



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : 21 février 2017

Nom de famille et prénom de l'auteur : ROKA Eszter

Titre de la thèse : « *Synthèse et étude de la biocompatibilité de composés macrocycliques* »
« *Biocompatibility evaluation and synthesis of macrocyclic compounds* »



RESUME DE LA THESE

La faible solubilité de certains médicaments cause des problèmes majeurs dans les formulations pharmaceutiques, puisque la solubilité dans l'eau est un critère indispensable pour la biodisponibilité. Les composés macrocycliques tels que les CDs et les calixarènes ont une cavité relativement hydrophobe, leur permettant ainsi d'encapsuler de nombreuses molécules. Les CDs ont déjà été utilisées comme excipients pharmaceutiques pour l'amélioration de la solubilité. La structure de ces macrocycles permet d'effectuer de nombreuses modifications, qui causent des changements tant au niveau de leurs caractéristiques physico-chimiques que sur leurs effets sur les organismes vivants. Ainsi, l'évaluation de la biocompatibilité de ces dérivés est primordiale en vue de leur utilisation en pharmacie. Puisque l'étude de la biocompatibilité de plusieurs dérivés de β -CD a déjà été étudiée, l'objectif de cette recherche était d'étendre ces expériences à des dérivés de l' α -CD qui sont disponibles dans le commerce. Nous nous sommes intéressés aux relations entre structure et toxicité. Ainsi les dérivés alkyl éther d' α -CD, avec des chaînes alkyle de longueur croissante et substitués sur différentes positions, ont été synthétisés et leur toxicité étudiée.

Les para-sulphonato-calix[n]-arenes quant à eux, ont souvent été étudiés et ont montré une forte capacité à complexer de nombreux médicaments. Ils ont aussi démontré une activité biologique polyvalente. Néanmoins, leurs effets sur le mécanisme de transport paracellulaire n'a jamais été évaluée.

Les tests de viabilité cellulaire et d'hémolyse nous ont permis d'une part de classer les α -CDs et de choisir les dérivés les plus sûrs, et d'autre part de comparer leur effets toxiques dans des systèmes différents. La comparaison des α - et β -CDs portant les mêmes modifications chimiques nous a montré l'importance du nombre d'unités de construction. Le rapport entre l'effet cytotoxique et le nombre de groupes hydroxyles libres est également très important. Les dérivés portant de longues chaînes alkyles possèdent une faible solubilité, ce qui nous a conduits vers d'autres modifications chimiques : la sulfonation de ces derniers dérivés semble avoir un impact bénéfique sur la biocompatibilité de CDs. Elle a aussi amélioré la solubilité des

calixarènes. Les calix[4] et [8]arene sulphonates ont prouvé leur effet positif sur l'absorption paracellulaire, tandis que le calix[6]arene sulphonate n'a pas eu d'effet similaire.

Notre recherche conclut que les changements structurels sur les anneaux macrocycliques peuvent avoir un impact majeur sur la biocompatibilité. Comme les possibilités de modification sont pratiquement illimitées, l'évaluation de la structure et de l'activité est indispensable pour faciliter les choix les plus sûrs dans les applications pharmaceutiques à venir.

RESUME DE LA THESE EN ANGLAIS :

The low solubility of drug candidates cause a major problem in pharmaceutical formulations, as the aqueous solubility is an indispensable criterion for appropriate bioavailability. Macrocyclic compounds possess a relatively hydrophobic cavity, which is suitable for guest molecule inclusion. Cyclodextrins and calixarenes are widely studied organic host-compounds, and CDs have already been used as pharmaceutical excipients for solubility enhancement. The macrocycles' chemical structure allows their versatile modification, which eventuates changes not only in physicochemical characteristics, but in their effects on living organisms, as well. Thus, the biocompatibility evaluation of the derivatives is fundamental.

Owing to the already performed assessment of numerous β -CD derivatives' biocompatibility, the aim of this research was to extend these experiments to commercially available α -CDs. They have been used less frequently, however several derivatives, which have not been tested yet in vitro, have the possibility of future pharmaceutical use. Their importance is also certified by their benefits in nanoparticle formation. We have been interested in concrete structure-toxicity correlations, thus alkyl ether α -CD derivatives were synthesized bearing increasing length alkyl chains, in different positions. Para-sulphonato-calix[n]-arenes have already been widely examined due to their efficient drug complexation and versatile biological activity, however, their effects on paracellular transport mechanism have not been evaluated until now.

The cell viability and hemolysis tests have allowed us to rank the α -CDs and to choose the safest derivatives, also to compare their toxic effects in different systems. The comparison of α - and β -CDs bearing the same chemical modifications highlighted the importance of the number of building units. Important information has been evaluated regarding the connection between the cytotoxic effect and the number of free hydroxyl groups. Derivatives with long alkyl chains possess low solubility, which led us towards further chemical modifications. Sulfonation seemed to have beneficial impact on the biocompatibility. Sulfonation also improved the solubility of calixarenes. C4S and C8S proved their positive effect on paracellular absorption in a non-toxic concentration range, however C6S had no similar effect, thus their behaviour in in vitro absorption model system arose forward-looking questions.

Our research concludes, that the structural changes on the macrocyclic rings may have major impact on the biocompatibility. As the modification possibilities are practically unlimited, the evaluation of structure and activity cannot be avoided, facilitating the safest choice for further pharmaceutical use.