# Les hydrocarbures fluorés R<sub>F</sub>R<sub>H</sub> dans le domaine biomédical

Isabelle Rico-Lattes\* directeur de recherche, Brigitte Guidetti\* maître de conférences, Vlassis Emmanouil\* étudiant 3e cycle, Armand Lattes\* professeur

otre laboratoire s'intéresse depuis plusieurs années aux applications des dérivés mixtes R<sub>F</sub>R<sub>H</sub> dans le domaine biomédical. C'est ainsi que nous avons démontré pour la première fois que ces composés peuvent remplacer avantageusement les dérivés perfluorés aussi bien dans la formulation de transporteurs d'oxygène qu'en chirurgie vitréorétinienne.

## Les molécules mixtes R<sub>F</sub>R<sub>H</sub> dans la formulation de transporteurs d'oxygène

Les dérivés perfluoroalkylés sont connus depuis une trentaine d'années pour leur intérêt dans la formulation des substituts du sang. C'est en effet en 1966 que Clark et Gollan ont montré pour la première fois qu'une souris pouvait survivre plusieurs heures dans un dérivé perfluoré oxygéné et se comporter ensuite normalement [1]. Depuis, de nombreux chercheurs ont concentré leurs efforts pour développer des dérivés perfluorés plus stables, plus efficaces et moins toxiques [2]. Cependant, les composés perfluorés sont immiscibles à l'eau, donc au milieu sanguin aqueux. Par conséquent ils ne peuvent pas être injectés directement et doivent être utilisés sous forme émulsifiée.

Les travaux entrepris pour la fabrication d'émulsions non toxiques et capables de transporter l'oxygène et le dioxyde de carbone ont conduit à l'élaboration du Fluosol DA, qui est une émulsion de perfluorodécaline et de Pluronic F68, première émulsion disponible pour les usages cliniques [3]. Cependant, le problème majeur de ces émulsions est leur manque de stabilité dans le temps. Les recherches se sont donc orientées vers des systèmes plus stables, les microémulsions.

Delpuech et coll. ont ainsi réalisé des microémulsions de perfluorodécaline constituées de petites particules et stables dans le temps [4]. Comme la zone de ces microémulsions se situe dans la région riche en eau, elles sont adaptées à la nature des substituts du sang. Ces microémulsions dissolvent mieux l'oxygène que le Fluosol DA. Cependant, l'inconvénient de ces systèmes est l'utilisation impérative d'un tensio-actif fluoré à cause de l'existence des phénomènes de ségrégation entre chaînes fluorées et hydrogénées. Or

ces tensio-actifs se sont révélés toxiques.

Pour remédier à ce problème, nous avons envisagé au laboratoire une stratégie qui consiste à utiliser un tensio-actif perhydrogéné déjà connu pour être non toxique et remplacer le perfluorocarbure par une huile mixte  $R_FR_H$  suffisamment fluorée pour dissoudre les gaz, et en partie hydrogénée pour permettre sa microémulsification par le tensio-actif hydrogéné.

Nous avons ainsi mis au point la synthèse de nouvelles oléfines mixtes par réaction de Wittig dans des conditions de transfert de phase :

$$\begin{array}{c} (C_6H_5)_3P + I - CH_2CH_2 - R_F \rightarrow \\ (C_6H_5)_3P^+ - CH_2CH_2R_{F^*}I^- \\ (C_6H_5)_3P^+ - CH_2CH_2R_{F^*}I^- + R_HCH = O \rightarrow \\ R_F - CH_2 - CH = CH - R_H \\ \text{sel de phosphonium} \\ + \text{ald\'ehyde} \\ \rightarrow \\ \text{ol\'efine mixte } R_FR_H \end{array}$$

Cette méthode de synthèse originale permet de moduler aisément la balance entre chaîne fluorée et hydrogénée [5].

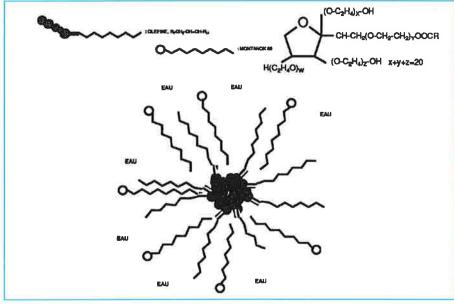


Figure 1 - Structure schématique d'une microémulsion d'un dérivé mixte R<sub>F</sub>R<sub>H</sub>,

<sup>\*</sup> Interactions moléculaires et réactivité chimique et photochimique, Université Paul Sabatier, 118, route de Narbonne, 31062 Toulouse Cedex. Tél.: 61.55.62.70/68.08. Fax: 61.25.17.33.

Une première molécule mixte  $C_8F_{17}$ — $CH_2$ —CH=CH- $C_4H_9$  a pu ensuite être microémulsifiée avec le Montanox 80 (tensio-actif perhydrogéné biocompatible développé par la société Seppic). La structure des microémulsions ainsi formulées est représentée dans la *figure 1*.

La partie hydrogénée de la molécule , R<sub>F</sub>R<sub>H</sub> en s'ancrant à l'interface micellaire permet la stabilisation de la microémulsion. Des études physico-chimiques ont montré que ces dérivés mixtes sont capables de dissoudre des quantités d'oxygène aussi importantes que les dérivés perfluorés. De plus, les études toxicologiques ont montré que ces nouveaux composés sont parfaitement tolérés en intraveineuse chez la souris.

Ces travaux, que nous avons publiés en 1989, constituent à notre connaissance le premier exemple d'application des molécules mixtes  $R_F R_H$  dans le domaine des transporteurs d'oxygène [6].

Récemment Meinert [7] et Riess [8] ont montré que les dérivés mixtes  $R_F R_H$  utilisés comme additifs peuvent aussi stabiliser les émulsions de perfluorocarbures par un effet d'ancrage préférentiel à l'interface hydrogéné des gouttelettes des émulsions. Enfin Meinert a mis en évidence une stabilité accrue des émulsions dans lesquelles la totalité du perfluorocarbure est remplacée par un dérivé  $R_F R_H$ : comme pour les microémulsions, une meilleure adéquation est obtenue avec le tensio-actif perhydrogéné utilisé (le Pluronic F68) [9].

# Les molécules mixtes R<sub>F</sub>R<sub>H</sub> appliquées à la chirurgie vitréorétinienne

Les perfluorocarbures sont les derniers progrès dans la chirurgie vitréorétinienne. En effet, lors des décollements de rétine majeurs, il est nécessaire de «plaquer » la rétine contre la paroi de l'œil avant de procéder aux opérations nécessaires au recollement. Ceci peut être réalisé par un tamponnement interne par un substitut du vitré plus lourd que l'eau comme un perfluorocarbure (figure 2).

Un substitut doit avoir les qualités suivantes : transparence, densité élevée, innocuité, indice de réfraction, tension superficielle et viscosité compatibles, qualités que réunissent les perfluorocarbures. Ainsi, la perfluorodécaline, déjà utilisée dans la formulation des transporteurs d'oxygène, a été appliquée avec succès en chirurgie vitréorétinienne [10]. Ce composé est actuellement commercia-

lisé par la société Opsia située à Ramonville-Saint-Agne, à proximité de Toulouse.

La perfluorodécaline Opsia, commercialisée en septembre 1990 sous le nom de DK-Line, est issue de la collaboration entre notre équipe, la société Opsia et le service d'ophtal-

mologie du CHU de Rangueil dirigé par le professeur Mathis. Ce composé a subi en effet une série d'étapes de purification que nous avons mis au point et qui en font un leader mondial déjà reconnu.

La toxicité à plus long terme de la DK-Line (liée à sa trop grande densité, d=1,94) empêche son utilisation au-delà de la durée peropératoire, au terme de laquelle la DK-Line est retirée de l'œil. Le maintien du liquide dans l'œil sur une durée de plusieurs jours serait cependant utile pour favoriser la cicatrisation, à la fois par un effet mécanique et d'oxygénation des tissus

Les oléfines mixtes que nous avons synthétisées, très pures, présentant une très faible toxicité, un fort pouvoir de dissolution de l'oxygène et surtout une densité modulable (d = 1,3 à 1,6), nous sont apparues comme une alternative à la perfluoro-décaline en chirurgie vitréorétinienne.

Les essais du service d'ophtalmologie ont alors mis en évidence les qualités de ces nouveaux produits : aucune atteinte de la rétine pour des tamponnements oculaires de quinze jours n'a été en particulier observée.

Les premiers résultats des essais cliniques effectués par le service du professeur Mathis ayant été jugés satisfaisants, la société Opsia a entrepris le transfert de technologie du stade laboratoire au stade pilote pour la synthèse de ces oléfines mixtes. Notre laboratoire a réalisé ce transfert vers Opsia dans le module de haute technologie de l'université Paul Sabatier. Les quantités de substances disponibles, grâce à ce changement d'échelle, ont ainsi permis, au service d'ophtalmologie, de confirmer les premiers résultats cliniques et, à la société Opsia, d'envisager leur commercialisation.

Cette innovation est un exemple réussi de collaboration tripartite (unité de recherche CNRS, service hospitalier, industrie), qui a été soutenue et classée n° 1 pendant trois années consécutives par la région Midi-Pyrénées (pôle GBM). Les

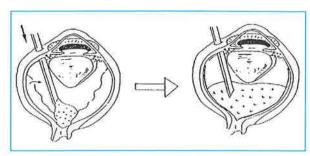


Figure 2 - Principe d'un tamponnement oculaire par un substitut du vitré.

oléfines mixtes optimisées ont été brevetées en février 1994 par la société Opsia [11] et ce projet a reçu le premier prix « Innovation en Midi-Pyrénées » (catégorie laboratoires et équipes de recherche) en décembre 1994.

#### Conclusion

Les études réalisées mettent en évidence l'intérêt des composés mixtes  $R_{\rm F}R_{\rm H}$  dans le domaine biomédical. Ils constituent une excellente alternative aux dérivés perfluoroalkylés, en conservant les qualités d'un perfluorocarbure (faible toxicité, haute capacité de dissolution des gaz) et en évitant ses inconvénients (formulation facilitée pour les transporteurs d'oxygène et densité modulable pour la chirurgie vitréorétinienne). Leur synthèse aisée permet de maîtriser de manière reproductible leur pureté.

## Références

- [1] Gollan F., Clark L.C., Science, **1966**, 152, p. 1755.
- [2] Blood Substitutes, T.M.S. Chang, R.P. Geyer Eds, Marcel Dekker Inc., New York, 1989.
- [3] Le Blanc M., Riess J.G., Préparations, Properties and Industrial Applications of Organofluorine compounds, Ed R.E. Banks, chapitre 3, 1985.
- [4] a) Delpuech J.J., La Recherche, 1995, vol 16, n° 172, p. 1545.
  b) Lattes A., Rico-Lattes I., Artif. Cells, Blood Substitutes, Immobilization Biotechnol., 1994, 22 (4), p. 1007.
- [5] Escoula B., Rico I., Laval J.P., Lattes A., Synth. Comm., 1985, 15 (1), p. 35.
- [6] Ceccuti C., Rico I., Lattes A., Novelli A., Rico A., Marion G., Graciaa A., Lachaise J., Eur. J. Med. Chem., 1989, 24, p. 485.
- [7] Meinert H., Fackler R., Knoblich A., Mader J., Reuter P., Röhlke W., Biomat. Artif. Cell and Immob. Biotech, 1992, 20 (1), p. 115; 1992, 20 (2-4), p. 805.
- [8] a) Riess J.G., Postel M., Biomat. Artif. Cell and Immob. Biotech, 1992, 20 (2-4), p. 819.
  b) J.G. Riess, Lettre des Sciences Chimiques, CNRS, 13, février-mars 1993.
- [9] Meinert H., Knoblich A., Biomat. Artif. Cell and Immob. Biotech, 1993, 21 (5), p. 583.
- [10] a) Chang S., Am. J. of Opht., 1987, 103, p. 38.
   b) Mathis A., Visions Internationales, 1991, p. 16.
- [11] Rico-Lattes I., Feurer B., Guidetti B., Payrou V., BF nº 9402480, déposé le 25/02/1994 par la société Opsia.