

# Chimie physique des solutions

## Solutions moléculaires pour des problèmes biomédicaux

Margarida F. Costa Gomes et Agílio A.H. Pádua

### Abstract

#### Physical chemistry of solutions: molecular solutions for biomedical problems

Recent progress in molecular modelling and in experimental techniques, that allow direct observation of molecular structures, lead to an interpretation of physicochemical properties of solutions from the standpoint of microscopic details. Quantum chemistry provides a route to the intermolecular forces and statistical mechanics establishes the connection between the molecular domain and the macroscopic properties of solutions. A strategy combining experiment and theory improves the understanding of fundamental aspects underlying solubility, phase behaviour and many other thermodynamic properties of increasingly complex systems. For example, these developments contribute to the research of new therapeutic compounds such as fluorinated fluids used as *in vivo* gas carriers or as ultrasound contrast agents.

### Mots-clés

**Solubilité, simulation moléculaire, forces intermoléculaires, molécules fluorées, transporteurs de gaz, agents de contraste pour les ultrasons.**

### Key-words

**Solubility, molecular simulation, intermolecular forces, fluorinated molecules, gas carriers, ultrasound contrast agents.**

Le caractère fondamental de la physico-chimie moléculaire est de plus en plus présent dans les domaines du vivant. Par l'application des lois physiques de base, décrivant les structures électroniques et les interactions entre atomes en solution, elle contribue à des avancées dans des domaines tels que l'élucidation des relations entre structure et propriétés des protéines ou la formulation de nouveaux systèmes de transport de médicaments. La chimie physique peut jouer un rôle structurant apportant une explication univoque à des processus normalement traités de manière plus ou moins isolée par la biophysique, la chimie médicale ou la pharmacologie [1]. Par exemple, si la molécule active est le centre de la formulation d'un nouveau médicament, ce sont ses propriétés physico-chimiques qui déterminent sa vitesse d'administration, la possibilité de la solubiliser ou de la stabiliser en solution ou en suspension.

Les évolutions notables des dernières décennies sont marquées par l'accès aux détails moléculaires en solution. Ceci est constaté aussi bien dans la chimie physique expérimentale que théorique [2]. Les progrès au niveau des techniques expérimentales, d'une part avec l'accroissement de la précision des données et d'autre part avec l'utilisation de nouveaux principes de mesure, permettent l'observation directe des structures (macro)moléculaires et même des forces entre les molécules [3]. Les avancées les plus spectaculaires incluent la « vision » directe des macromolécules par des techniques telles que la microscopie (électronique, à force atomique) ou la diffusion de rayons X et de neutrons, donnant accès à des informations configurationnelles [4]. Des approches macroscopiques plus classiques, comme des mesures de solubilité, sont pertinentes pour élucider le comportement de solutions diluées et pour mettre en évidence des phénomènes de nature thermodynamique (facteurs entropiques et énergétiques).

Au niveau théorique, ce sont les méthodes de la chimie quantique et de la mécanique statistique qui, grâce à la disponibilité d'énormes capacités de calcul, sont devenues applicables à des systèmes complexes. Des modèles d'interaction sont établis à partir de calculs quantiques pour décrire effectivement les forces intermoléculaires. C'est la simulation moléculaire qui les utilise ensuite pour déterminer les propriétés macroscopiques d'un échantillon. Si le traitement de systèmes de plus en plus réalistes reste le challenge le plus médiatisé, des études plus fondamentales sur des modèles simples, façonnés pour viser la compréhension de certains aspects particuliers, constituent une voie tout autant prometteuse.

Les méthodes expérimentales et de modélisation en chimie physique moléculaire des solutions seront ici brièvement présentées. Ensuite, à la place d'une liste exhaustive de problèmes biomédicaux pour lesquels le concours de la chimie physique est important voire même capital, deux exemples seront décrits : la recherche de milieux liquides transporteurs de gaz *in vivo* et l'étude de nouveaux agents contrastants pour l'imagerie médicale. Dans les deux cas, il s'agit de solutions relativement simples (solutions liquides de molécules pour la plupart gazeuses aux conditions ambiantes), pour lesquelles il est possible de décrire avec une bonne rigueur les forces intermoléculaires. Les propriétés thermodynamiques de ces systèmes sont interprétées au niveau microscopique et les mécanismes qui déterminent la solubilité et la stabilité des solutions sont élucidés, permettant ainsi le choix de nouvelles formulations pharmacologiques.

### Expérimentation : « voir » les molécules

Si une image vaut mieux qu'un long discours, l'observation directe des molécules en solution est le but de nombreux

développements expérimentaux. Une telle observation aiderait à comprendre comment les molécules fonctionnent ensemble, par exemple dans une cellule ou dans un organisme vivant. A l'acquisition de détails de la structure des molécules doit s'ajouter la connaissance des forces entre elles, en fonction de leurs distances et de leurs orientations relatives. Ces deux aspects (structure et interactions) ne sont pas toujours faciles à obtenir par une mesure expérimentale directe. Même si les techniques disponibles évoluent de façon rapide, il semblerait que pour pouvoir tracer un portrait complet des molécules en solution, il soit souvent nécessaire d'associer plusieurs informations expérimentales.

La microscopie optique a une limite de détection (la plus petite distance à partir de laquelle deux objets peuvent se distinguer) trop importante, déterminée par la longueur d'onde du rayonnement incident. La microscopie électronique a permis de surmonter cette difficulté : elle permet de descendre au-delà des 0,2  $\mu\text{m}$  observés par le microscope optique, et d'atteindre les dimensions de l'atome avec des résolutions de l'ordre de 0,2 nm sur des substrats solides. Ces méthodes sont l'objet d'améliorations techniques constantes qui ont permis, par exemple, d'accroître la profondeur de champ des images (microscopie électronique à balayage) et d'avoir ainsi de meilleurs portraits de structures macromoléculaires ou mésoscopiques (colloïdes, émulsions), avec néanmoins une perte de résolution. Les techniques de microscopie électronique ne peuvent pas être utilisées directement pour des phases fluides car les échantillons à observer doivent être solides [5]. Des techniques mécaniques comme le microscope à force atomique ou la microscopie à force de surface permettent également l'accès à l'échelle atomique et la mesure directe des forces exercées entre les molécules. Dans le premier cas, la surface d'un substrat est parcourue par un capteur de la taille de quelques atomes sensible à la topologie nanométrique. Dans le second cas, la force exercée entre deux surfaces en présence de liquides ou de gaz est déterminée jusqu'à des distances de l'ordre de l'Angström [2].

Les configurations moléculaires en phase liquide sont accessibles par l'observation de leur interaction avec le rayonnement. Des expériences de résonance magnétique

nucléaire, et surtout de diffusion ou diffraction de rayons X et de neutrons, permettent l'obtention d'informations très précises et complémentaires sur les positions des atomes et des molécules [4]. La quantification de ces positions en milieu fluide est opérée par la fonction de distribution de paires. Cette fonction, de nature statistique, correspond à la probabilité, en se plaçant sur une particule, d'en trouver une autre à une distance et avec une orientation données. Le plus souvent, les orientations sont prises en moyenne et la fonction de distribution de paires est ainsi exprimée uniquement selon la coordonnée radiale. Pour un cristal, la fonction de distribution radiale est composée d'une suite de pics étroits à des distances bien définies. Dans un liquide, une série d'oscillations d'amplitude décroissante est obtenue, ce qui traduit les positions relatives les plus probables adoptées par les particules. L'aire sous le premier pic de la fonction de distribution radiale donne accès au nombre de proches voisins d'une molécule, donc à son nombre de coordination. Une autre manière de voir la fonction de distribution radiale est de la considérer comme le rapport entre la densité locale, à une distance donnée de la particule centrale, et la densité moyenne du fluide. A longue distance, le fluide se présente normalement comme un milieu isotropique, désordonné, et la fonction de distribution radiale tend donc vers l'unité.

L'exploitation des données expérimentales obtenues par diffraction de rayons X et de neutrons conduit aux fonctions de distribution radiale. La différence entre ces deux techniques est que les rayons X sondent la densité électronique des molécules, tandis que les neutrons sont sensibles à la nature isotopique et à l'état de spin des noyaux [3]. Les informations procurées sont complémentaires en deux aspects principaux : d'une part, un atome avec une faible densité électronique comme l'hydrogène est presque invisible aux rayons X, mais du fait de leurs propriétés nucléaires, il s'avère que l'hydrogène et le deutérium présentent un très fort contraste aux neutrons ; d'autre part, les atomes constituant les molécules biologiques (C, N, O) ont des facteurs de diffusion aux rayons X proches, mais leurs noyaux sont mieux distingués par les neutrons. Ceci peut être mis au service de l'étude de molécules en solution aqueuse, en utilisant la différence de contraste entre l'eau et l'eau lourde pour créer un mélange de manière à ce que le

## Glossaire

### **Champ de force moléculaire**

Équations qui expriment l'énergie des molécules en interaction, décomposée en un nombre de termes intramoléculaires (étirements, flexions et torsions des liaisons covalentes entre atomes) et intermoléculaires (interactions entre charges et entre sites atomiques). Des spécifications cohérentes de champ de force ont été développées pour les familles de molécules organiques et biologiques les plus importantes (hydrocarbures, alcools, amines, acides nucléiques, etc.). Parmi les plus utilisées se comptent AMBER, CHARMM et OPLS.

### **Configuration moléculaire**

Ensemble des coordonnées tridimensionnelles de tous les atomes ou groupes d'atomes d'un échantillon d'une phase fluide ou solide.

### **Conformation moléculaire**

Disposition spatiale adoptée par les atomes ou groupes d'atomes d'une molécule flexible.

### **Couche de solvation**

Molécules de solvant associées à une molécule de soluté. La première couche de solvation est formée des molécules de solvant en contact direct avec le soluté. Les couches suivantes sont en général de moins en moins structurées.

### **Énergie libre de solvation**

Énergie mise en jeu lors du transfert réversible d'une molécule de soluté d'un état de gaz parfait vers une solution diluée, sans changement de température ni de pression.

### **Fonction de distribution radiale**

Fonction qui donne la densité de probabilité de trouver une molécule à une certaine distance d'une autre.

### **Forces intermoléculaires**

Forces d'attraction ou de répulsion s'exerçant entre les molécules, en fonction de leurs distances, orientations et conformations, d'origine électrostatique ou quantique.

### **Loi de Henry**

Loi exprimant la proportionnalité entre la pression partielle d'un gaz et sa concentration dans une solution liquide.

### **Méthode de dynamique moléculaire**

Technique de simulation moléculaire basée sur le calcul de la trajectoire d'un ensemble de molécules avec le temps.

### **Méthode de Monte Carlo**

Technique de simulation moléculaire par laquelle des configurations d'un ensemble de molécules sont générées en ayant recours à des nombres aléatoires.

solvant ait des caractéristiques de diffusion très différentes de celles du soluté choisi.

Les données brutes obtenues par des expériences de diffraction ne sont pas des images des molécules ni même des fonctions de distribution radiale, mais plutôt des figures d'interférence produites par le rayonnement diffusé, et qui doivent être traitées numériquement à l'aide de modèles moléculaires. La justesse des fonctions de distribution radiale résultantes s'est considérablement améliorée grâce aux progrès récents dans la qualité des signaux (sources de radiation synchrotron, sources de neutron intenses) et dans le traitement des informations (accumulation et traitement numérique des données, apport de corrections). L'interprétation des résultats reste encore fréquemment controversée même pour des molécules aussi petites que l'eau [6-7].

Des propriétés thermodynamiques comme le point d'ébullition ou la chaleur de vaporisation fournissent également des informations sur l'énergie de cohésion intermoléculaire. C'est ainsi, de cette façon plus globale, que les propriétés de la thermodynamique des solutions comme les équilibres entre phases, la solubilité ou la pression osmotique, permettent d'accéder aux interactions moléculaires [8]. Un exemple illustratif est la détermination de l'énergie de Gibbs de solution, accessible à travers la mesure de la solubilité. Cette énergie libre caractérise la solvation d'une espèce, notamment le bilan entre effets enthalpiques et entropiques. Dans le cas de solutions diluées, elle est particulièrement sensible aux interactions soluté-solvant.

## Simulation : les molécules virtuelles

La modélisation des propriétés physico-chimiques des solutions peut se faire selon des optiques différentes :

- par des traitements thermodynamiques classiques, mettant en relation des grandeurs macroscopiques mesurables plus ou moins directement comme la composition, l'entropie ou le potentiel chimique ;
- par des modèles de la thermodynamique moléculaire, qui expriment ces grandeurs macroscopiques à l'aide de paramètres moléculaires de forme et d'interaction ;
- et par la simulation numérique explicite des molécules, leurs structures et interactions étant décrites en détail à un niveau élémentaire.

La mécanique statistique est l'édifice théorique qui permet de calculer les propriétés de systèmes macroscopiques, constitués d'un très grand nombre d'atomes ou de molécules, à partir de leur constitution microscopique. Cette discipline fournit l'interprétation moléculaire aux propriétés thermodynamiques [9]. Celles-ci résultent de valeurs moyennes ou de fluctuations de certaines grandeurs physiques attribuées à un ensemble de particules, distribuées parmi des états quantiques ou interagissant selon des fonctions d'énergie potentielle spécifiées. Les différentes théories statistiques des milieux fluides, qui sont à la base des modèles de la thermodynamique moléculaire, ne sont applicables rigoureusement qu'à des systèmes simples, composés de petites molécules rigides.

Ce sont les évolutions en puissance de calcul informatique et en génie des logiciels qui ont suscité l'émergence des méthodes de simulation moléculaire, c'est-à-dire de mécanique statistique numérique. Ici, la mise en place d'une construction théorique visant à obtenir les propriétés d'ensemble est abandonnée et remplacée par la simulation

explicite du comportement des particules, décrites individuellement par leurs forces d'interaction. Cette stratégie de calcul intensif n'est envisageable que s'il est possible de considérer un nombre important de particules et de configurations, représentatif d'un état fluide. Cette transition des théories analytiques vers les méthodes numériques plus générales a été aussi constatée dans beaucoup d'autres disciplines, comme la mécanique des fluides, la mécanique des milieux continus et la chimie quantique.

Deux classes de techniques sont employées pour simuler les phases fluides : la dynamique moléculaire et les méthodes de Monte Carlo [10]. Les deux opèrent à partir d'une spécification du champ de forces d'interaction et considèrent un nombre restreint (quelques centaines) de molécules représentant le système d'intérêt, dans une « boîte », le plus souvent un parallélépipède, mesurant quelques dizaines de nanomètres de côté. Certaines astuces sont mises en œuvre pour tromper l'échantillon et prétendre qu'il est plus vaste : des répliques virtuelles de la boîte de simulation peuvent être raccordées selon les différentes dimensions de l'espace pour enlever les problèmes liés à la taille finie de l'échantillon ; la portée des interactions est aussi limitée artificiellement, mais des corrections sont apportées ensuite.

En dynamique moléculaire, les équations de mouvement des particules sont intégrées en fonction du temps pour créer des trajectoires. En Monte Carlo, des configurations sont générées en ayant recours à des nombres aléatoires, mais avec des probabilités respectant les règles de la mécanique statistique. La dynamique moléculaire est donc l'outil d'excellence pour accéder à des propriétés en rapport avec des phénomènes de transport, de diffusion moléculaire ou de relaxation. Le Monte Carlo est en principe plus efficace dans l'échantillonnage des configurations et est employé pour caractériser des états d'équilibre. Une grande créativité a été, et est toujours, exprimée par les architectes de méthodes de Monte Carlo, car il est possible d'imaginer des procédures d'échantillonnage spécialement adaptées pour traiter un problème spécifique.

Les prévisions de la simulation sont aussi justes que les modèles d'interaction présumés le permettent. Les différents termes de ces champs de force décrivent les étirements, flexions et torsions du squelette moléculaire, ainsi que les interactions répulsives et attractives entre sites. Ils sont construits avec le concours de calculs de chimie quantique et de données expérimentales, spectroscopiques, thermodynamiques et de diffraction. Même pour une petite molécule comme l'eau, le potentiel d'interaction continue à procurer de nombreux défis. Une pléthore de modèles a été, et continue à être, publiée dans la littérature, en essayant de reproduire les particularités de cette molécule, en cherchant par des charges fixes ou polarisables à rendre compte de la liaison hydrogène ou des déformations de la densité électronique d'une molécule provoquées par ses voisines. L'étude des biomolécules est possible car le pas entre les familles de molécules organiques simples (alcane, alcools, etc.) et les acides aminés ou les acides nucléiques a été franchi. Des familles de champs de forces, par exemple AMBER, CHARMM ou OPLS [11-12], sont actuellement utilisées par une large communauté de chercheurs.

Certains aspects des interactions, comme les forces d'induction et de corrélation électronique, ne sont pas facilement représentés par les modèles de champs de force classiques. Dans ces cas, il devient fréquent d'associer

directement les méthodes de structure électronique (chimie quantique) aux techniques de simulation [10]. Par ailleurs, beaucoup de phénomènes macromoléculaires ont lieu sur une échelle de temps difficilement accessible à la simulation atomistique. En effet, la dynamique moléculaire peut suivre des milliers d'atomes durant quelques dizaines de nanosecondes, donc encore loin des échelles de temps (micro, voire millisecondes) requises pour couvrir certains processus macromoléculaires en solution. Le domaine de la simulation mésoscopique, dans lequel une échelle de description « gros grains » est adoptée, est en plein essor, avec des applications aux polymères, aux verres et aux macromolécules.

La propriété thermodynamique clef qui peut établir le lien entre les phénomènes moléculaires et des processus macroscopiques ayant lieu en solution, tels que la stabilité relative ou le partage entre phases, est l'énergie libre de solvation [8]. Les mécanismes responsables de la solvation d'un soluté ont été l'objet de traitements par la thermodynamique moléculaire qui décompose ce processus en deux pas : la création d'une cavité au sein du solvant capable de loger le soluté, suivie par l'activation des interactions soluté-solvant (le solvant et le soluté étant décrits de façon simplifiée par des particules sphériques). La simulation permet également d'accéder aux énergies libres en solution, mais apporte beaucoup plus de richesse au niveau des détails moléculaires [10]. Notamment, elle montre comment la cage de solvant s'organise, permet de calculer les fonctions de distribution radiale, et donne les orientations moyennes adoptées par les molécules de solvant ainsi que leurs temps de résidence dans la couche de solvation. Ces détails microscopiques peuvent être directement comparés à ceux accessibles par les mesures de diffraction [2, 7]. La solubilité constitue pareillement une source d'information moléculaire importante, spécialement dans le cas des systèmes dilués (formés d'espèces peu solubles) qui, par leur nature, posent des problèmes de détection aux techniques d'observation moléculaire directe, et fournit donc un moyen d'affiner les paramètres des champs de force.

## Solubilité : transporteurs de gaz *in vivo*

L'utilisation de molécules fluorées en médecine et en pharmacologie est largement déterminée par leurs propriétés physico-chimiques. Les fluorocarbures employés sont chimiquement et biologiquement inertes donc non toxiques, stables thermiquement, ont une basse tension de surface, une faible viscosité et dissolvent de larges quantités de gaz tels que l'oxygène et le dioxyde de carbone. D'autres propriétés déterminantes dans le choix des espèces fluorées sont leur structure moléculaire et leur affinité par les phases lipidiques qui conditionnent la vitesse à laquelle elles peuvent être éliminées par l'organisme [13]. Différents hydrocarbures fluorés sont aujourd'hui proposés comme transporteurs de gaz *in vivo*, sous forme d'émulsions injectables : par exemple le bromoperfluorooctane ou la perfluorodécane associés à des émulsifiants d'usage courant dans l'industrie pharmaceutique [13]. Leurs applications incluent la substitution partielle du sang, l'oxygénation des tissus pendant des interventions chirurgicales (notamment des chirurgies oculaires) et la conservation d'organes. L'objectif de ces produits n'est pas de remplacer toutes les

fonctions physiologiques du sang, mais de proposer un vecteur alternatif pour les gaz respiratoires. Un avantage de leur utilisation par rapport à l'hémoglobine est que ces molécules fluorées dissolvent les gaz « physiquement » (les molécules de gaz ne sont pas liées chimiquement au solvant), la quantité de gaz dissoute étant directement proportionnelle à sa pression partielle (loi de Henry).

Même si la structure moléculaire des composés fluorés ressemble à celle de leurs homologues hydrogénés, leurs propriétés sont substantiellement différentes, d'où l'immiscibilité fréquemment observée entre alcanes et perfluoroalcanes. L'usage médical de molécules fluorées est conditionné en partie par les propriétés d'équilibre liquide/liquide qui déterminent l'immiscibilité des molécules fluorées avec des milieux aqueux (comme le sang ou autres fluides corporels) ou lipidiques, nécessitant leur administration en tant qu'émulsions. Néanmoins, il s'avère que c'est la solubilité des gaz qui guide, dans un premier temps, le choix des liquides fluorés à utiliser. Il sera illustré comment la chimie physique des solutions, par une double approche expérimentale (mesure de solubilité) et théorique (simulation numérique) peut contribuer à la compréhension des mécanismes moléculaires de solubilisation des gaz dans les liquides fluorés. Pour cela, une stratégie analogue à celle de la thermodynamique moléculaire classique a été suivie en analysant par simulation les effets de création de cavités et d'interactions soluté-solvant.

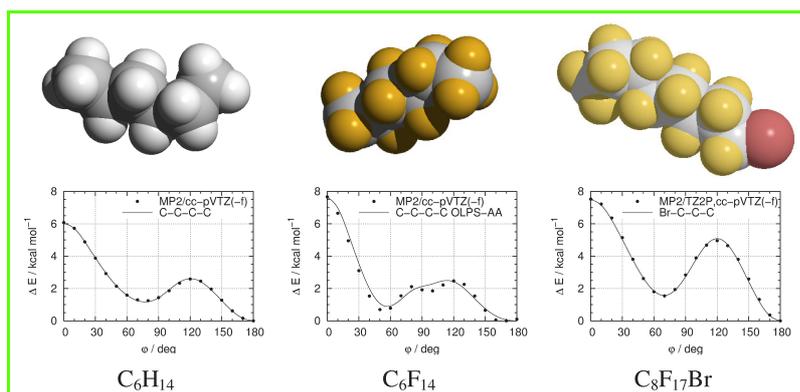


Figure 1 - Modèles moléculaires et profils d'énergie de torsion des composés étudiés par simulation en phase liquide.

Les profils d'énergie de torsion calculés des méthodes quantiques *ab initio* (symboles) sont reproduits par les champs de forces utilisés (lignes). A noter la différence entre le profil pour la torsion C-C-C-C dans l'hexane et dans le perfluorohexane.

Quelques molécules fluorées simples ont été choisies pour illustrer cette approche (figure 1). D'une part, ces espèces sont effectivement employées comme transporteurs de gaz *in vivo*, et d'autre part, parce qu'elles servent de prototypes pour des substances plus complexes nécessaires dans d'autres applications (par exemple en tant que tensioactifs fluorés). Leurs champs de force détaillés avec tous les atomes explicitement considérés ont été établis récemment [14]. Les solutés sont des gaz importants du point de vue respiratoire (oxygène et dioxyde de carbone) qui, étant des substances simples du point de vue moléculaire, peuvent servir de sondes pour les interactions soluté-solvant. Des configurations en phase liquide de différents solvants organiques (hexane, perfluorohexane et 1-bromoperfluorooctane), ainsi que l'énergie libre nécessaire à la formation de cavités, ont été étudiées par dynamique moléculaire. Les profils d'énergie de torsion autour des liaisons C-C sont

assez différents entre alcanes et alcanes perfluorés. Ces derniers présentent des barrières de rotation interne plus importantes et, curieusement, le minimum d'énergie conformationnelle ne correspond pas à une géométrie en zigzag (*trans*) du squelette carboné caractéristique des alcanes, mais plutôt à des conformations légèrement de travers (*gauche*) qui peuvent engendrer des conformations hélicoïdales (*figure 1*). Cette rigidité accrue des chaînes fluorées engendre en phase liquide une plus importante population de cavités d'une taille donnée spontanément présentes dans le solvant fluoré, associée à une plus faible énergie libre de formation de cavités (*figure 2*), d'où sa plus grande facilité à dissoudre des gaz.

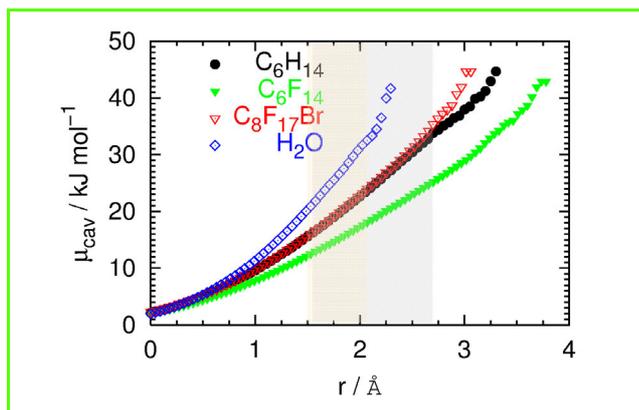


Figure 2 - Énergie libre de formation de cavités dans différents liquides, à 30 °C.

Les régions ombragées indiquent approximativement les tailles de cavités explorées par les molécules d'oxygène (beige) et de dioxyde de carbone (gris). L'énergie libre de formation de cavités est plus élevée pour l'eau que pour les solvants organiques. C'est dans le perfluorohexane que la formation de cavités est plus favorable.

Partant d'un grand nombre de configurations moléculaires du solvant générées par simulation, il devient possible de calculer l'énergie libre d'un soluté en employant une technique appropriée. Pour des solutés de petite taille, la procédure est simple, mais pour des espèces plus complexes, elle peut devenir plus lourde et assujettie à des erreurs. Le lien entre l'énergie libre de solvatation et la solubilité est immédiat et permet, par comparaison avec l'expérience, d'inférer sur la justesse du modèle d'interaction, en particulier des termes croisés soluté-solvant [15]. Une fois validés, ces modèles deviennent des outils de prévision performants qui peuvent être appliqués à l'étude de nouvelles propriétés, difficilement accessibles expérimentalement, ou dans des contextes éloignés des conditions de départ.

La simulation moléculaire permet de traduire clairement l'observation expérimentale que les liquides fluorés sont capables de dissoudre de grandes quantités de gaz. En plus, il est possible d'inférer sur les mécanismes moléculaires en jeu : l'absorption physique des gaz respiratoires par les liquides fluorés est surtout fonction de caractéristiques structurales, comme les cavités du liquide, et dépend pour une moindre part des forces d'attraction de nature dispersive entre les gaz et les solvants.

## Dispersion gazeuses : agents de contraste

Une autre application médicale des phases fluides fluorées se trouve dans certaines formulations d'agents de contraste

pour l'imagerie par ultrasons qui emploient des dispersions gazeuses dans le flux sanguin [16-17]. Un agent dispersé provoque un contraste marqué aux ultrasons quand il présente de fortes différences de masse volumique et de compressibilité par rapport au milieu. Tel est le cas des dispersions de gaz (air ou hydrocarbures perfluorés de bas poids moléculaire), sous forme de bulles avec une taille de quelques micromètres, stabilisées dans une microcapsule formée de surfactants (typiquement des phospholipides courants dans l'industrie pharmaceutique). Les microbulles doivent être suffisamment stables pour traverser le système cardio-pulmonaire et persister dans l'organisme le temps nécessaire à l'observation. Elles accroissent le contraste des compartiments vasculaires et en particulier des tissus du foie, permettant l'utilisation efficace de l'imagerie par ultrasons dans ces organes.

Il a été démontré qu'un paramètre physico-chimique décisif pour juger la stabilité d'une dispersion gazeuse est la solubilité du gaz dans l'eau [17]. Les molécules fluorées de petite taille (du perfluoropropane au perfluorohexane), gazeuses à la température du corps, sont moins solubles que l'air et se présentent comme candidats idéaux au rôle d'agent de contraste. La solubilité dans l'eau des alcanes perfluorés diminue avec l'augmentation de leur poids moléculaire, ce qui est donc bénéfique pour cette application. Par contre, leur tension de vapeur baisse et mènera éventuellement à la condensation de l'agent de contraste à l'intérieur des microbulles, réduisant ainsi leur efficacité. Même si aux conditions de pression atmosphérique la substance fluorée est gazeuse à 37 °C, l'augmentation significative de la pression à l'intérieur de la bulle par effet de la tension de surface peut induire la condensation.

La connaissance des propriétés thermodynamiques des gaz est une question résolue. Par contre, la solubilité d'espèces fluorées dans l'eau est particulièrement difficile à mesurer à cause des très faibles concentrations [18]. La solubilité des gaz fluorés apolaires dans l'eau, qui est un liquide associé possédant de fortes liaisons intermoléculaires, est contrôlée par l'effet hydrophobe. C'est-à-dire que c'est la contribution entropique défavorable liée à l'organisation des molécules d'eau autour du soluté qui limite la solubilité, et non pas les faibles interactions soluté/solvant. C'est donc la structure moléculaire de l'eau qui détermine la solubilité de ces gaz.

Les détails de la structure de l'eau liquide, observés par diffusion de rayons X et de neutrons, sont bien reproduits par

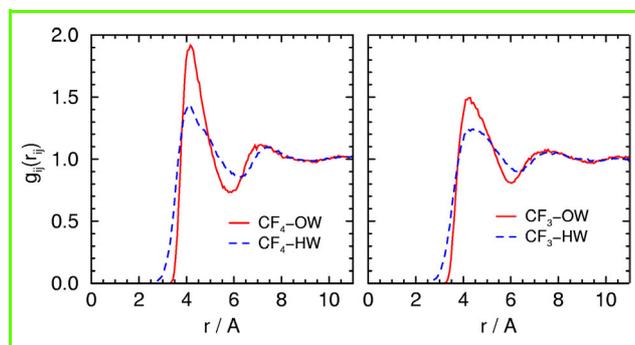


Figure 3 - Fonctions de distribution radiale site-site soluté-solvant du perfluorométhane (A) et du perfluoroéthane (B) dans l'eau à 30 °C.

Les lignes pointillées bleues indiquent la fonction de distribution radiale entre les centres des sites dans les molécules des solutés et les atomes d'hydrogène de l'eau. Les lignes rouges correspondent aux atomes d'oxygène.

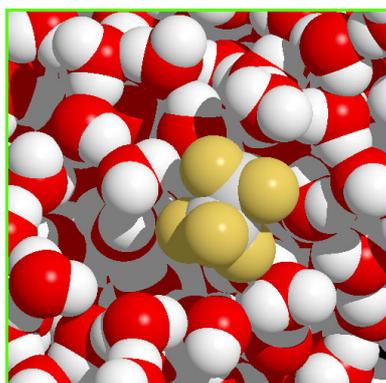


Figure 4 - Configuration instantanée de molécules d'eau autour du  $C_2F_6$  à 30 °C, obtenue au cours d'une simulation.

les potentiels intermoléculaires récents [6-7]. Les valeurs expérimentales de solubilité sont prévues par simulation, ce qui confirme la justesse des champs de force. Par ailleurs, l'analyse des fonctions de distribution radiale site-site du soluté avec les atomes d'oxygène et hydrogène du solvant montre que les premiers maxima coïncident (figure 3). Par conséquent, les molécules d'eau de la première couche de solvation se

trouvent orientées de manière tangentielle autour du soluté et participent intégralement au réseau de liaisons hydrogène de l'ensemble du solvant (figure 4) [18]. La simulation moléculaire s'impose comme un outil puissant dans l'étude des bases moléculaires de ces processus de solvation qui sont en relation directe avec la stabilité des dispersions gazeuses utilisées comme agents de contraste pour l'imagerie médicale.

## Conclusions

La chimie physique des solutions repose sur un ensemble d'équations mathématiques dérivées pour des conditions bien précises : systèmes moléculaires simples, souvent dilués, et constitués d'un nombre limité de composants. Dans la plupart des cas, les équations exactes ne peuvent s'appliquer directement (sans simplification) aux processus biologiques qui ont lieu dans des milieux beaucoup plus complexes que ceux reproduits dans un laboratoire de physico-chimie. Ces outils sont cependant un point de départ capable de conduire à une compréhension des propriétés de solutions complexes [1].

La disponibilité d'informations expérimentales à l'échelle moléculaire et la possibilité de travailler directement sur des modèles atomistiques en simulation sont deux facteurs qui ont changé la manière d'étudier les propriétés des solutions. Ceci mène à l'identification des phénomènes microscopiques implicites aux mécanismes de solvation : modifications de structure et d'organisation moléculaires, et interactions soluté-solvant. Par rapport à la modélisation thermodynamique classique [8], l'approche qui emploie explicitement les interactions moléculaires possède une nature plus fondamentale et permet une application plus étendue. Il est notamment possible d'envisager des extrapolations fiables et des passerelles vers de nouveaux problèmes. L'utilité de ceci est de réduire le recours à des essais expérimentaux exhaustifs lorsqu'une ou plusieurs familles de composés sont examinées en visant à optimiser simultanément plusieurs fonctions ou caractéristiques. Ce fait est particulièrement intéressant en recherche pharmacologique et biomédicale.

Les deux exemples présentés concernent un aspect particulier de la chimie physique des solutions qu'est la modélisation moléculaire des interactions de solvation, mettant en jeu les propriétés de composés fluorés en deux situations distinctes suscitées par des applications biomédicales : à la fois comme solvants liquides (transporteurs de gaz) et

comme solutés gazeux (agents de contraste). De nombreux autres points de contact existent entre la chimie physique des solutions et les sciences médicales. En plus des exemples décrits, les interactions gaz-liquide et les transferts de principes actifs entre phases déterminent respectivement l'utilisation de gaz anesthésiques et la vectorisation de médicaments par voie oculaire ou transdermique [1, 5]. Il est possible d'anticiper que la connaissance des mécanismes moléculaires, qui déterminent ces propriétés et d'autres telles que la stabilité de suspensions et le comportement aux interfaces, contribuera à l'effort multidisciplinaire derrière de futurs développements dans le domaine médical et pharmacologique comme la découverte de nouvelles voies pour l'administration de médicaments et l'amélioration des outils de diagnostic.

## Références

- [1] Florence A.T., Attwood D., *Physicochemical Principles of Pharmacy*, 3<sup>e</sup> ed., Palgrave, Royaume-Uni, 1998.
- [2] Israelachvili J., *Intermolecular & Surface Forces*, 2<sup>e</sup> ed., Academic Press, Londres, 1992.
- [3] Gerschel A., *Liaisons Intermoléculaires*, EDP Sciences/CNRS Éditions, Paris, 1995.
- [4] Roe R.-J., *Methods of X-Ray and Neutron Scattering in Polymer Science*, Oxford University Press, New York, 2000.
- [5] Van Holde K.E., Johnson W.C., Ho P.S., *Principles of Physical Biochemistry*, Prentice Hall, New Jersey, 1998.
- [6] Soper A.K., *J. Phys.: Condens. Matter*, 1997, 9, p. 2717.
- [7] Sorensen J.M., Hura G., Glaeser R.M., Head-Gordon T., *J. Chem. Phys.*, 2000, 113, p. 9149.
- [8] Ben-Naim A., *Water and Aqueous Solutions: Introduction to a Molecular Theory*, Plenum Press, New York, 1974.
- [9] Chandler D., *Introduction to Modern Statistical Mechanics*, Oxford University Press, New York, 1987.
- [10] Frenkel D., Smit B., *Understanding Molecular Simulation: From Algorithms to Applications*, 2<sup>e</sup> ed., Academic Press, Londres, 2001.
- [11] Cornell W.D., Cieplak P., Bayley C.I., Gould I.R., Merz K.M. Jr, Ferguson D.M., Spellmeyer D.C., Fox T., Caldwell J.W., Kollman P.A., *J. Am. Chem. Soc.*, 1995, 117, p. 5179.
- [12] Jorgensen W.L., Maxwell D.S., Tirado-Rives J., *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, 118, p. 11225.
- [13] Riess J.G., *Chem. Rev.*, 2001, 101, p. 2797.
- [14] Pádua A.A.H., *J. Phys. Chem. A*, 2002, 106, p. 10116.
- [15] Dias A.M.A., Bonifácio R.P., Marrucho I.M., Pádua A.A.H., Costa Gomes M.F., *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2003, 5, p. 543.
- [16] Harvey C.J., Pilcher J.M., Eckersley R.J., Blomley M.J.K., Cosgrove D.O., *Clinical Radiology*, 2002, 57, p. 157.
- [17] Kabalnov A., Klein D., Pelura T., Schutt E., Weers J., *Ultrasound in Med. and Biol.*, 1998, 24, p. 739.
- [18] Bonifácio R.P., Pádua A.A.H., Costa Gomes M.F., *J. Phys. Chem. B*, 2001, 105, p. 8403.



M.F. Costa Gomes

### Margarida F. Costa Gomes<sup>1</sup>

est chargée de recherche au CNRS et effectue ses recherches au Laboratoire de thermodynamique des solutions et des polymères\*.



A.A.H. Pádua

### Agílio A.H. Pádua<sup>2</sup>

est professeur à l'université Blaise Pascal de Clermont-Ferrand et effectue ses recherches dans ce même laboratoire.

\* Laboratoire de thermodynamique des solutions et des polymères, UMR CNRS 6003, Université Blaise Pascal, Clermont-Ferrand II, 24 avenue des Landais, 63177 Aubière Cedex.

<sup>1</sup> Tél. : 04 73 40 72 05. Fax : 04 73 40 71 85.

Courriel : margarida.c.gomes@univ-bpclermont.fr

<sup>2</sup> Tél. : 04 73 40 71 66. Fax : 04 73 40 71 85.

Courriel : agilio.padua@univ-bpclermont.fr