

Économie moléculaire et auto-formulation de principes actifs amphiphiles

Une stratégie innovante pour des produits au service de la santé

Isabelle Rico-Lattes

Résumé

La mise au point d'un médicament comprend généralement deux phases : obtenir une molécule active, puis en faire un médicament. Une étape clé est donc, à partir d'un même principe actif, de rechercher la meilleure forme de préparation et d'administration, c'est-à-dire la meilleure formulation ou galénique. Dans ce contexte, un nouveau concept fondé sur la mise en œuvre en galénique des formulations dites bioactives a été proposé. Cette nouvelle approche s'appuie sur les principes physico-chimiques d'auto-organisation supramoléculaire dans laquelle le principe actif mis au point de manière spécifique est amphiphile. Il devient alors le propre acteur de sa formulation, permettant de réduire le nombre d'ingrédients dans le médicament final (économie moléculaire) dans une démarche que l'on peut alors qualifier de « galénique verte ». Simultanément, une activité thérapeutique spécifique est obtenue, liée à la nature des assemblages supramoléculaires formés, comme par exemple des micelles. À partir de ce concept original, plusieurs produits ont été développés dont certains sont déjà sur le marché : amphiphiles fluorés pour le traitement du décollement de la rétine, ou principes actifs amphiphiles dérivés du rhamnose.

Mots-clés

Systèmes moléculaires organisés, galénique verte, amphiphiles, économie moléculaire, formulations thérapeutiques, médicaments.

Abstract

Molecular economy and self-formulation bioactive amphiphiles: an innovating strategy for new therapeutic formulations

The preparation of medicines is generally the result of two steps. In a first step, it is necessary to get an active molecule. Then, the second step is to formulate this new active molecule, the final pharmaceutical formulation depending of the way of administration of the medicine. In this context, a new concept based on the invention of new amphiphilic bioactive molecules has been developed, leading to the so-called "bio-actives formulations". This new approach is correlated to physicochemical principles of self-organisation of these amphiphilic molecules which are both active molecules and amphiphilic agents of their own formulations (organized molecular systems). By this way, the number of ingredients of these new therapeutic formulations is reduced leading to "green" formulations obtained by a concept called "molecular economy". Simultaneously, the therapeutic activity is correlated to the type of aggregates obtained (micelles, vesicles...). With this new strategy new formulations are prepared which are now commercially available, for example for treatment of retina disrupting (*Oxane[®]Hd*) or skin treatment (amphiphiles derived from rhamnose).

Keywords

Organized molecular systems, green pharmaceutical formulations, amphiphiles, molecular economy, therapeutic formulations, medicines.

La mise au point de produits au service de la santé (médicaments, produits dédiés à la parapharmacie, biomatériaux) comprend souvent deux phases.

Il s'agit tout d'abord de définir une molécule ou une série de molécules actives, imaginées et optimisées en fonction de la propriété recherchée. Ces nouvelles molécules pourront être bioactives pour un médicament ou un produit destiné à la parapharmacie. Elles pourront également présenter une propriété physique ou physico-chimique particulière pour un biomatériau (par exemple en conférant un caractère radio-opaque à un produit de contraste dédié à la radiologie).

Puis, à partir du ou des principes actifs, on doit rechercher quelle est la meilleure forme de préparation et d'administration, c'est-à-dire la meilleure présentation ou « formulation ». La formulation pharmaceutique et parapharmaceutique constitue donc une étape cruciale destinée généralement à accompagner par un ou plusieurs excipients les molécules actives pour qu'elles soient d'une part stables, et d'autre part délivrables au mieux au niveau de l'organisme. Dans ce contexte, nous avons imaginé un concept original visant à développer des molécules actives à caractère amphiphile conduisant par leur auto-organisation à de nouvelles

formulations pharmaceutiques ou parapharmaceutiques, mettant en œuvre ce que nous appelons **le principe de l'économie moléculaire**.

Nous avons déjà, dans des travaux antérieurs, imaginé et appliqué ce principe d'économie moléculaire à la réactivité dans les systèmes moléculaires organisés. En effet, en concevant selon ce principe les constituants des systèmes moléculaires organisés simultanément comme des réactifs, nous avons par ce concept limité de manière originale les ingrédients de systèmes réactionnels organisés ainsi formulés (micelles, vésicules, microémulsions), tout en les rendant très performants comme milieux réactionnels en synthèse organique [1].

Aujourd'hui, nous proposons d'appliquer cette démarche aux formulations thérapeutiques et biomédicales afin de concevoir de nouveaux agents de formulation apportant simultanément l'activité recherchée. Soulignons que ce principe d'économie moléculaire – à ne pas confondre avec le principe d'économie d'atomes issu des douze principes de la chimie verte établis par P. Anastas *et coll.* [2] – peut s'inscrire dans le cadre d'une chimie au service du développement durable. Ainsi, dans les domaines pharmaceutique ou dermocosmétique, la mise en œuvre de ce principe conduit à une démarche que nous pourrions qualifier de « galénique verte ».

Cette nouvelle approche est donc fondée sur les propriétés physico-chimiques d'auto-organisation supramoléculaire dans laquelle le principe actif mis au point de manière spécifique est amphiphile. Il devient alors le propre acteur de sa formulation et l'activité thérapeutique est étroitement liée à la nature des assemblages ainsi formés, comme par exemple des micelles (figure 1).

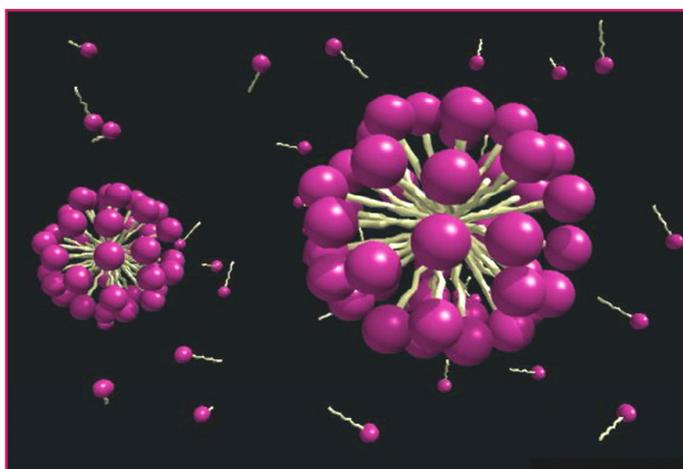


Figure 1 - Structure de micelles.

En partenariat avec l'industrie, nous avons déjà mis sur le marché trois formulations de ce type à partir de deux familles de composés amphiphiles.

Il s'agit d'une part de molécules mixtes fluorées et hydrogénées $R_F R_H$ dont une molécule de cette famille, appelée RMN 3, a permis de mettre au point *Oxane[®]Hd*, une formulation originale de type biomatériau dédiée au traitement des décollements de rétine majeurs. Cette formulation, commercialisée par Bausch & Lomb, est utilisée en milieu hospitalier depuis 2003.

D'autre part, nous avons mis au point une famille originale d'amphiphiles bioactifs dérivés de sucres, dont deux composés dérivés du rhamnose, le Sélectiose[®] et l'Effectiose[®], qui ont permis respectivement de mettre au point :

- *TriXéra⁺*, une formulation originale traitant les peaux atopiques (et l'eczéma), commercialisée en pharmacie par Pierre Fabre Dermo-Cosmétique depuis novembre 2007 ;
- *TriAcnéal*, une formulation originale pour le traitement de l'acné, commercialisée également par Pierre Fabre Dermo-Cosmétique depuis août 2010.

L'originalité de la démarche vient du fait qu'à partir de ce principe original d'économie moléculaire, nous avons pu, en partenariat avec deux groupes industriels majeurs, aboutir à la commercialisation de formulations destinées à la santé dans deux secteurs tout à fait différents : biomatériau pour l'un et formulations dermocosmétiques pour les deux autres.

Mise au point d'un amphiphile mixte fluoré et hydrogéné $R_F R_H$ (RMN 3) pour le traitement des décollements de rétine majeurs

Du concept à la commercialisation (1990-2003)

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 avec un substitut du vitré plus lourd que l'eau, comme un perfluorocarbure (figure 2).

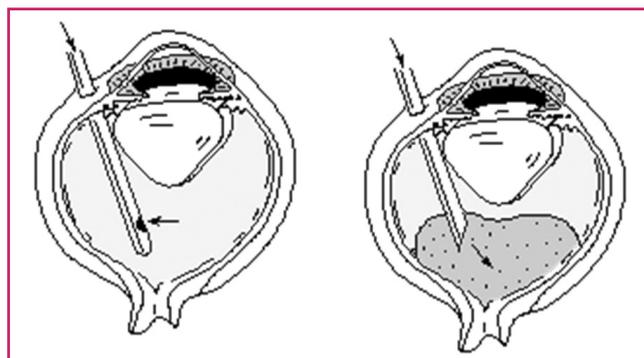


Figure 2 - Principe d'un tamponnement oculaire par un substitut du vitré.

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 perfluorodécane, déjà utilisée dans la formulation des transporteurs d'oxygène, a été appliquée avec succès en chirurgie vitréorétinienne [3]. Ce composé est actuellement commercialisé par la société Chauvin-Opsia, devenue Bausch & Lomb en 2000, et située à Labège, à proximité de Toulouse.

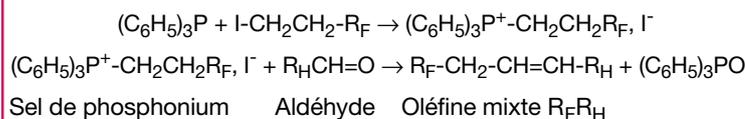
La perfluorodécane Opsia, commercialisée en septembre 1990 sous le nom de *DK-Line[®]*, est issue de la collaboration entre notre équipe, la société Opsia créée par Bernard Feurer en 1988 et le service d'ophtalmologie du CHU de Rangueil dirigé par le professeur André Mathis. Ce composé a subi une série d'étapes de purification que nous avons mises au point et qui en ont fait un produit leader mondial reconnu, seul sur le marché jusqu'en 1993. Il a permis à la société de se développer (de sept personnes en 1988, elle en compte aujourd'hui plus d'une centaine sur le site de Labège).

Cependant, la nocivité 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 per-opératoire, durée au terme

de laquelle elle est retirée de l'œil. Le maintien du liquide dans l'œil pendant plusieurs jours est cependant utile pour favoriser la cicatrisation, à la fois par un effet mécanique et d'oxygénation des tissus, dans le cas de décollements de rétine majeurs.

Nous avons alors imaginé de proposer une famille de molécules mixtes $R_F R_H$ présentant une très faible toxicité, un fort pouvoir de dissolution de l'oxygène (favorisant la cicatrisation) et surtout une densité modulable ($d = 1,3$ à $1,6$) comme alternative à la perfluorodécane en chirurgie vitréo-rétinienne [4].

Nous avons ainsi mis au point la synthèse de nouvelles oléfines mixtes par réaction de Wittig par une méthode simple, en absence de solvant pour la première étape et dans des conditions originales de transfert de phase liquide-solide catalysée par l'eau pour la deuxième étape :



Cette méthode de synthèse permet de moduler aisément la balance entre chaînes fluorée et hydrogénée et ainsi de définir une série d'oléfines dont la stéréochimie Z majoritaire permet de conduire à une grande capacité de dissolution d'oxygène. Les essais réalisés initialement avec un composé de première génération $C_8F_{17}CH_2CH=CHC_4H_9$ ont montré une innocuité après 48 h de tamponnement oculaire chez le lapin, contrairement à la *DK-Line*[®]. Afin d'augmenter la densité du composé et son pouvoir cicatrisant, nous nous sommes ensuite orientés vers des produits ramifiés et le dérivé de troisième génération, de formule $C_8F_{17}CH_2CH=CHCH_2CH(CH_3)_2$, appelé RMN 3 (figure 3), a été synthétisé avec un excellent rendement, testé avec succès et finalement retenu [4].

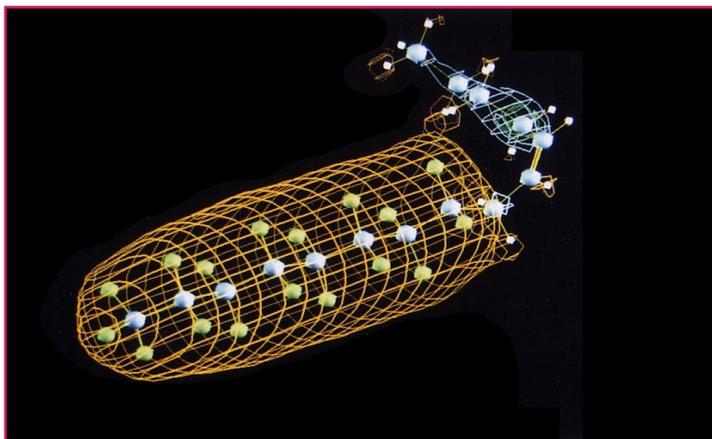


Figure 3 - Structure 3D de RMN (R(ico) M(at his) N(ovelli)) 3.

La société Opsia a alors entrepris le transfert de technologie du stade laboratoire au stade pilote pour la synthèse de cette oléfine. Notre équipe a réalisé ce transfert dans le Module de haute technologie de l'Université Paul Sabatier où se situe le laboratoire. Les quantités de substances disponibles grâce à ce changement d'échelle ont alors permis au service d'ophtalmologie de confirmer les premiers résultats cliniques et à Opsia de breveter l'ensemble de l'innovation et simultanément d'envisager la commercialisation du composé en 1994 [5].

L'étape ultime de ce projet a finalement été notre idée d'associer et de formuler en synergie les dérivés mixtes $R_F R_H$ avec des huiles de silicone très denses pour allier capacité d'oxygénation des cellules et effet mécanique sur le recollement de rétine. Nous avons alors mis au point une huile de silicone dite « lourde », constituée de nanogouttelettes de l'oléfine mixte (RMN 3) dispersée dans de l'huile de silicone. RMN 3 joue alors pleinement le rôle d'un amphiphile actif, qui simplifie la formulation en s'auto-formulant spontanément en micelles (assimilables à des nanogouttelettes). La transparence est ainsi conservée et on apporte à la formulation finale les deux propriétés recherchées pour l'application : une densité élevée couplée à une innocuité sur une longue durée. Cette formulation, brevetée en 1999, permet d'augmenter la densité de l'huile de silicone en modulant la quantité de RMN 3 incorporée dans le mélange (figure 4).

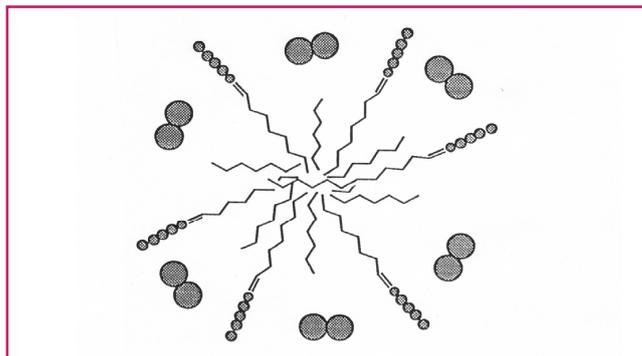


Figure 4 - Représentation schématique des nanogouttelettes de RMN 3 dispersées dans une huile de silicone.

Une formulation optimisée, appelée *Oxane*[®]*Hd* (pour haute densité), a été ensuite agréée en phase clinique humaine en 1998. Puis après l'étude clinique faite dans différents hôpitaux en France et à l'étranger, *Oxane*[®]*Hd* a été commercialisé en mai 2003 par Bausch & Lomb pour traiter les décollements de rétine majeurs (il peut en effet être maintenu dans l'œil durant plusieurs mois pour aider à la cicatrisation). Depuis sa mise sur le marché, ce produit a ainsi permis de traiter plusieurs centaines de milliers de patients (figure 5) [6-7].

Cette innovation a reçu le premier prix « Innovation en Midi-Pyrénées », le Grand prix Recherche de la Société



Figure 5 - Plaquette de présentation de l'*Oxane*[®]*Hd*.

Française d'Ophtalmologie et a fait partie des cinq meilleures innovations françaises de l'année au concours Chéreau-Lavet de 2004.

Le Sélectiose® et l'Effectiose®
Deux amphiphiles innovants dérivés du rhamnose pour traiter respectivement l'atopie cutanée et l'acné (2000-2010)

Dans une stratégie de modulation structurale des tensioactifs, les têtes polaires dérivées de sucres ont une place tout à fait privilégiée, celles-ci, mono- ou polyholosides, jouant un rôle beaucoup plus important que d'apporter l'hydrosolubilité à l'ensemble amphiphile qu'elles constituent. En effet, les tensioactifs dérivés de sucres, biocompatibles, peuvent être utilisés dans la formulation et la vectorisation de principes actifs. Ils peuvent aussi induire des phénomènes de reconnaissance moléculaire conduisant à une bio-activité propre [8]. Ils sont enfin généralement biodégradables, et constituent donc des composés attractifs pour une chimie « verte » dédiée au développement durable.

Dans ce contexte et dans le cadre d'une bourse de thèse BDI/CNRS, nous avons proposé en 2000 à la société Pierre Fabre Dermo-Cosmétique de mettre au point des oligomères dérivés de rhamnose, sucre que nous avons choisi pour deux raisons complémentaires :

- D'une part, il peut être produit à partir du maïs par voie microbienne ou par hydrolyse d'une bioflavonoïde (rutine) extraite des graines de sarrasin ou du faveira (arbre exploité au Brésil, producteur de rhamnose). C'est donc un sucre issu d'agroressources renouvelables.
- D'autre part, ses propriétés anti-inflammatoires étaient connues, mais son utilisation largement freinée par des effets secondaires d'intolérance. Notre démarche de l'intégrer dans une formulation bioactive de type micellaire prenait donc toute son importance à ce titre.

Nous avons alors préparé une série chimique d'alkylrhamnosides amphiphiles, après réaction entre le rhamnose et différents alcools. Ces molécules peuvent conduire à des micelles, dans une démarche synthétique de chimie « verte », sans solvant, en milieu microémulsion, selon le principe de l'économie moléculaire appliqué à la réactivité en systèmes moléculaires organisés [1] :

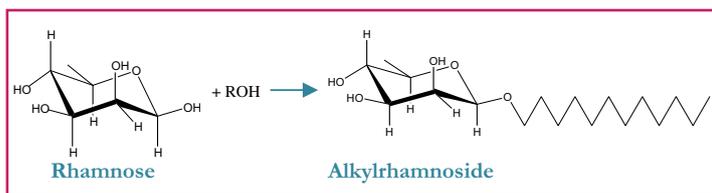


Figure 6.

Ce principe consiste à utiliser les réactifs comme constituants de la microémulsion, induisant alors une simplification de la formulation du système et la suppression de solvants organiques. Dans le cas présent, il consiste, en présence d'un catalyseur acide, à utiliser l'alcool comme phase apolaire d'une microémulsion inverse, l'alkylrhamnoside, qui se forme comme tensioactif, et un co-tensioactif de type butanol (structure et concentration optimisées). L'ensemble des constituants de la microémulsion, simultanément réactifs, va permettre la formation de micelles inverses (microémulsion inverse) lors de la réaction. Ces micelles inverses vont alors « encapsuler » l'eau au fur et à mesure de la réaction et de

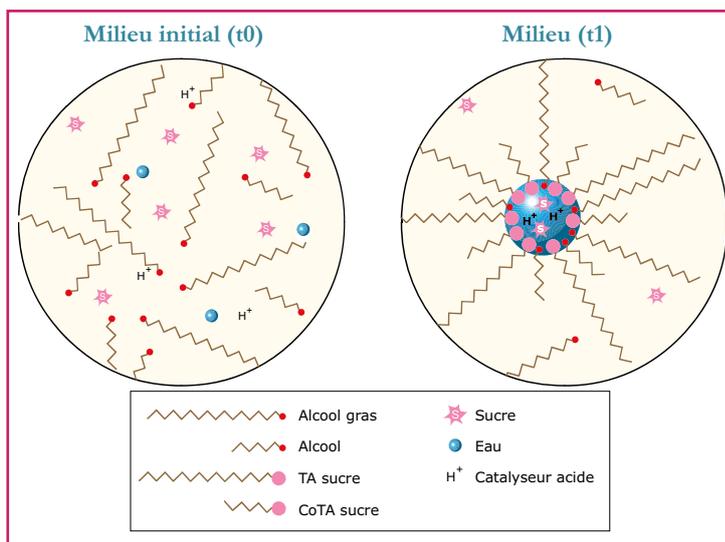


Figure 7 - Schématisation de la synthèse d'alkylrhamnosides en microémulsion inverse.

leur formation (milieu réactionnel schématisé dans la figure 7 au temps t1).

Cette compartimentation va spontanément entraîner le déplacement de l'équilibre d'acétalisation du rhamnose par l'alcool gras, réaction qui se déroule à l'interface micellaire. Ainsi, on peut opérer à plus basse température (70 °C), sans distillation, et obtenir un monoalkylglucoside avec un rendement optimisé de 80 %. De plus, le produit obtenu dans des conditions douces n'a pas à subir d'étape de décoloration ultérieure. Le procédé nécessite ensuite une mise au point industrielle particulière pour récupérer les alkylrhamnosides synthétisés.

Simultanément à des propriétés intéressantes d'auto-formulation de ces nouveaux alkylrhamnosides, une activité modulatrice de la réponse inflammatoire au niveau cutané a ensuite été démontrée, particulièrement pour deux molécules de cette famille : les pentylrhamnosides et undecylrhamnosides. Celles-ci améliorent le seuil tolératoire du tissu cutané en inhibant l'activation des cellules de la peau (kératinocytes) et montrent des propriétés anti-inflammatoires en bloquant l'adhésion des lymphocytes T sur ces cellules (figure 8).

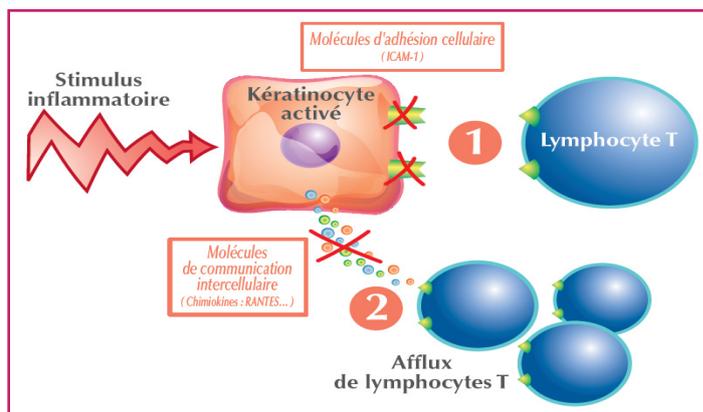


Figure 8 - Schématisation de l'activité anti-inflammatoire cutanée des alkylrhamnosides.

Selon la molécule, ces propriétés sont ciblées vers le traitement de l'atopie cutanée (sècheresse, allergie de la peau et eczéma) ou de l'acné. Les nombreuses études toxicologiques réalisées ensuite (mutagénicité, photosensibilité,

cytotoxicité, etc.) ont permis de montrer l'innocuité des produits chez l'homme. Enfin, ces produits ont fait l'objet de plusieurs études cliniques par Pierre Fabre Dermo-Cosmétique pour montrer leurs bioactivités. Ces deux molécules ont été brevetées en 2003 et commercialisées par la société Pierre Fabre sous les noms de Sélectiose® (mise sur le marché en novembre 2007) et Effectiose® (mise sur le marché en août 2010) avec un très grand succès [9-10].

En résumé, les principaux caractères innovants de cette découverte sont les suivants :

- Le concept même de formulation bioactive dans lequel la molécule active devient l'acteur de sa propre formulation (bifonctionnalité) est particulièrement innovant. Ainsi pour atteindre leur cible, le Sélectiose® et l'Effectiose® ont été d'emblée conçus pour posséder des caractéristiques physico-chimiques facilitant leur passage à travers le *Stratum corneum*. La formulation s'en trouve notablement simplifiée : elle nécessite l'utilisation d'un nombre limité d'ingrédients (économie moléculaire), ce qui va également dans le sens d'une innocuité optimale.

- Le Sélectiose® et l'Effectiose® sont obtenus très simplement à partir de produits naturels au terme d'une catalyse acide, sans protection préalable du sucre. Le procédé est donc simple, peu coûteux en énergie et fait appel à des matières premières renouvelables. Cela entre dans une démarche que l'on peut qualifier de « galénique verte ».

- Enfin, le concept de formulation bioactive a permis l'émergence d'une nouvelle famille d'actifs modulant l'inflammation au niveau cutané.

L'une des deux molécules (le Sélectiose®) est sur le marché depuis novembre 2007 dans une gamme de produits Avène pour peaux sèches et atopiques sous le nom de TriXéra⁺ (figure 9). TriXéra⁺ a connu un très grand succès dès la première année de commercialisation, l'atopie cutanée étant en constante augmentation – triplement en trente ans – et touchant plus de 10 % de la population en France. Pour la mise sur le marché du Sélectiose®, Pierre Fabre Dermo-Cosmétique a d'ailleurs reçu le Prix Pierre Potier en 2010, en partenariat avec notre équipe.

Le deuxième actif de la même famille d'alkylrhamnosides (l'Effectiose®) a été commercialisé tout récemment pour sa bioactivité contre l'acné sous le nom de TriAcnéal. Commercialisé également par Avène, il connaît actuellement un très grand succès en pharmacie.

Conclusion

La mise au point d'amphiphiles actifs et leur auto-formulation mettant en œuvre le principe de l'économie moléculaire est une approche conceptuelle très féconde pour développer de nouveaux produits au service de la santé. Selon ce concept, nous avons d'ailleurs deux autres produits actifs comme médicaments dans d'autres domaines pharmaceutiques que ceux traités ici en cours de développement. Ce concept peut être considéré comme « vert » puisqu'il tend à limiter le nombre d'ingrédients dans une formulation, prenant en compte les impératifs d'une chimie au service du développement durable et pouvant être généralisé à d'autres secteurs industriels.

Notre démarche consiste donc à imaginer un concept dans le cadre de la recherche académique, ici le principe de l'économie moléculaire, pour ensuite le proposer aux industriels avec lesquels nous souhaitons collaborer et innover. Ce continuum recherche fondamentale-recherche finalisée est une démarche volontaire qui montre tout son



Figure 9 - Du rhamnose à TriXéra⁺.

intérêt, dans la durée, quand elle est menée à son terme, c'est-à-dire jusqu'à la mise sur le marché de produits innovants. L'ensemble de cette démarche a d'ailleurs été reconnue en 2010 comme meilleure innovation de l'année par le jury du prix Chéreau-Lavet.

Références

- [1] Rico-Lattes I., Perez E., Franceschi-Messant S., Lattes A., Organized molecular systems as reaction media, *C.R. Chimie*, **2011**, *14*, p. 700 et réf. citées ; Rico-Lattes I., Lattes A., Systèmes moléculaires organisés et synthèse organique, *L'Act. Chim.*, **2003**, 263-264, p. 77 et réf. citées.
- [2] Anastas P.T., Warner J.C., *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, **1998**.
- [3] Chang S., Low viscosity liquid fluorochemicals in vitreous surgery, *Am. J. Ophthalmol.*, **1987**, *103*, p. 38 ; Mathis A., Pagot V., David J.-L., The use of perfluorodecalin in diabetic vitrectomy, *Fortschr. Ophthalmol.*, **1991**, *88*, p. 148.
- [4] Pagot-Mathis V., Benouaich X., Mathis A., Rico-Lattes I., Dumoulin A., Tamponnement interne par huile de silicone lourde (Oxane®Hd) dans les décollements de rétine complexes, *J. Fr. Ophthalmol.*, **2006**, *29(2)*, p. 137 et réf. citées.
- [5] Rico-Lattes I., Feurer B., Guidetti B., Payrou V., BF n° 9402480, déposé le 25/02/1994 par Opsia et l'Université Paul Sabatier ; PCT n° 9501131 déposé le 29/08/1995 par Opsia et l'Université Paul Sabatier.
- [6] Rico-Lattes I., Feurer B., Guidetti B., Payrou V., EP n° 0863863 B1, déposé le 03/11/1999, étendu aux États-Unis, par Opsia et l'Université Paul Sabatier.
- [7] Rico-Lattes I., Quintyn J.C., Pagot-Mathis V., Benouaich X., Mathis A., Fluorinated molecules in eye surgery: Experimental and clinical benefit of a heavy silicone oil HD, *Fluorine and Health: Molecular Imaging, Biomedical Materials and Pharmaceuticals*, A. Tressaud, G. Haufe (eds), Elsevier, **2008**, p. 407-420 et réf. citées.
- [8] Rico-Lattes I., En route vers de nouveaux médicaments auto-organisés dans l'eau : une chimie « à façon » des tensioactifs dérivés de sucres, *L'Act. Chim.*, **2007**, *305*, p. 1 et réf. citées.
- [9] Houllmont J.P., Perez E., Rico-Lattes I., Bordat P., FR03/12796, déposé le 31/10/2003 par Pierre Fabre Dermo-Cosmétique et le CNRS, WO/2005/041983, PCT/FR2004/002794 publié le 12/05/2005.
- [10] Houllmont J.P., Perez E., Rico-Lattes I., Bordat P., FR03/12798, déposé le 31/10/2003 par Pierre Fabre Dermo-Cosmétique et le CNRS, WO/2005/042553, PCT/FR2004/002793 publié le 12/05/2005.



Isabelle Rico-Lattes

est directrice de recherche au CNRS et exerce ses activités au sein du Laboratoire des Interactions moléculaires et réactivité chimique et photochimique (IMRCP) à l'Université Paul Sabatier, Toulouse*.

* Laboratoire IMRCP, UMR CNRS 5623, Université Paul Sabatier, 118 route de Narbonne, F-31062 Toulouse Cedex.
Courriel : rico@chimie.ups-tlse.fr