rat: the Involvement of the TLR4/NF-kB Signaling Pathway. Inflammation 43, 1999–2009. https://doi.org/10.1007/s10753-020-01273-2

Rea, I.M., Gibson, D.S., McGilligan, V., McNerlan, S.E., Alexander, H.D., Ross, O.A., 2018. Age and Age-Related Diseases: Role of Inflammation Triggers and Cytokines. Front. Immunol. 9, 586. https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00586

Robbins, P.D., Dorronsoro, A., Booker, C.N., 2016. Regulation of chronic inflammatory and immune processes by extracellular vesicles. J Clin Invest 126, 1173–1180. https://doi.org/10.1172/JCI81131

Rosenberg, I.M., 2005. Protein analysis and purification: benchtop techniques, 2nd ed. ed. Birkhäuser, Boston.

Rouzer, C.A., Marnett, L.J., 2009. Cyclooxygenases: structural and functional insights. Journal of Lipid Research 50, S29–S34. https://doi.org/10.1194/jlr.R800042-JLR200

Saha, P., Yeoh, B.S., Xiao, X., Golonka, R.M., Singh, V., Wang, Y., Vijay-Kumar, M., 2019. PAD4-dependent NETs generation are indispensable for intestinal clearance of Citrobacter rodentium. Mucosal Immunology 12, 761–771. https://doi.org/10.1038/s41385-019-0139-3

Sahraei, R., Ghaemy, M., 2017. Synthesis of modified gum tragacanth/graphene oxide composite hydrogel for heavy metal ions removal and preparation of silver nanocomposite for antibacterial activity. Carbohydrate Polymers 157, 823–833. https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2016.10.059

Sandberg, M., Yasar, U., Strömberg, P., Höög, J.-O., Eliasson, E., 2002. Oxidation of celecoxib by polymorphic cytochrome P450 2C9 and alcohol dehydrogenase. Br J Clin Pharmacol 54, 423–429. https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.2002.01660.x

Sandborn, W.J., Stenson, W.F., Brynskov, J., Lorenz, R.G., Steidle, G.M., Robbins, J.L., Kent, J.D., Bloom, B.J., 2006. Safety of Celecoxib in Patients With Ulcerative Colitis in Remission: A Randomized, Placebo-Controlled, Pilot Study. Clinical Gastroenterology and Hepatology 4, 203–211. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2005.12.002

Sano, M., Miyata, E., Tamano, S., Hagiwara, A., Ito, N., Shirai, T., 1996. Lack of carcinogenicity of tamarind seed polysaccharide in B6C3F1 mice. Food and Chemical Toxicology 34, 463–467. https://doi.org/10.1016/0278-6915(96)87356-X

Santaolalla, R., Fukata, M., Abreu, M.T., 2011. Innate immunity in the small intestine. Curr Opin Gastroenterol 27, 125–131. https://doi.org/10.1097/MOG.0b013e3283438dea

Sayadnia, Soughand, Arkan, E., Jahanban-Esfahlan, R., Sayadnia, Sahar, Jaymand, M., 2021. Tragacanth gum-based pH -responsive magnetic hydrogels for “smart” chemo/hyperthermia therapy of solid tumors. Polym Adv Technol 32, 262–271. https://doi.org/10.1002/pat.5082

Schilrreff, P., Alexiev, U., 2022. Chronic Inflammation in Non-Healing Skin Wounds and Promising Natural Bioactive Compounds Treatment. IJMS 23, 4928. https://doi.org/10.3390/ijms23094928

Schreiber, S., Fedorak, R.N., Nielsen, O.H., Wild, G., Williams, C.N., Nikolaus, S., Jacyna, M., Lashner, B.A., Gangl, A., Rutgeerts, P., Isaacs, K., Van Deventer, S.J.H., Koningsberger, J.C., Cohard, M., LeBeaut, A., Hanauer, S.B., 2000. Safety and efficacy of recombinant human interleukin 10 in chronic active Crohn’s disease. Gastroenterology 119, 1461–1472. https://doi.org/10.1053/gast.2000.20196

Shakweh, M., Ponchel, G., Fattal, E., 2004. Particle uptake by Peyer’s patches: a pathway for drug and vaccine delivery. Expert Opinion on Drug Delivery 1, 141–163. https://doi.org/10.1517/17425247.1.1.141

Shameem, M., Katori, N., Aoyagi, N., Kojima, S., 1995. Oral Solid Controlled Release Dosage Forms: Role of GI-Mechanical Destructive Forces and Colonic Release in Drug Absorption Under Fasted and Fed Conditions in Humans. Pharmaceutical Research 12, 1049–1054. https://doi.org/10.1023/A:1016270701021

Shelke, N.B., James, R., Laurencin, C.T., Kumbar, S.G., 2014. Polysaccharide biomaterials for drug delivery and regenerative engineering: POLYSACCHARIDES AS BIOMATERIALS. Polym. Adv. Technol. 25, 448–460. https://doi.org/10.1002/pat.3266

Shi, Y., Lammers, T., Storm, G., Hennink, W.E., 2017. Physico-Chemical Strategies to Enhance Stability and Drug Retention of Polymeric Micelles for Tumor-Targeted Drug Delivery. Macromol. Biosci. 17, 1600160. https://doi.org/10.1002/mabi.201600160

Shouval, D.S., Rufo, P.A., 2017. The Role of Environmental Factors in the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Diseases: A Review. JAMA Pediatr 171, 999–1005. https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.2571

Silva, C., Torres, M.D., Chenlo, F., Moreira, R., 2017. Rheology of aqueous mixtures of tragacanth and guar gums: Effects of temperature and polymer ratio. Food Hydrocolloids 69, 293–300. https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2017.02.018

Simon, L.S., Lanza, F.L., Lipsky, P.E., Hubbard, R.C., Talwalker, S., Schwartz, B.D., Isakson, P.C., Geis, G.S., 1998. Preliminary study of the safety and efficacy of SC-58635, a novel cyclooxygenase 2 inhibitor: Efficacy and safety in two placebo-controlled trials in osteoarthritis and rheumatoid arthritis, and studies of gastrointestinal and platelet effects. Arthritis & Rheumatism 41, 1591–1602. https://doi.org/10.1002/1529-0131(199809)41:9<1591::AID-ART9>3.0.CO;2-J

Singh, B., Rajneesh, 2018. Gamma radiation synthesis and characterization of gentamicin loaded polysaccharide gum based hydrogel wound dressings. Journal of Drug Delivery Science and Technology 47, 200–208. https://doi.org/10.1016/j.jddst.2018.07.014

Singh, B., Sharma, V., 2017. Crosslinking of poly(vinylpyrrolidone)/acrylic acid with tragacanth gum for hydrogels formation for use in drug delivery applications. Carbohydrate Polymers 157, 185–195. https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2016.09.086

Singh, B., Sharma, V., 2014. Influence of polymer network parameters of tragacanth gum-based pH responsive hydrogels on drug delivery. Carbohydrate Polymers 101, 928–940. https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2013.10.022

Singh, B., Varshney, L., Francis, S., Rajneesh, 2016. Designing tragacanth gum based sterile hydrogel by radiation method for use in drug delivery and wound dressing applications. International Journal of Biological Macromolecules 88, 586–602. https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2016.03.051

Smith, J.B., Willis, A.L., 1971. Aspirin Selectively Inhibits Prostaglandin Production in Human Platelets. Nature New Biology 231, 235–237. https://doi.org/10.1038/newbio231235a0

Soleimani, K., Derakhshankhah, H., Jaymand, M., Samadian, H., 2021. Stimuli-responsive natural gums-based drug delivery systems for cancer treatment. Carbohydrate Polymers 254, 117422. https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.117422

Solomon, S.D., Wittes, J., Finn, P.V., Fowler, R., Viner, J., Bertagnolli, M.M., Arber, N., Levin, B., Meinert, C.L., Martin, B., Pater, J.L., Goss, P.E., Lance, P., Obara, S., Chew, E.Y., Kim, J., Arndt, G., Hawk, E., Cross Trial Safety Assessment Group, 2008. Cardiovascular risk of celecoxib in 6 randomized placebo-controlled trials: the cross trial safety analysis. Circulation 117, 2104–2113. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.764530

Soppimath, K.S., Aminabhavi, T.M., Kulkarni, A.R., Rudzinski, W.E., 2001. Biodegradable polymeric nanoparticles as drug delivery devices. Journal of Controlled Release 70, 1–20. https://doi.org/10.1016/S0168-3659(00)00339-4

Sosnik, A., Menaker Raskin, M., 2015. Polymeric micelles in mucosal drug delivery: Challenges towards clinical translation. Biotechnology Advances 33, 1380–1392. https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2015.01.003

Stephen, A.M., Phillips, G.O. (Eds.), 2016. Food Polysaccharides and Their Applications, 0 ed. CRC Press. https://doi.org/10.1201/9781420015164

Taghavizadeh Yazdi, M., Nazarnezhad, S., Mousavi, S., Sadegh Amiri, M., Darroudi, M., Baino, F., Kargozar, S., 2021. Gum Tragacanth (GT): A Versatile Biocompatible Material beyond Borders. Molecules 26, 1510. https://doi.org/10.3390/molecules26061510

Tan, M.X.L., Danquah, M.K., 2012. Drug and Protein Encapsulation by Emulsification: Technology Enhancement Using Foam Formulations. Chem. Eng. Technol. 35, 618–626. https://doi.org/10.1002/ceat.201100358

Tang, C., Shou, M., Rushmore, T.H., Mei, Q., Sandhu, P., Woolf, E.J., Rose, M.J., Gelmann, A., Greenberg, H.E., De Lepeleire, I., Van Hecken, A., De Schepper, P.J., Ebel, D.L., Schwartz, J.I., Rodrigues, A.D., 2001. In-vitro metabolism of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, by allelic variant forms of human liver microsomal cytochrome P450 2C9: correlation with CYP2C9 genotype and in-vivo pharmacokinetics. Pharmacogenetics 11, 223–235. https://doi.org/10.1097/00008571-200104000-00006

ten Broeke, T., Wubbolts, R., Stoorvogel, W., 2013. MHC Class II Antigen Presentation by Dendritic Cells Regulated through Endosomal Sorting. Cold Spring Harb Perspect Biol 5, a016873. https://doi.org/10.1101/cshperspect.a016873

Tołoczko-Iwaniuk, N., Dziemiańczyk-Pakieła, D., Nowaszewska, B.K., Celińska-Janowicz, K., Miltyk, W., 2019. Celecoxib in Cancer Therapy and Prevention – Review. CDT 20, 302–315. https://doi.org/10.2174/1389450119666180803121737

Torchilin, V., 2011. Tumor delivery of macromolecular drugs based on the EPR effect. Advanced Drug Delivery Reviews 63, 131–135. https://doi.org/10.1016/j.addr.2010.03.011

Trivedi, R., Kompella, U.B., 2010. Nanomicellar formulations for sustained drug delivery: strategies and underlying principles. Nanomedicine 5, 485–505. https://doi.org/10.2217/nnm.10.10

Tulloch, A.P., 1980. Beeswax—Composition and Analysis. Bee World 61, 47–62. https://doi.org/10.1080/0005772X.1980.11097776

Tulloch, A.P., 1971. Beeswax: Structure of the esters and their component hydroxy acids and diols. Chemistry and Physics of Lipids 6, 235–265. https://doi.org/10.1016/0009-3084(71)90063-6

Tulloch, A.P., 1970. The composition of beeswax and other waxes secreted by insects. Lipids 5, 247–258. https://doi.org/10.1007/BF02532476

Turner, P.V., 2018. The role of the gut microbiota on animal model reproducibility. Animal Model Exp Med 1, 109–115. https://doi.org/10.1002/ame2.12022

Urade, M., 2008. Cyclooxygenase (COX)-2 as a potent molecular target for prevention and therapy of oral cancer. Japanese Dental Science Review 44, 57–65. https://doi.org/10.1016/j.jdsr.2007.10.003

UV-Vis Spectroscopy: Principle, Strengths and Limitations and Applications [WWW Document], n.d. . Analysis & Separations from Technology Networks. URL http://www.technologynetworks.com/analysis/articles/uv-vis-spectroscopy-principle-strengths-and-limitations-and-applications-349865 (accessed 6.2.23).

Vaiserman, A., Koliada, A., Lushchak, O., 2020. Neuroinflammation in pathogenesis of Alzheimer's disease: Phytochemicals as potential therapeutics. Mechanisms of Ageing and Development 189, 111259. https://doi.org/10.1016/j.mad.2020.111259

Vaiserman, A., Koliada, A., Lushchak, O., Castillo, M.J., 2021. Repurposing drugs to fight aging: The difficult path from bench to bedside. Med Res Rev 41, 1676–1700. https://doi.org/10.1002/med.21773

Vaiserman, A., Lushchak, O., 2017. Implementation of longevity-promoting supplements and medications in public health practice: achievements, challenges and future perspectives. J Transl Med 15, 160. https://doi.org/10.1186/s12967-017-1259-8

Valega, O., 2008. Cera De Abejas: Primera Parte ¿Cómo produce cera la abeja? Y ¿Cómo producir mas y mejor?

Van Den Abeele, J., Rubbens, J., Brouwers, J., Augustijns, P., 2017. The dynamic gastric environment and its impact on drug and formulation behaviour. European Journal of Pharmaceutical Sciences 96, 207–231. https://doi.org/10.1016/j.ejps.2016.08.060

Vane, J.R., Bakhle, Y.S., Botting, R.M., 1998. CYCLOOXYGENASES 1 AND 2. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 38, 97–120. https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.38.1.97

Vardeny, O., Solomon, S.D., 2008. Cyclooxygenase-2 Inhibitors, Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs, and Cardiovascular Risk. Cardiology Clinics 26, 589–601. https://doi.org/10.1016/j.ccl.2008.06.004

Varrassi, G., Pergolizzi, J., Peppin, J.F., Paladini, A., 2019. Analgesic Drugs and Cardiac Safety, in: Govoni, S., Politi, P., Vanoli, E. (Eds.), Brain and Heart Dynamics. Springer International Publishing, Cham, pp. 1–22. https://doi.org/10.1007/978-3-319-90305-7_43-1

Veeramachineni, A.K., Sathasivam, T., Paramasivam, R., Muniyandy, S., Pushpamalar, J., 2019. Synthesis and Characterization of a Novel pH-Sensitive Aluminum Crosslinked Carboxymethyl Tragacanth Beads for Extended and Enteric Drug Delivery. J Polym Environ 27, 1516–1528. https://doi.org/10.1007/s10924-019-01448-5

Verbeken, D., Dierckx, S., Dewettinck, K., 2003. Exudate gums: occurrence, production, and applications. Applied Microbiology and Biotechnology 63, 10–21. https://doi.org/10.1007/s00253-003-1354-z

Verma, C., Negi, P., Pathania, D., Anjum, S., Gupta, B., 2020. Novel Tragacanth Gum-Entrapped lecithin nanogels for anticancer drug delivery. International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials 69, 604–609. https://doi.org/10.1080/00914037.2019.1596910

Verma, C., Negi, P., Pathania, D., Sethi, V., Gupta, B., 2018. Preparation of pH-sensitive hydrogels by graft polymerization of itaconic acid on tragacanth gum. Polym. Int. pi.5739. https://doi.org/10.1002/pi.5739

Virk, R., Shinagare, S., Lauwers, G.Y., Yajnik, V., Stone, J.H., Deshpande, V., 2014. Tissue IgG4-positive plasma cells in inflammatory bowel disease: a study of 88 treatment-naive biopsies of inflammatory bowel disease. Modern Pathology 27, 454–459. https://doi.org/10.1038/modpathol.2013.121

Wang, D., 2006. PROSTAGLANDINS AND CANCER. Gut 55, 115–122. https://doi.org/10.1136/gut.2004.047100

Wang, Z., Qi, F., Luo, H., Xu, G., Wang, D., 2022. Inflammatory Microenvironment of Skin Wounds. Front. Immunol. 13, 789274. https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.789274

Weitschies, W., Blume, H., Mönnikes, H., 2010. Magnetic Marker Monitoring: High resolution real-time tracking of oral solid dosage forms in the gastrointestinal tract. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 74, 93–101. https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2009.07.007

Wen, B., Wei, Y.-T., Mu, L.-L., Wen, G.-R., Zhao, K., 2020. The molecular mechanisms of celecoxib in tumor development. Medicine 99, e22544. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000022544

Werner, U., Werner, D., Rau, T., Fromm, M.F., Hinz, B., Brune, K., 2003. Celecoxib inhibits metabolism of cytochrome P450 2D6 substrate metoprolol in humans. Clin Pharmacol Ther 74, 130–137. https://doi.org/10.1016/S0009-9236(03)00120-6

White, A., Ironmonger, L., Steele, R.J.C., Ormiston-Smith, N., Crawford, C., Seims, A., 2018. A review of sex-related differences in colorectal cancer incidence, screening uptake, routes to diagnosis, cancer stage and survival in the UK. BMC Cancer 18, 906. https://doi.org/10.1186/s12885-018-4786-7

Williams, B.A., Grant, L.J., Gidley, M.J., Mikkelsen, D., 2017. Gut Fermentation of Dietary Fibres: Physico-Chemistry of Plant Cell Walls and Implications for Health. Int J Mol Sci 18, 2203. https://doi.org/10.3390/ijms18102203

Wilson, C.G., 2010. The transit of dosage forms through the colon. International Journal of Pharmaceutics 395, 17–25. https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2010.04.044

Wu, C.-C., Tung, Y.-T., Chen, S.-Y., Lee, W.-T., Lin, H.-T., Yen, G.-C., 2020. Anti-Inflammatory, Antioxidant, and Microbiota-Modulating Effects of Camellia Oil from Camellia brevistyla on Acetic Acid-Induced Colitis in Rats. Antioxidants 9, 58. https://doi.org/10.3390/antiox9010058

Xavier, R.J., Podolsky, D.K., 2007. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. Nature 448, 427–434. https://doi.org/10.1038/nature06005

Xiao, B., Merlin, D., 2012. Oral colon-specific therapeutic approaches toward treatment of inflammatory bowel disease. Expert Opinion on Drug Delivery 9, 1393–1407. https://doi.org/10.1517/17425247.2012.730517

Xu, F., Li, M., Zhang, C., Cui, J., Liu, J., Li, J., Jiang, H., 2017. Clinicopathological and prognostic significance of COX-2 immunohistochemical expression in breast cancer: a meta-analysis. Oncotarget 8, 6003–6012. https://doi.org/10.18632/oncotarget.13990

Yadav, H.K.S., Almokdad, A.A., Shaluf, S.I.M., Debe, M.S., 2019. Polymer-Based Nanomaterials for Drug-Delivery Carriers, in: Nanocarriers for Drug Delivery. Elsevier, pp. 531–556. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814033-8.00017-5

Yadav, N., Francis, A.P., Priya, V.V., Patil, S., Mustaq, S., Khan, S.S., Alzahrani, K.J., Banjer, H.J., Mohan, S.K., Mony, U., Rajagopalan, R., 2022. Polysaccharide-Drug Conjugates: A Tool for Enhanced Cancer Therapy. Polymers 14, 950. https://doi.org/10.3390/polym14050950

Yakushiji, K., Ogino, M., Suzuki, H., Seto, Y., Sato, H., Onoue, S., 2018. Physicochemical and biopharmaceutical characterization of celecoxib nanoparticle: Avoidance of delayed oral absorption caused by impaired gastric motility. International Journal of Pharmaceutics 552, 453–459. https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.09.051

Yang, M., Lai, S.K., Yu, T., Wang, Y.-Y., Happe, C., Zhong, W., Zhang, M., Anonuevo, A., Fridley, C., Hung, A., Fu, J., Hanes, J., 2014. Nanoparticle penetration of human cervicovaginal mucus: The effect of polyvinyl alcohol. Journal of Controlled Release 192, 202–208. https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2014.07.045

Yhee, J.Y., Son, S., Kim, N., Choi, K., Kwon, I.C., 2014. Theranostic applications of organic nanoparticles for cancer treatment. MRS Bull. 39, 239–249. https://doi.org/10.1557/mrs.2014.30

Zappavigna, S., Cossu, A.M., Grimaldi, A., Bocchetti, M., Ferraro, G.A., Nicoletti, G.F., Filosa, R., Caraglia, M., 2020. Anti-Inflammatory Drugs as Anticancer Agents. IJMS 21, 2605. https://doi.org/10.3390/ijms21072605

Zhang, M., Merlin, D., 2018. Nanoparticle-Based Oral Drug Delivery Systems Targeting the Colon for Treatment of Ulcerative Colitis. Inflammatory Bowel Diseases 24, 1401–1415. https://doi.org/10.1093/ibd/izy123

Zhang, M., Viennois, E., Xu, C., Merlin, D., 2016. Plant derived edible nanoparticles as a new therapeutic approach against diseases. Tissue Barriers 4, e1134415. https://doi.org/10.1080/21688370.2015.1134415

Zhang, N., Wardwell, P., Bader, R., 2013. Polysaccharide-Based Micelles for Drug Delivery. Pharmaceutics 5, 329–352. https://doi.org/10.3390/pharmaceutics5020329

Zhang, Y., Huang, Y., Li, S., 2014. Polymeric Micelles: Nanocarriers for Cancer-Targeted Drug Delivery. AAPS PharmSciTech 15, 862–871. https://doi.org/10.1208/s12249-014-0113-z

Zhou, Q., Zhang, L., Yang, T., Wu, H., 2018. Stimuli-responsive polymeric micelles for drug delivery and cancer therapy. IJN Volume 13, 2921–2942. https://doi.org/10.2147/IJN.S158696

Zhu, Y., Meng, T., Tan, Y., Yang, X., Liu, Y., Liu, X., Yu, F., Wen, L., Dai, S., Yuan, H., Hu, F., 2018. Negative Surface Shielded Polymeric Micelles with Colloidal Stability for Intracellular Endosomal/Lysosomal Escape. Mol. Pharmaceutics 15, 5374–5386. https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.8b00842

Zohuriaan, M.J., Shokrolahi, F., 2004. Thermal studies on natural and modified gums. Polymer Testing 23, 575–579. https://doi.org/10.1016/j.polymertesting.2003.11.001

ANNEXES

CEBIO
BIOLOGIE MEDICALE

ALBUMINE BCG

Réactif pour la détermination de la concentration d'albumine dans le sérum ou le plasma humains .

REF :80002AS R1 : 3x40 mL CAL 1X 3 mL

I. Intérêt

Réactif conçu pour la détermination de la concentration d'albumine.

II. PRINCIPE DE LA PROCEDURE

Dans le tampon citrate, l'albumine forme avec le vert de bromocrésol (BCG) un composé coloré avec une intensité de couleur proportionnelle à la concentration d'albumine présente dans l'échantillon.

Des résultats plus spécifiques sont obtenus si la réaction est chronométrée et lue après une courte période à partir du mélange de l'échantillon et du réactif. La couleur bleu-vert produite dans la réaction est mesurée à 630 nm et son intensité est proportionnelle à la concentration d'albumine dans l'échantillon.

III. COMPOSITION DU REACTIF

Tampons de vert de bromocrésol ≤0.3 mmol/l
Stabilisateurs
CAL : Le calibrant contient le sérum humain
Contient de l'azoture de sodium (< 0,1 %) comme conservateur.

IV. PREPARATION DES REACTIFS

Réactif prêt à l'emploi.

V. STOCKAGE ET STABILITE

Après l'ouverture du flacon, les réactifs sont stables au moins 30 jours entre 15 et 25°C dans des conditions optimales. La stabilité à bord est étroitement liée aux spécifications de refroidissement des analyseurs automatiques et aux valeurs reportées.
Ne pas exposer le réactif d'albumine à la lumière. En cas de lecture contre un blanc aqueux, si l'absorbance du réactif à 630 nm est supérieure à 0,400, ne pas utiliser.

VI. ECHANTILLON

Les échantillons sont prélevés selon les procédures standards.
L'albumine dans le sérum est stable 2 mois entre 20 et 25°C, 1 mois entre 15 et 25°C et 3 mois à -20°C.
Préférer le sérum clair non hémolysé ou le plasma EDTA.

VII. INTERVALLE DE RÉFÉRENCE (VALEURS NORMALES) (Basé sur le document CLSI C28-P)*

Homme adulte	4,2 - 5,5 g/dl
Femme adulte	3,7 - 5,3 g/dl

Il est recommandé que chaque laboratoire établisse ses propres références.

VIII. CONTROLE DE QUALITE ET CALIBRATION

Les sérums de contrôle disponibles dans le commerce avec des valeurs établies déterminées par cette méthode peuvent être utilisés. Nous vous recommandons :

CEBIO CONTROLE NORMAL REF 95010A
CEBIO CONTROLE PATHOLOGIQUE REF 95011A

Les tests nécessitent l'utilisation d'un calibrant d'albumine. Nous vous recommandons :

*CEBIO multicalibrateur REF 95015A

Tout calibrant disponible dans le commerce adapté à cette méthode peut être utilisé.

Stabilité de la calibration : dépend fortement de l'utilisation des analyseurs automatiques et leurs spécifications. La stabilité de la calibration est de 30 jours.

Il est recommandé que chaque laboratoire établisse son propre système de contrôle de qualité interne et des procédures d'action Corrective si les contrôles ne se rétablissent pas dans les toiérances acceptables.

Un contrôle de qualité est recommandé tous les matins. La calibration n'est pas recommandé si les valeurs de contrôle CQ sont acceptables. Le réactif doit être calibré après les changements de lot.

IX. CARACTÉRISTIQUES DE PERFORMANCE

Sensibilité (LoD) (basées sur le document CLSI EP17) : la limite de détection est de 0,1 g/dl

Faible linéarité : 0,2 g/dl

Haute linéarité : le test est linéaire jusqu'à 12 g/dl

Les échantillons avec une concentration d'albumine supérieure à 8 g/dl doivent être dilués avec une solution saline (150 mmol/l de chlorure de sodium dans l'eau) et analyser de nouveau en multipliant le résultat par le facteur de dilution.

La linéarité peut considérablement varier en fonction de l'instrument utilisé.

Études de précision (basées sur le document CLSI EP5) :

- Répétabilité (intra-série - intra-test)

Conc. Moyenne	SD	CV	N
3,37 g/dl	0,04	1,10%	40
3,34 g/dl	0,04	1,30 %	40

- Reproductibilité (inter-série - inter-test)

Conc. Moyenne	SD	CV	N
3,36 g/dl	0,04	1,00%	40
3,35 g/dl	0,07	2,00 %	40

Précision : les résultats obtenus avec ce réactif n'ont pas montré de différences systématiques par rapport aux réactifs de référence. Les détails des expériences de comparaison sont disponibles sur demande.

Comparaison des méthodes : une comparaison entre les produits CEBIO et les autres produits commercialisés donne les résultats suivants :

Albumine CEBIO = x
Albumine concurrent = y
n = 73
$y = 1,009x - 0,195$ g/dl $r^2 = 0,956$

Interférences : Hémoglobine supérieure à 10 g/dl en gros les échantillons hémolysés interféreront avec le test. Il a été rapporté que l'héparine interfère avec la détermination de l'albumine par des méthodes de liaison de colorant. Une bilirubine élevée supérieure à 55 mg/dl et une lipémie marquée supérieure à 1900 mg/dl peuvent avoir un léger effet sur la détermination précise de l'albumine.

Young et al. a publié une liste complète de médicaments et de substances susceptibles d'interférer avec les tests de diagnostic in vitro, y compris la détermination de l'albumine.

Ces caractéristiques de performance ont été obtenues à l'aide d'un analyseur. Les résultats peuvent varier si un instrument différent ou une procédure manuelle sont utilisés.

ALPHADIAGNOSTIC Production Algérie Tel : 0554 88 22 54 0560050929 E-mail : alphadiagnosticpro@yahoo.com

X. PROCEDURE

1. PARAMETRES DE LA PROCEDURE

Méthode : Colorimétrique, point final réaction croissante, BCG
Longueur d'onde : 628 nm (578-630)
Température : température ambiante
Echantillon : sérum ou plasma EDTA
Linéarité : 0,2 g/l - 8 g/dl (80 g/l)

2. Mode opératoire Albumine

Ramener les réactifs, calibrants, contrôles et spécimens à température ambiante.

	Tube blanc	Tube Etalon	Tube Echantillon
R1	1000uL	1000uL	1000uL
R2	0	0	0
Eau déminéralisée	10uL	0	0
Etalon	0	10uL	0
Echantillon	0	0	10uL

Mélanger et incuber à 37 ° C 2 minutes. Puis lire les résultats
Un temps d'incubation plus long donne des résultats élevés
Temps de réaction : 6 secondes
La couleur est stable 30mint.

3. CALCUL

$$L'albumine\ dans\ l'échantillon = \frac{L'échantillon}{L'étalon} \times concentrationde\ l'étalon$$

Conversion des unités
g/dl x 10 = g/l

XI. REMARQUES

1. Pour usage diagnostic in vitro uniquement. Ne pas pipeter à la bouche. Éviter le contact avec la peau et les muqueuses.
2. Tous les calibratants, contrôles et certains réactifs doivent être considérés comme des échantillons humains et animaux, donc potentiellement infectieux ; toutes les actions de protection doivent être appliquées pour éviter tout risque biologique potentiel.
3. La fiche de données de sécurité sera fournie sur demande.
4. Prendre les précautions normales requises pour la manipulation des réactifs de laboratoire.
5. Une fois les mesures prises, les flacons de réactifs doivent être bouchés et conservés à 15-25 °C. Les bouchons des flacons de réactifs ne peuvent pas être utilisés entre deux types de réactifs différents et entre R1 et R2.
6. Les réactifs avec des numéros de lot différents ne doivent pas être échangés ou mélangés.
7. La limite de linéarité dépend du rapport échantillon/réactif.

XII. PRÉCAUTIONS ET ÉLIMINATION DES DÉCHETS

Ce produit est conçu pour être utilisé dans des laboratoires professionnels et par des opérateurs professionnels. Effectuez le test conformément aux directives générales des « bonnes pratiques de laboratoire » (BPL).
R36/38 : Irritant pour les yeux et la peau.
S20/21 : Lors de l'utilisation, ne pas manger, boire ou fumer.
S26 : En cas de contact avec les yeux, laver immédiatement et abondamment avec de l'eau et consulter un médecin.
S28 : Après contact avec la peau, laver immédiatement et abondamment à l'eau.
S36/37/39 : Porter des vêtements de protection appropriés, des gants et un appareil de protection des yeux/du visage. S45 : En cas d'accident ou de malaise, consulter immédiatement un médecin. S56 : Éliminer ce matériau et son conteneur dans un point de collecte des déchets dangereux ou spéciaux.

S57 : Utiliser un contenant approprié pour éviter la contamination de l'environnement.
S61 : Éviter le rejet dans l'environnement. Se référer aux instructions spéciales/fiches de données de sécurité.

XIII. LES RÉFÉRENCES

1. Jeune DS. Effets des médicaments sur les tests de laboratoire cliniques. 3e éd. Washington : Presse AACC (1990).
2. DUMAS B.T., et al., Chim. Clin. Acta 31:87 (1971) Rodkey, EL., Clin. Chem. 11:478,1965.
3. Gustafsson, J.E.C., Clin. Chem. 22:616, 1976.
4. Corcoran, R.M. et Durnan, S.M., Clin. Chem. 23:765, 1977.
5. RODKEY F.L., Clin. Chem. 10:606 (1964)
6. Institut des normes cliniques et de laboratoire (anciennement NCCLS). Évaluation des performances de précision des méthodes de mesure quantitatives ; Ligne directrice approuvée - Deuxième édition. Wayne, PA : Institut des normes cliniques et de laboratoire ; 2004. Document NCCLS EP05-A2.
7. Doumas, B.T., Watson, W.A. et Biggs, H.G., Clin. Chem. Actes 31:87, 1971