

Si on parlait

CHIMIE!

18 avril 2012

**Quand les sucres passent au vert : pour une
Chimie Durable au service de la Galénique**

Dr Isabelle Rico-Lattes



Laboratoire des IMRCP, UMR CNRS



Interactions Moléculaires , Réactivité Chimique et Photochimique



Isabelle Rico-Lattes

Equipe SMODD

Systemes Moléculaires Organisés
Et
Développement Durable



Université de Toulouse (France)

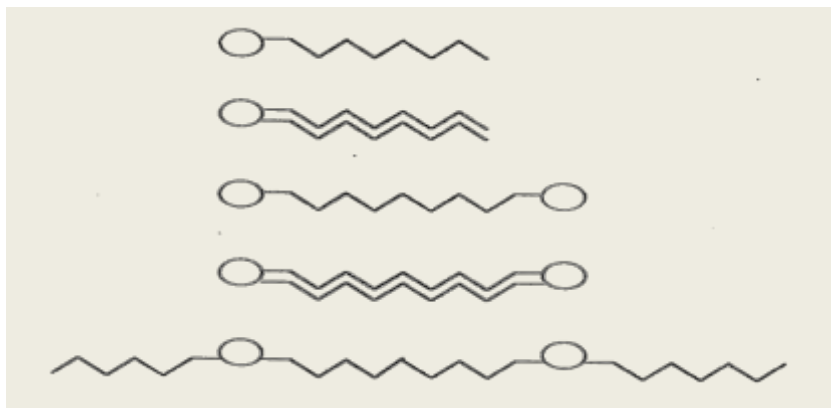


les quatre enjeux d'une Chimie au Service du développement Durable

- Utiliser les ressources renouvelables comme matières premières.
- Imaginer de nouvelles voies de synthèses respectueuses de l'environnement.
- Inventer des nouveaux procédés.
- Identifier, quantifier et réduire l'impact de la chimie sur l'environnement.



SMO À VISÉE BIOLOGIQUE



Ressources Renouvelables

Chimie Verte

SMO ET RÉACTIVITÉ

SMO ET MATÉRIAUX

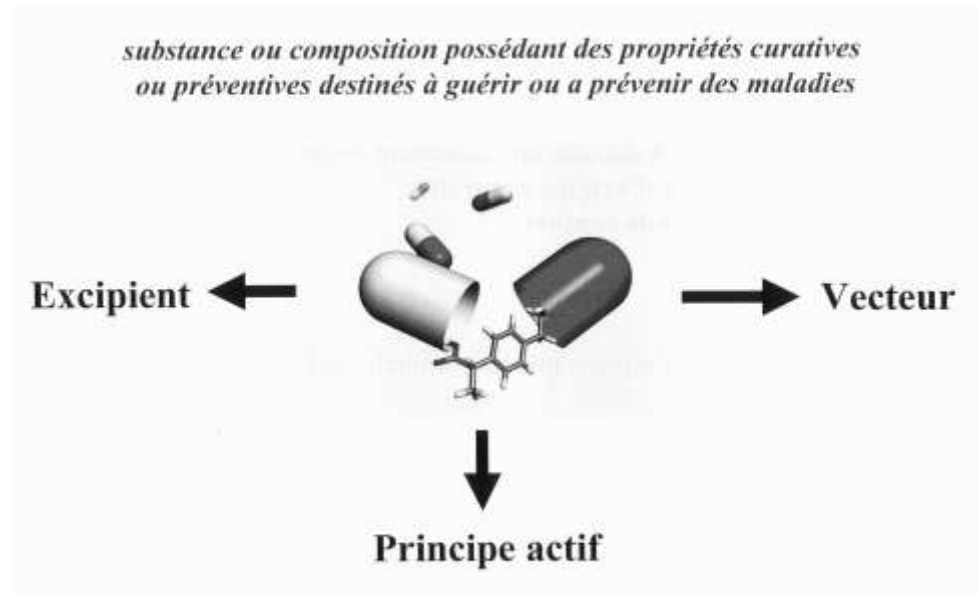




Les Formulations Bioactives :



Un concept original pour une nouvelle génération de médicaments



- 1- choix du principe actif
- 2- mise au point de la formulation

Principe de l'Economie Moleculaire: 1 et 2 combinés Formulation Bioactive

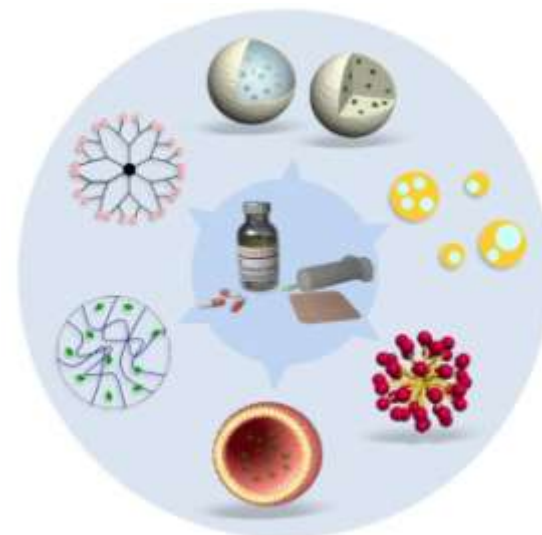


Un exemple de collaboration entre le CNRS et les Laboratoires Pierre Fabre Dermo- Cosmétique

***Mise au point de Trixera + : une formulation
bioactive « verte »***



Isabelle Rico-Lattes





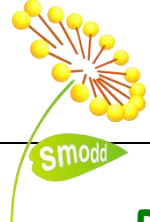
LE SELECTIOSE® ,
UN EXEMPLE DE TENSIOACTIF ISSU du RHAMNOSE
CONDUISANT
A UNE FORMULATION BIOACTIVE POUR LES PEAUX ATOPIQUES
(2000-2007)

(Doctorat de Jean-Philippe Houlmont soutenu en 2003 et financé par une BDI PF /CNRS)



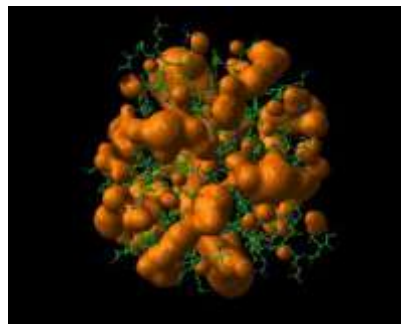
Laboratoire des Interactions Moléculaires et Réactivité Chimique et Photochimique





Pourquoi choisir le rhamnose?

- ➔ Nombreux récepteurs spécifiques de 6-déoxy sucre (rhamnose), au niveau des cellules humaines et en particulier les cellules de la peau, à savoir les kératinocytes*, et les cellules endothéliales et qui régulent la réponse inflammatoire



- ➔ le rhamnose est issu de ressources renouvelables (maïs, feveira tree au brésil)



Réaliser une bibliothèque de produits rhamnosylés pour pouvoir tester leur potentiel anti-inflammatoire par voie cutané (traitement de l'atopie et de l'eczéma particulièrement) .

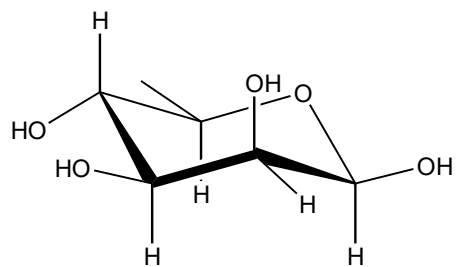


Deux familles de dérivés rhamnosylés ont été synthétisées :

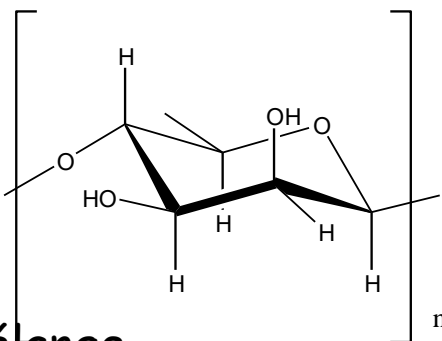
- les alkyles rhamnosides
- les oligorhamnosides.

Synthèse sans solvant : Chimie « doublement » verte

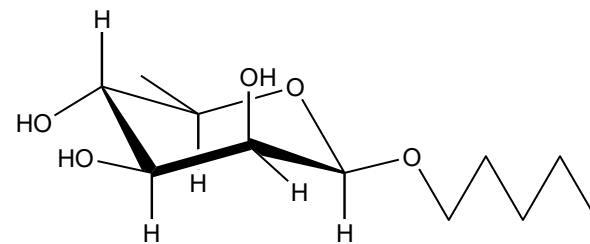
Les différentes molécules synthétisées et analysées :



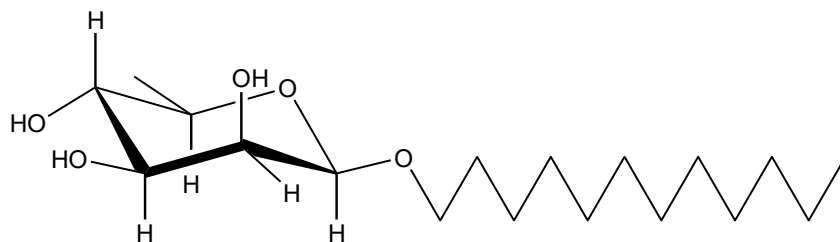
L-Rhamnose



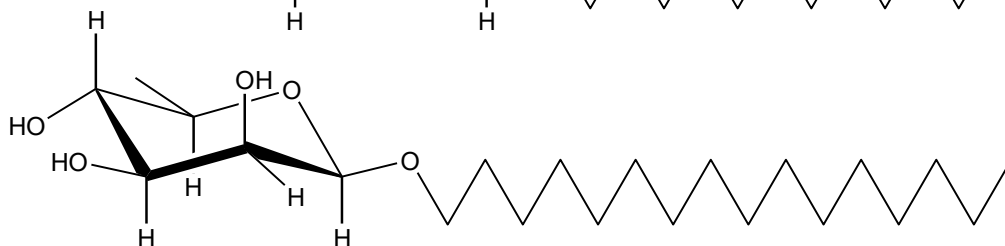
Mélange
d'oligorhamnosides



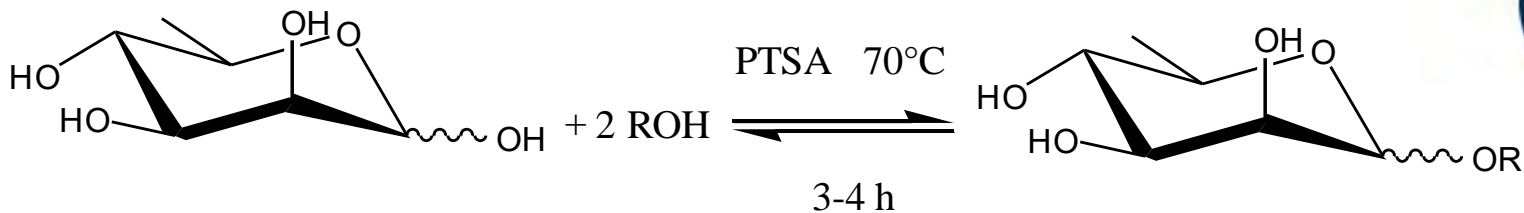
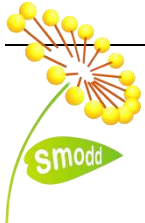
Pentyl rhamnoside



Dodecyl rhamnoside



Cétyl rhamnoside



L-Rhamnose

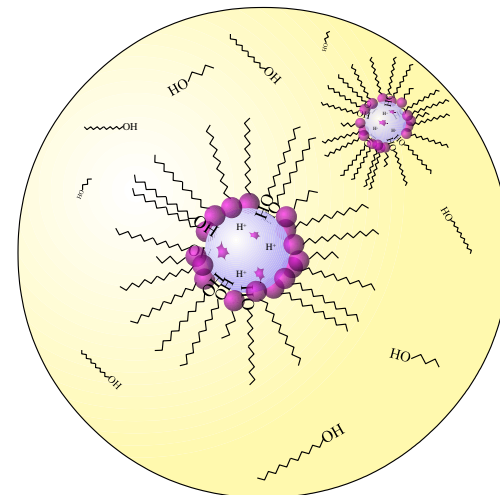
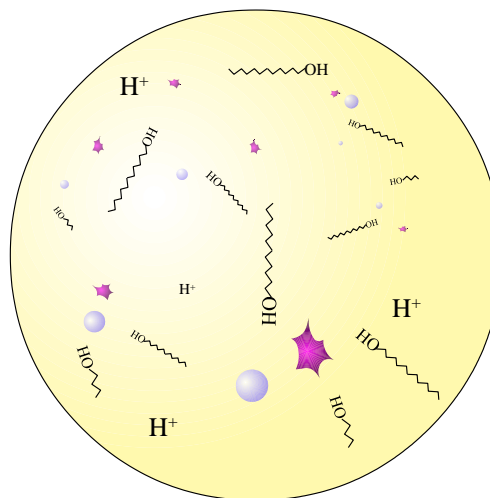
$R = \text{C}_5\text{H}_{11}$
 $\text{C}_{12}\text{H}_{25}$
 $\text{C}_{16}\text{H}_{33}$

Alkyl Rhamnosides

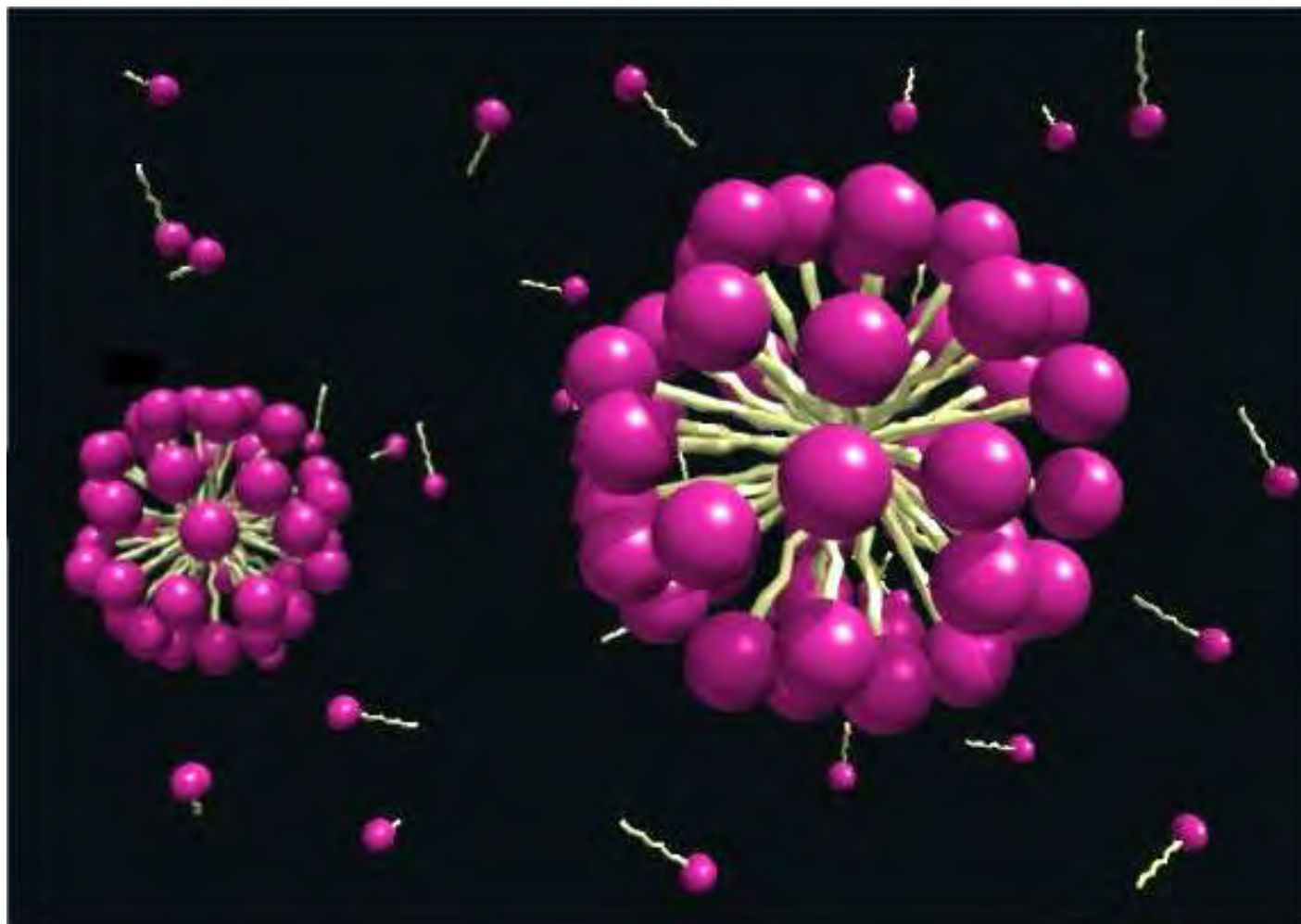
I.Rico-Lattes
Actualité Chimique,
III, IX sup305 (2007)
Et references

Initial medium

Final medium



 Heterogeneous	}	<ul style="list-style-type: none"> Glucose (18 % mol/mol) Butanol (9 % mol/mol) Dodecyl alcohol (solvant) Eau H⁺ PTSA (acid catalyst) Butyl glucoside (cosurfactant) Dodecyl glucoside (surfactant) 	}	 Homogeneous
-------------------	---	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---	-----------------



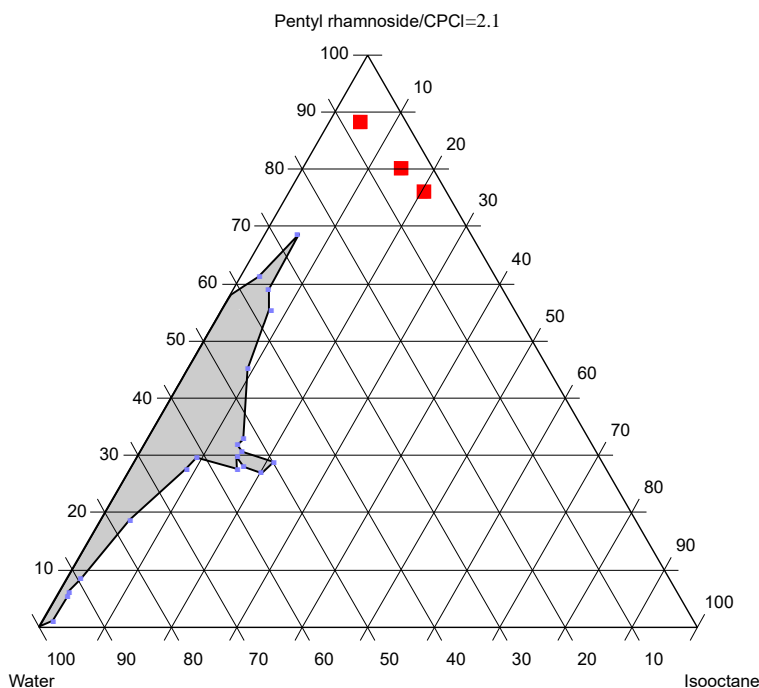


- Concentrations Micellaires Critiques Obtenues par Tensiométrie (moles /l)

Nombre de carbones	Rhamnoside dans l'eau	Glucoside Dans l'eau
8	10^{-2}	$2.5 \cdot 10^{-2*}$
10	$1.3 \cdot 10^{-3}$	$2.2 \cdot 10^{-3*}$
12	$2 \cdot 10^{-4}$	$2.2 \cdot 10^{-4}$
14		

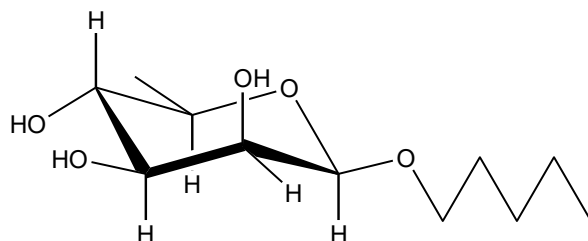
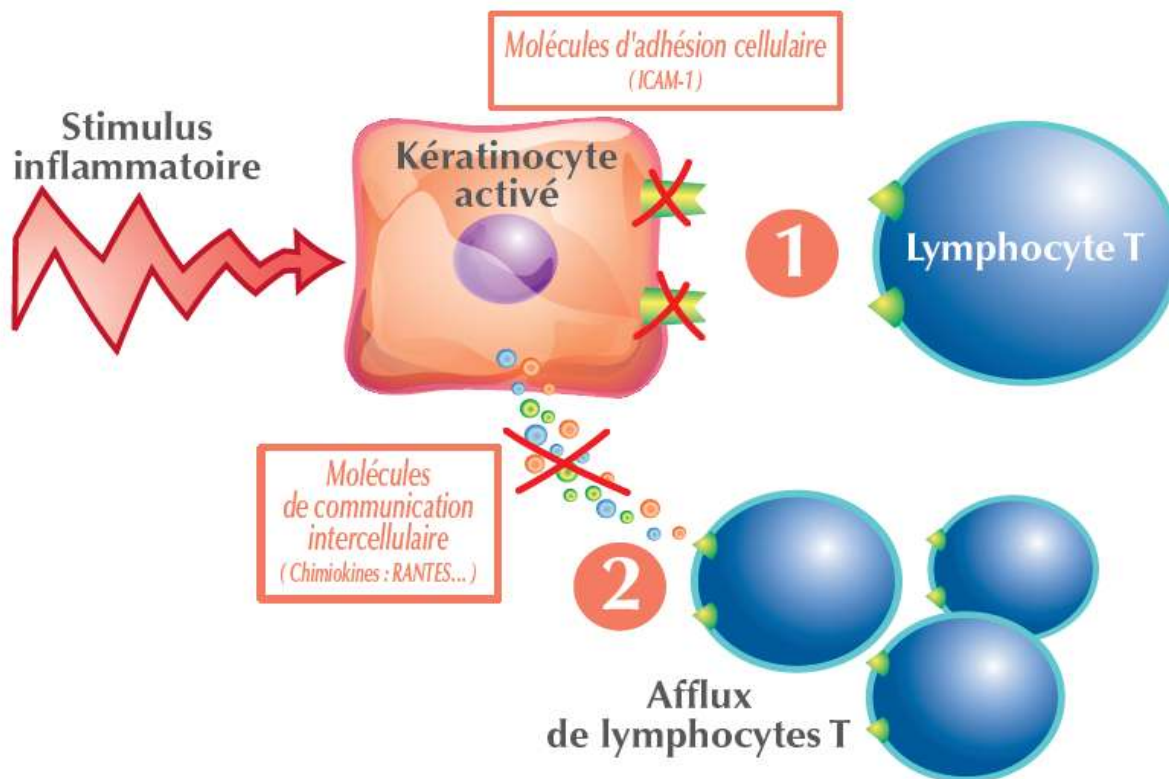
Shinoda, K., Yamaguchi, T., Hori, R., *The surface tension and the critical micelle concentration in aqueous solution of beta-D-Alkyl polyglucosides and their mixtures*. Bulletin of Chemical Society of Japan, 1961. 34: p. 237-241

❖ Microémulsions avec le Rh-C₅ comme co-tensioactif



- Zone de microémulsion réduite : 20.5% d'huile
- Formation de gels à faible teneur en eau :

Huile (%)	CoTA/TA (%)	Eau (%)
6.6	88.1	5.3
14.4	80.7	4.0
20.2	75.4	4.4



Pentyl rhamnoside
Propriétés anti-inflammatoires

LE SELECTIOSE®



Faveira
Dimorphandra mollis Benth

Gousse et graines

L-Rhamnose

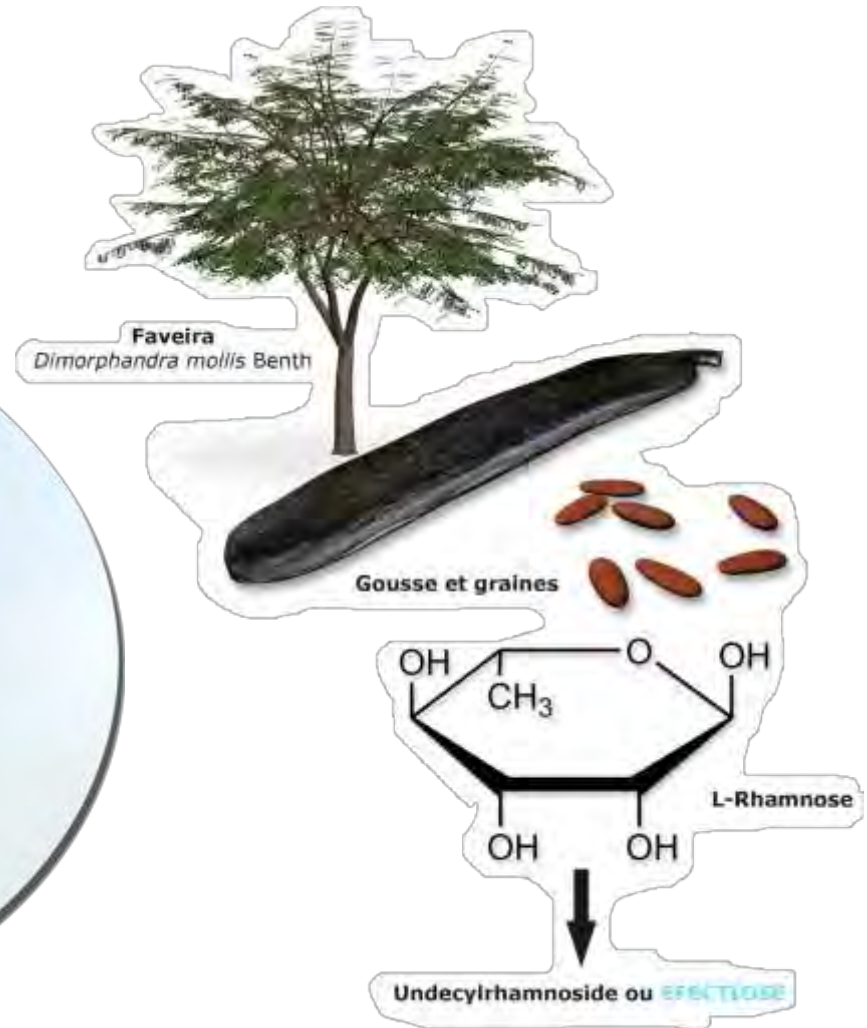
pentylrhamnosides ou SELECTIOSE

Deux Brevets (2003) Et extensions

Commercialisation en novembre 2007, 17 Millions d'Euro de Chiffre d'affaire en 2008

Un deuxième produit mis sur le marché en aout 2010

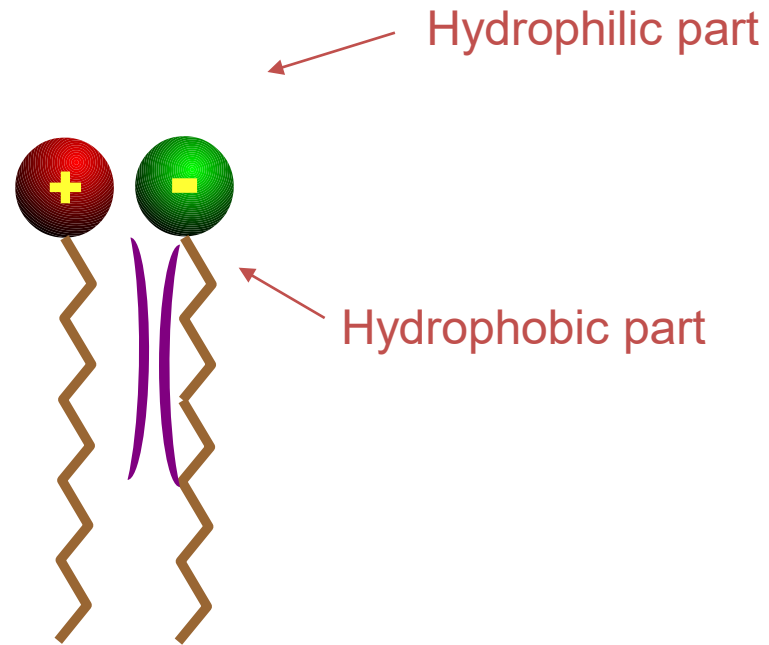
TriAcnéal



TriAcnéal : ce soin dermatologique favorise la réduction des boutons acnéiques, et diminue l'excès de sébum.

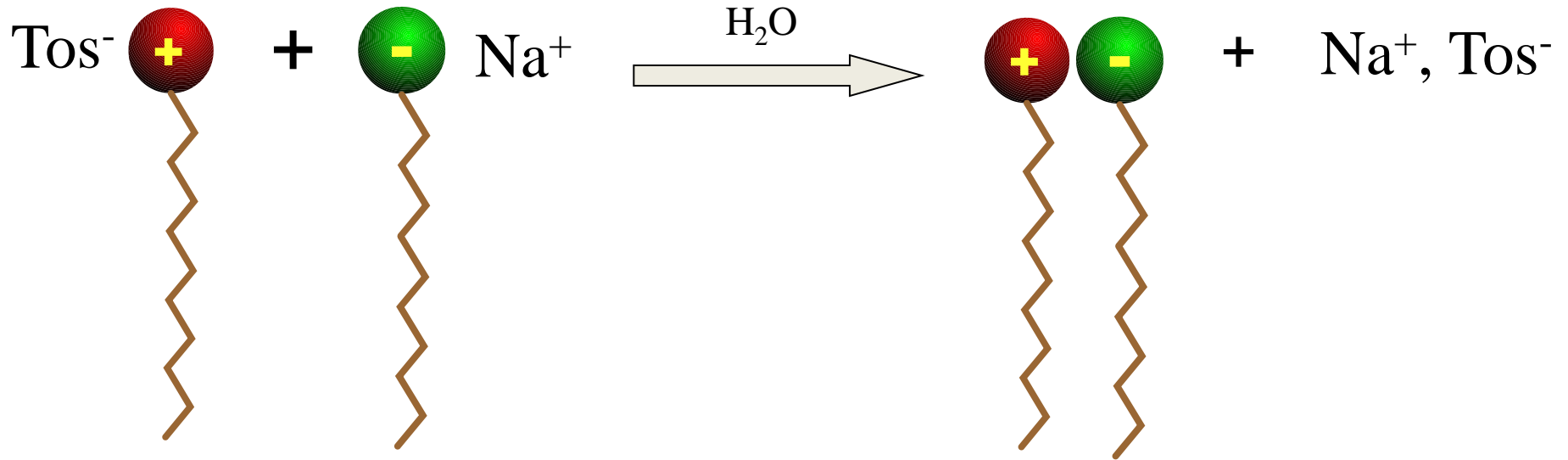
Contient un complexe actif : l'**Efectiose** (undécylrhamnoside) aux propriétés anti-inflammatoires sur la glande sébacée et qui empêche l'action de médiateurs impliqués dans l'irritation.

Catanionic surfactants

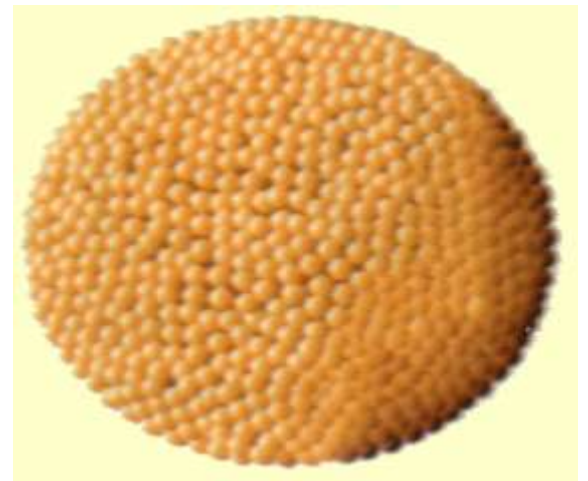


What is a zwitterionic
surfactant

First catanionic surfactants

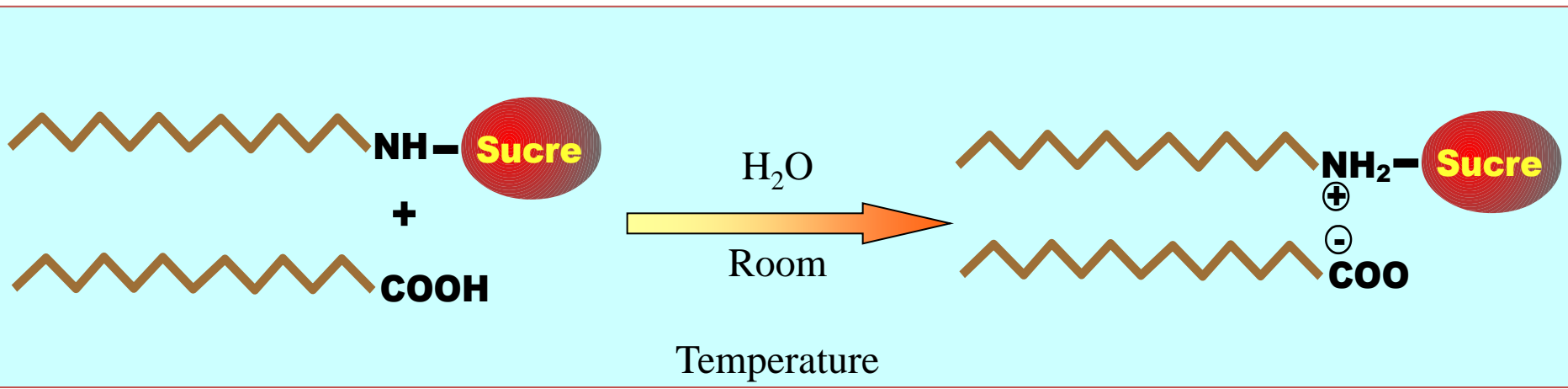
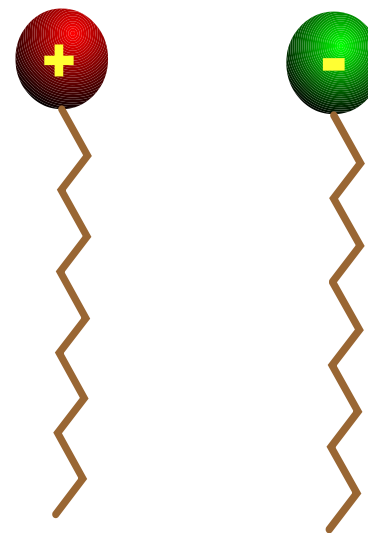


Spontaneous formation
of stable vesicles
KALER, US Patent, 1992

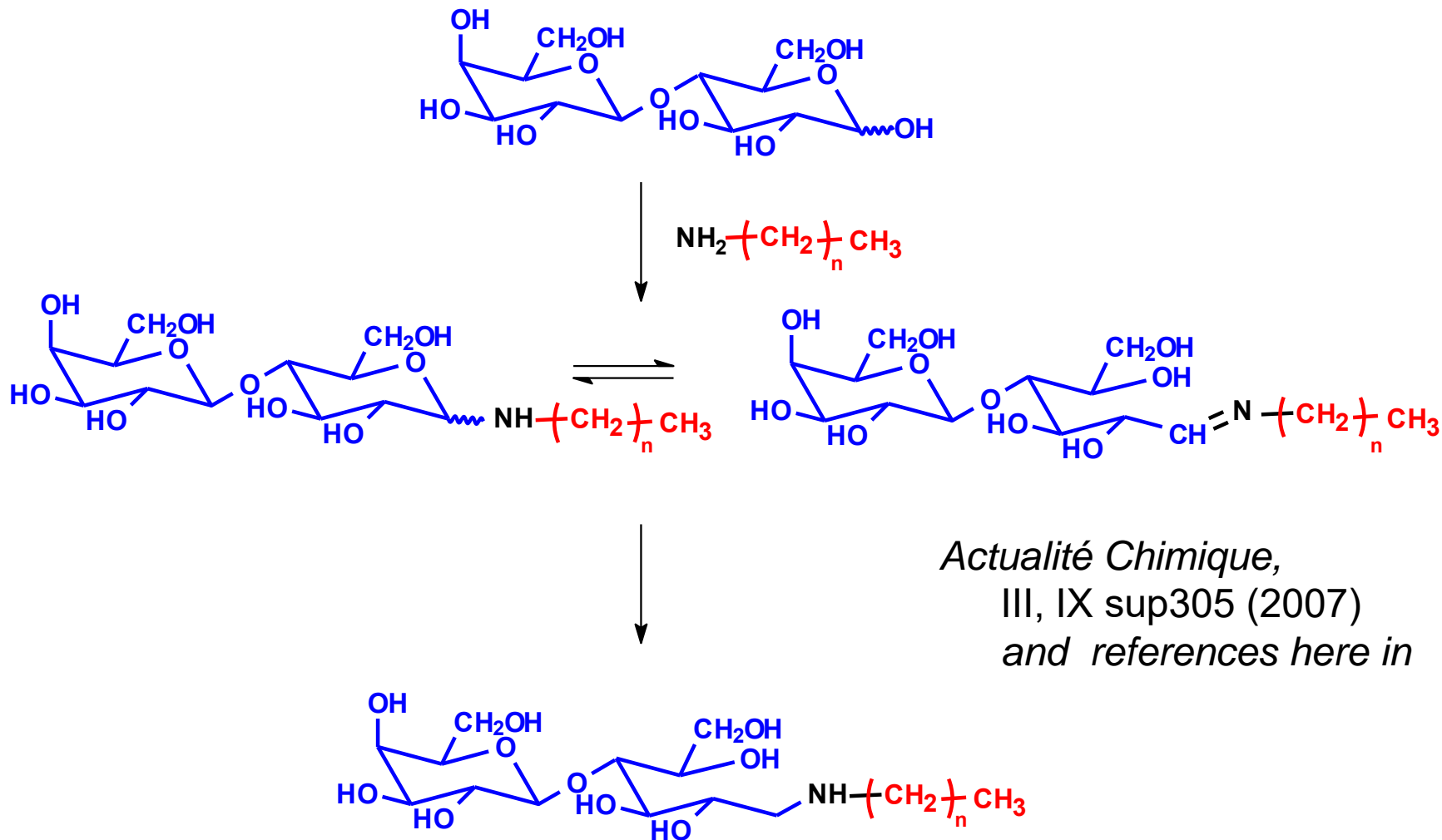


New way without salts leading to soluble compounds

I.Rico-Lattes et coll
New J. Chem. 23, 1063 (1999)



N-Alkylamino-1-deoxylactitols

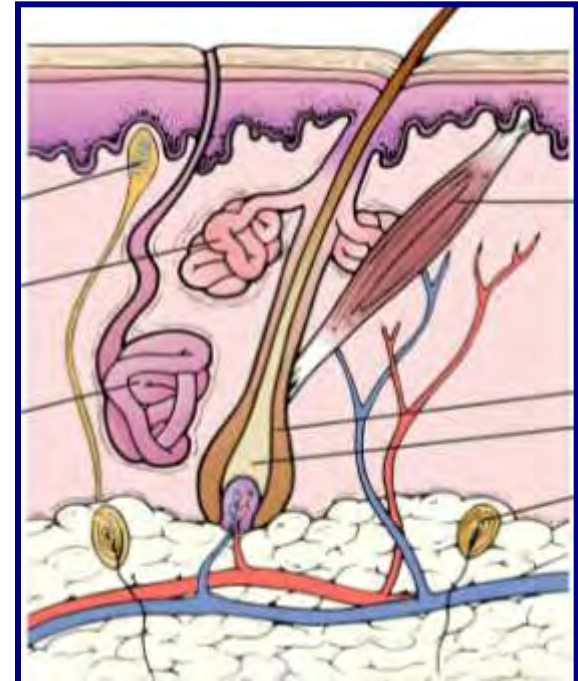


Delivery of antiinflammatories compounds Trough the skin

Skin = Very efficient protection

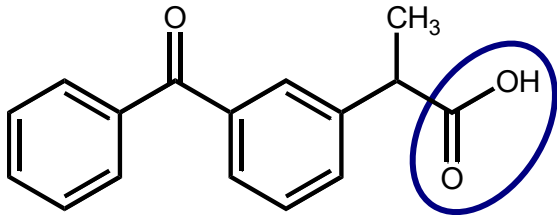


Drug delivery by cationic bioactive systems

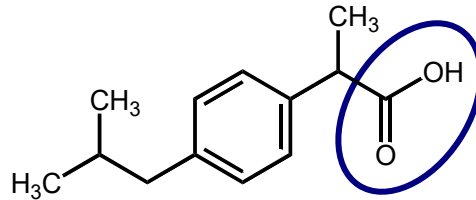


Non steroidal compounds

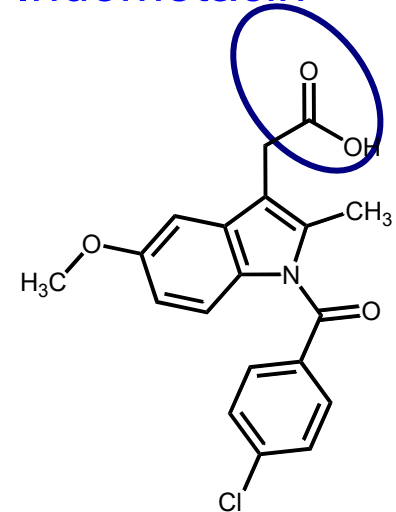
Ibuprofen



Ketoprofen

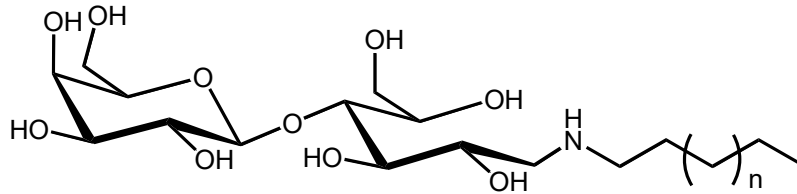


Indometacin

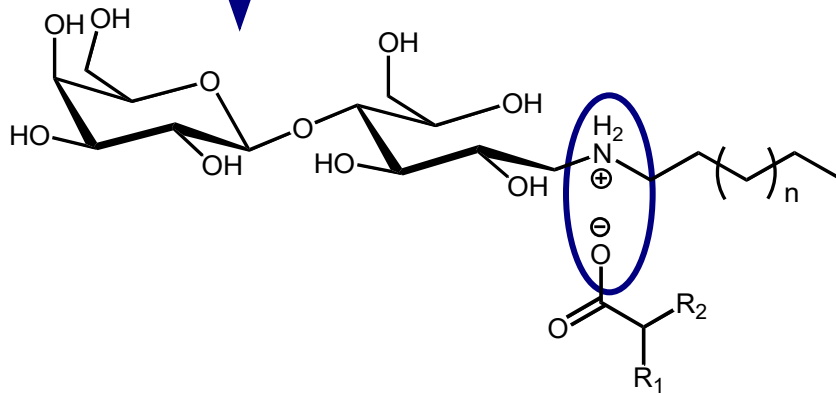
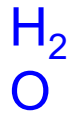


- carboxylic group
- different hydrophoby and steric hindrance

↳ Various strategies of skin delivery generally not efficient

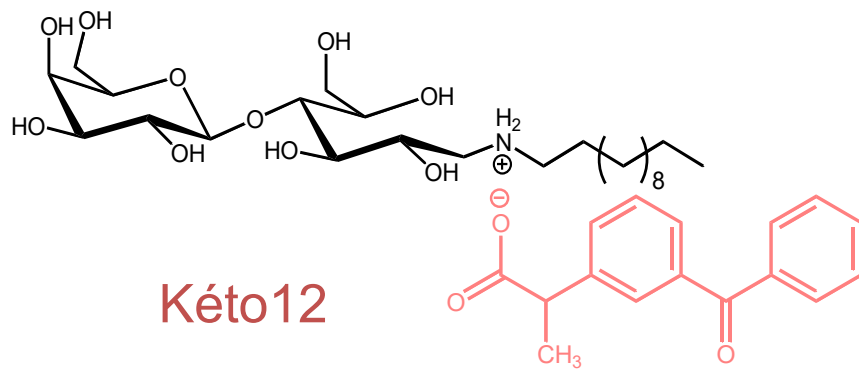
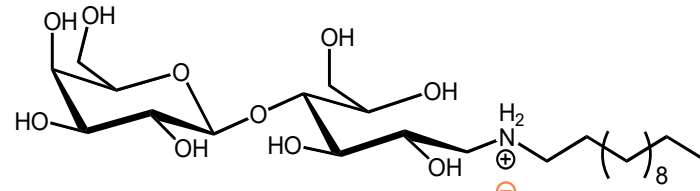
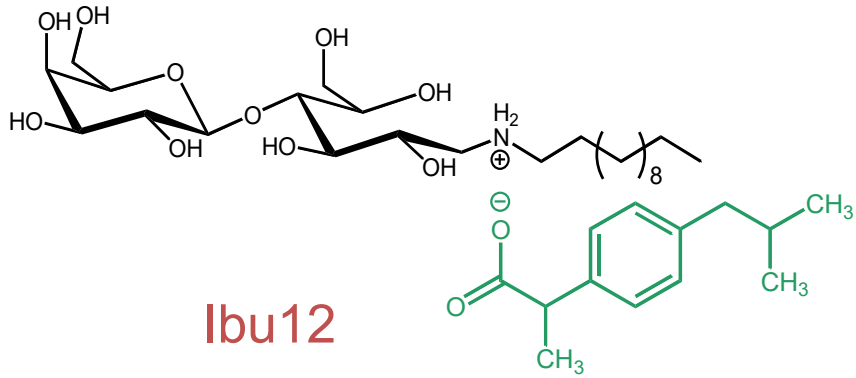


+ NSAID

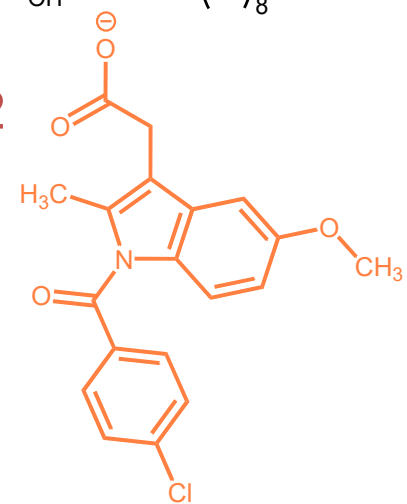


acido-basic reaction
Equimolarity of
Lhyd + active compound

no residual salt

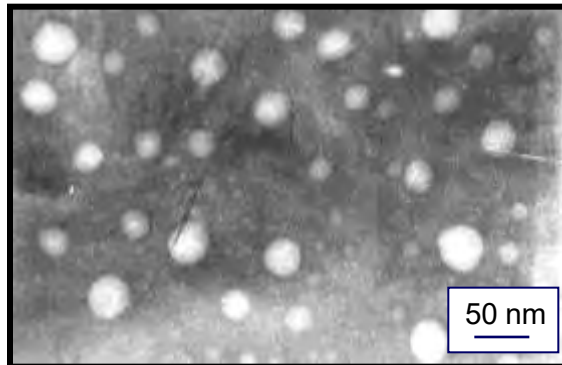


Indo12

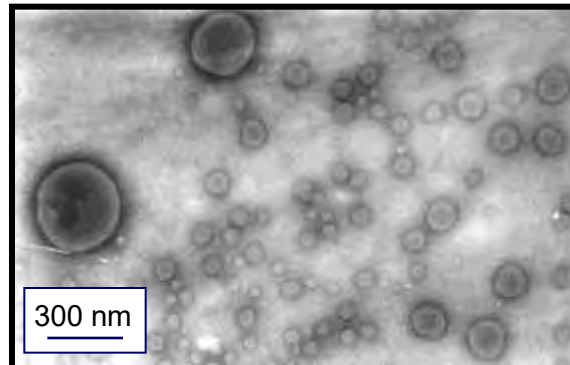


- ✓ Dynamic Light-Scattering (DLS)
- ✓ Transmission Electronic Microscopy (TEM)

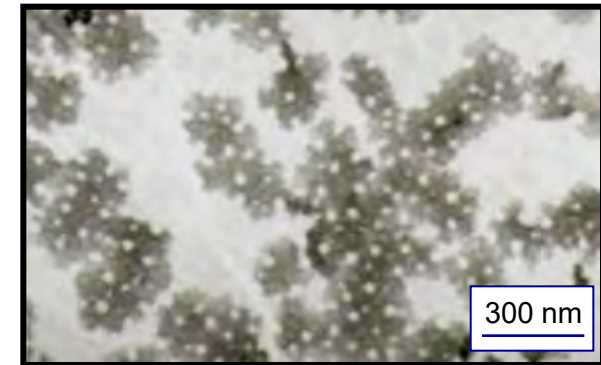
Vesicles formation



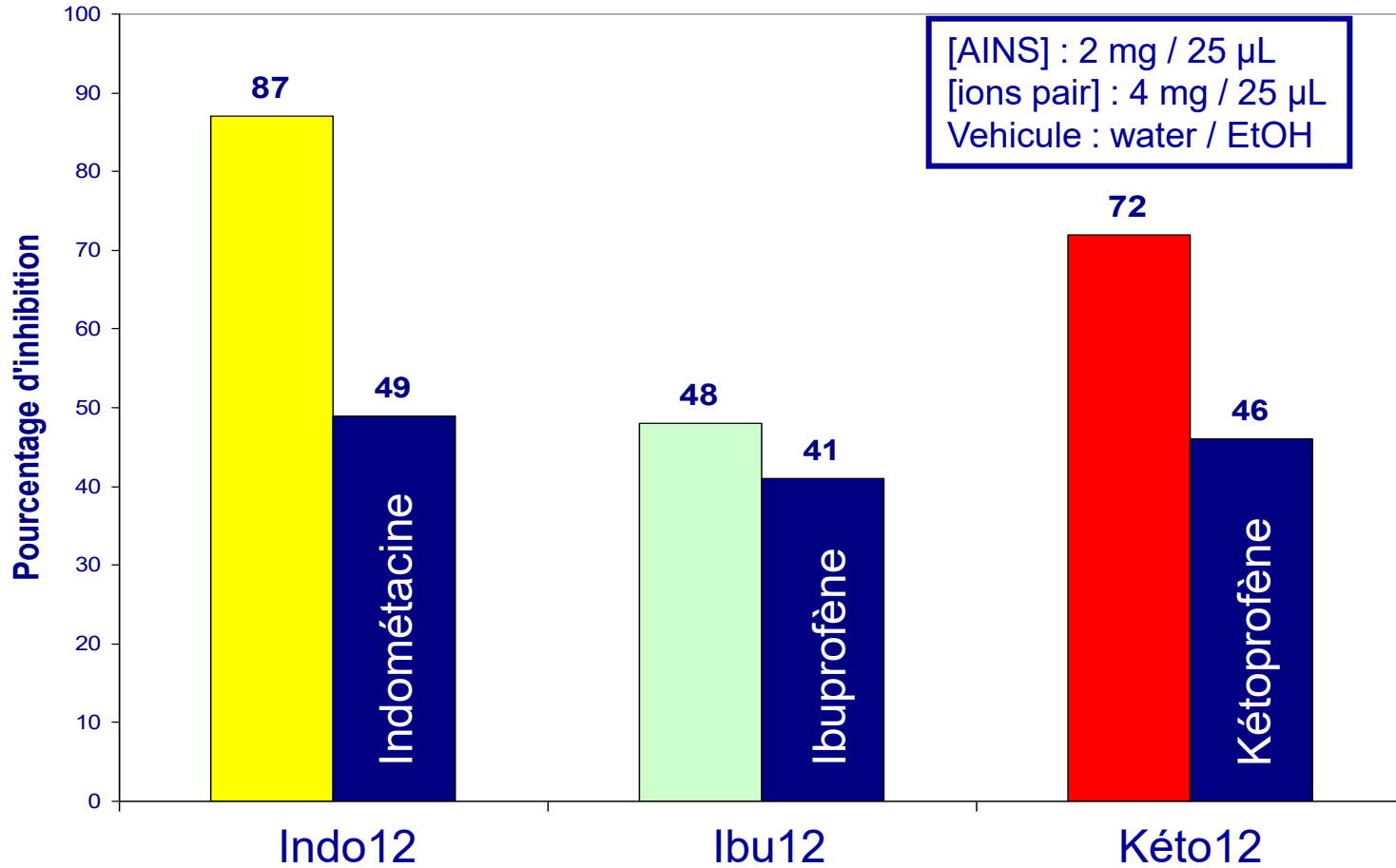
Ibu12 $7 \cdot 10^{-3}$ M (TEM)



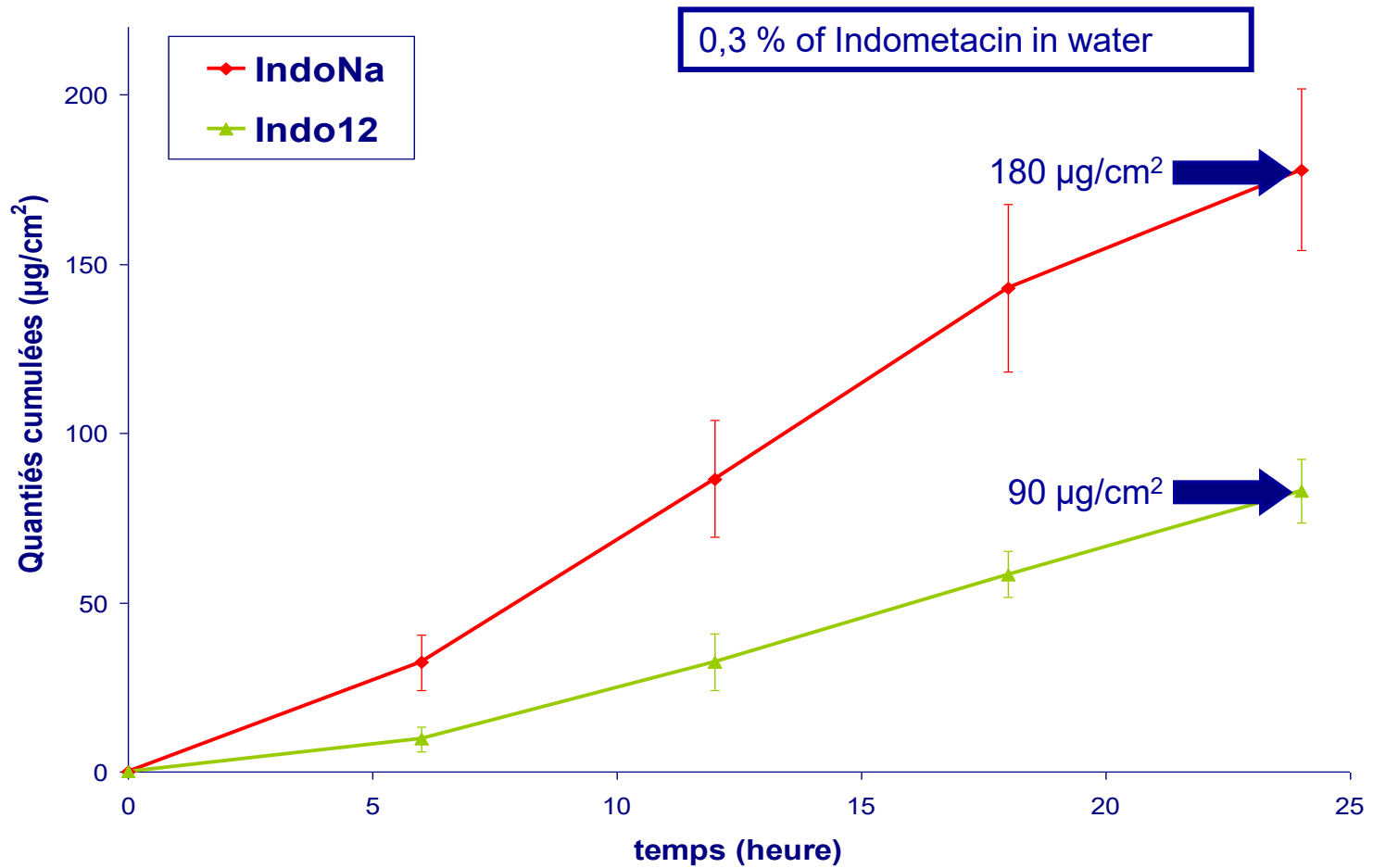
Kéto12 $7 \cdot 10^{-3}$ M (TEM)

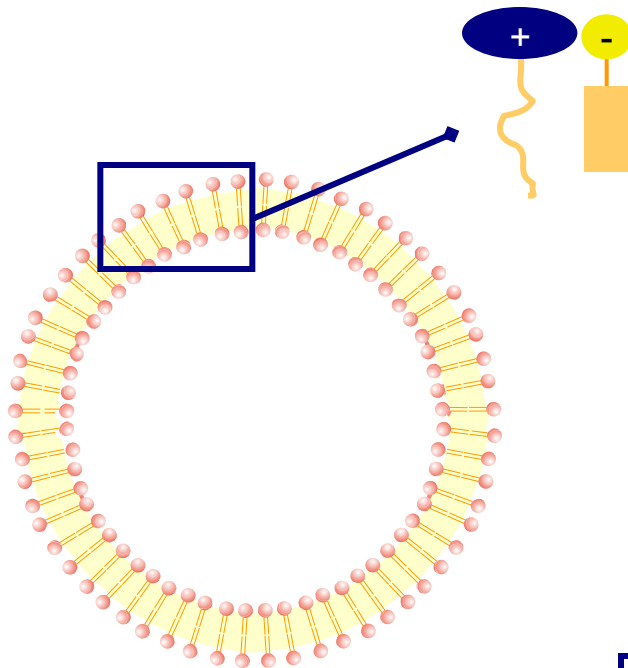


Indo12 $5,9 \cdot 10^{-3}$ M (TEM)



✓ better with the bioactive formulation





NSAID in interaction with the surfactant in an ion pair



Sel-association in the bilayer membrane



Slow releasing of the ion pair trough the skin

Acknowledgements

*Muriel Blanzat (CR CNRS)
Emile Perez (CR CNRS)
Sophie Franceschi (MC, UPS)*

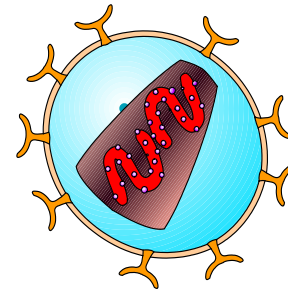


Pierre Fabre
Dermo-Cosmétique

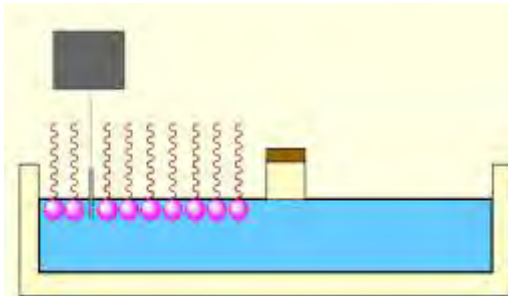
*Maura Belloni (Post-Doc)
Denis Vivares (Post-Doc)
Ariane Boudier (Post-Doc)
Elodie Soussan (PhD)
Sabrina Consola (PhD)
Cristina Bololoi (PhD)
Cécile Bize (PhD)
Pauline Castagnos (PhD)*

*Pascal Bordat
Jean-Pierre Corbet
(Dr R et D, P.Fabre)*

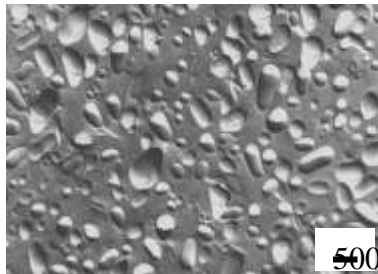
CNRS, MENRT, ANR, DFG, UE,



*Sylvie Schmidt
Anne-Marie Aubertin
(Inserm, Strasbourg)*



*Alice Brun (Post-Doc)
Gerald Brezesinski
Helmut Moehwald
(MPI, Golm)*



500
nm

*A.Gulik
(CNRS, Gif/Yvette)
R.Oda
(CNRS, IECB)*