



HAL
open science

Formulation d'organogels supramoléculaires et applications biomédicales

Eline Piquard

► **To cite this version:**

Eline Piquard. Formulation d'organogels supramoléculaires et applications biomédicales. Sciences pharmaceutiques. 2021. hal-04517150

HAL Id: hal-04517150

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-04517150v1>

Submitted on 22 Mar 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



UNIVERSITÉ
DE LORRAINE



FACULTÉ
DE PHARMACIE

**UNIVERSITE DE LORRAINE
2021**

FACULTE DE PHARMACIE

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement

le 21 octobre 2021, sur un sujet dédié à :

**Formulation d'organogels supramoléculaires
et applications biomédicales**

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Eline PIQUARD

née le 16/08/1993

Membres du Jury

Président : Madame Ariane BOUDIER, Pharmacien (Professeur des Universités)

Juges : Monsieur Guillaume PICKAERT, Directeur (Maître de Conférences)

Monsieur Michel BOISBRUN, Co-directeur, Pharmacien (Maître de Conférences)

Madame Christine GERARDIN (Professeur des Universités)

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2020-2021**

DOYEN

Raphaël DUVAL

Vice-Doyen

Julien PERRIN

Directrice des études

Marie SOCHA

Conseil de la Pédagogie

Présidente, Brigitte LEININGER-MULLER

Vice-Présidente, Alexandrine LAMBERT

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Présidente, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Igor CLAROT

Vice-Président, Raphaël DUVAL

Commission de la Recherche

Présidente, Caroline GAUCHER

Chargés de Mission

Aline BONTEMPS

Alexandrine LAMBERT

Virginie PICHON

Marie-Paule SAUDER

Arnaud PALLOTTA

Responsabilités

Caroline PERRIN-SARRADO

Julien GRAVOULET

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Béatrice DEMORE

Marie SOCHA

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Xavier BELLANGER

Igor CLAROT

Luc FERRARI

François DUPUIS

Mihayl VARBANOV

Communication

Innovation pédagogique

Référente ADE

Référente dotation sur projet (DSP)

Référent vie associative

Filière Officine

Filière Industrie

Filière Hôpital

Pharma Plus ENSIC

Pharma Plus ENSAIA

Pharma Plus ENSGSI

Cellule de Formation Continue et Individuelle

Commission d'agrément des maîtres de stage

ERASMUS

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Francine PAULUS

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Pierre LEROY

Philippe MAINCENT

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Claude BLOCK

Pierre DIXNEUF

Chantal FINANCE

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Pierre LABRUDE

Vincent LOPPINET

Alain NICOLAS

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

François BONNEAUX

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Dominique DECOLIN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Blandine MOREAU

Dominique NOTTER

Francine PAULUS

Christine PERDICAKIS

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Gabriel TROCKLE

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

Colette ZINUTTI

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE

Annie PAVIS

ENSEIGNANTS	<i>Section CNU*</i>	<i>Discipline d'enseignement</i>
PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS		
Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	<i>Thérapie cellulaire</i>
Béatrice DEMORE	81	<i>Pharmacie clinique</i>
Jean-Louis MERLIN	82	<i>Biologie cellulaire</i>
Jean-Michel SIMON	81	<i>Economie de la santé, Législation pharmaceutique</i>
Nathalie THILLY	81	<i>Santé publique et Epidémiologie</i>
PROFESSEURS DES UNIVERSITES		
Ariane BOUDIER	85	<i>Chimie Physique</i>
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	<i>Pharmacologie</i>
Igor CLAROT	85	<i>Chimie analytique</i>
Joël DUCOURNEAU	85	<i>Biophysique, Acoustique, Audioprothèse</i>
Raphaël DUVAL	87	<i>Microbiologie clinique</i>
Béatrice FAIVRE	87	<i>Hématologie, Biologie cellulaire</i>
Luc FERRARI	86	<i>Toxicologie</i>
Pascale FRIANT-MICHEL	85	<i>Mathématiques, Physique</i>
Christophe GANTZER	87	<i>Microbiologie</i>
Frédéric JORAND	87	<i>Eau, Santé, Environnement</i>
Isabelle LARTAUD	86	<i>Pharmacologie</i>
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	<i>Pharmacognosie</i>
Brigitte LEININGER-MULLER	87	<i>Biochimie</i>
Patrick MENU	86	<i>Physiologie</i>
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Bertrand RIHN	87	<i>Biochimie, Biologie moléculaire</i>
MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS		
Alexandre HARLE ^H	82	<i>Biologie cellulaire oncologique</i>
Julien PERRIN	82	<i>Hématologie biologique</i>
Loïc REPPÉL	82	<i>Biothérapie</i>
Marie SOCHA	81	<i>Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique</i>
MAITRES DE CONFÉRENCES		
Xavier BELLANGER ^H	87	<i>Parasitologie, Mycologie médicale</i>
Emmanuelle BENOIT ^H	86	<i>Communication et Santé</i>
Isabelle BERTRAND ^H	87	<i>Microbiologie</i>
Michel BOISBRUN ^H	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Cédric BOURA ^H	86	<i>Physiologie</i>
Sandrine CAPIZZI	87	<i>Parasitologie</i>
Antoine CAROF	85	<i>Informatique</i>
Frédérique CHANGEY	87	<i>Microbiologie</i>
Sébastien DADE	85	<i>Bio-informatique</i>
Natacha DREUMONT ^H	87	<i>Biochimie générale, Biochimie clinique</i>
Florence DUMARCAY ^H	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François DUPUIS ^H	86	<i>Pharmacologie</i>
Reine EL OMAR	86	<i>Physiologie</i>
Adil FAIZ	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>
Anthony GANDIN	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Caroline GAUCHER ^H	86	<i>Chimie physique, Pharmacologie</i>
Stéphane GIBAUD ^H	86	<i>Pharmacie clinique</i>
Thierry HUMBERT	86	<i>Chimie organique</i>
Olivier JOUBERT ^H	86	<i>Toxicologie, Sécurité sanitaire</i>

ENSEIGNANTS (suite)	Section CNU*	Discipline d'enseignement
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Julie LEONHARD ^H	86/01	Droit en Santé
Christophe MERLIN ^H	87	Microbiologie environnementale
Maxime MOURER ^H	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Arnaud PALLOTTA	85	Bioanalyse du médicament
Marianne PARENT	85	Pharmacie galénique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Sophie PINEL ^H	85	Informatique en Santé (e-santé)
Anne SAPIN-MINET ^H	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Guillaume SAUTREY	85	Chimie analytique
Rosella SPINA	86	Pharmacognosie
Sabrina TOUCHET	86	Pharmacochimie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER ^H	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT ^H	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIUO ^H	87	Biochimie et Biologie moléculaire
PROFESSEUR ASSOCIE		
Julien GRAVOULET	86	Pharmacie clinique
PROFESSEUR AGREGE		
Christophe COCHAUD	11	Anglais

^H Maître de conférences titulaire HDR

* Disciplines du Conseil National des Universités :

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens

De coopérer avec les autres professionnels de santé

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS
EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS
DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A
LEUR AUTEUR ».

Remerciements

A mon président de jury,

Mme Ariane Boudier, professeur des universités, qui me fait l'honneur de présider ce jury.
Merci de m'avoir orientée au début de ce travail.

A mon directeur de thèse,

M. Guillaume Pickaert, maître de conférences, qui a accepté de diriger cette thèse. Merci de m'avoir accueillie dans votre laboratoire, me permettant ainsi d'apporter une partie pratique à ce travail.

A mon co-directeur de thèse,

M. Michel Boisbrun, maître de conférences, merci pour votre disponibilité, votre écoute et votre implication tout au long de la rédaction de cette thèse. Vous m'avez fait découvrir et apprécier la chimie de synthèse et avez été présent tout au long de mes études, votre soutien a été une aide précieuse.

A mon jury,

Mme Christine Gérardin, professeur des universités, qui me fait l'honneur de juger cette thèse.

A mes amis, merci à toutes les personnes qui ont croisées mon chemin et m'ont encouragée de près ou de loin à poursuivre mes projets.

Aux PP, merci pour tous les moments partagés.

A Louis et Marc, je n'aurai jamais réussi à traverser l'aventure ENSIC sans vous.

A mes Fantastiques, Chloé, Julie, Magali, Valentine, votre amitié m'est précieuse. Merci pour votre présence et votre écoute dans toutes les situations. Hâte de voir où vont nous mener nos prochaines aventures !

A ma famille, mon papy, ma mamie, mon beau-père, ma maman et mon petit frère, ce noyau solide qui m'a permis d'avancer. Merci pour votre présence constante, dans les bons et les mauvais moments.

A ma mamie et à ma maman, mes modèles, votre soutien et votre fierté sont ma force. Merci de m'avoir fait devenir celle que je suis.

Table des matières

LISTE DES ABRÉVIATIONS	III
LISTE DES FIGURES	V
LISTE DES TABLEAUX	VII
INTRODUCTION	1
PARTIE 1 : GÉNÉRALITÉS SUR LES GELS	5
I. DÉFINITION ET CLASSIFICATION DES GELS.....	5
I.1. <i>Définition des gels</i>	5
I.1.1. État de l'art.....	5
I.1.2. Gels à l'état naturel	6
I.2. <i>Caractéristiques des gels</i>	7
I.2.1. Stabilité.....	7
I.2.2. Gonflement et synérèse	9
I.2.3. Vieillessement.....	9
I.3. <i>Classification des gels</i>	10
I.3.1. En fonction de la nature du solvant.....	10
I.3.2. En fonction du réseau solide	16
I.3.3. En fonction de la nature de l'interaction.....	17
II. ORGANOGELS SUPRAMOLÉCULAIRES.....	21
II.1. <i>Aspect macroscopique</i>	21
II.2. <i>Aspect moléculaire</i>	23
II.2.1. Molécules géliantes à base d'acides aminés	25
III. CONCLUSION.....	27
PARTIE 2 : FORMULATION ET CARACTÉRISATION DES ORGANOGELS	29
I. FORMULATION.....	35
I.1. <i>Considérations pour la formulation de gels pharmaceutiques</i>	35
I.2. <i>Formulation au sein du laboratoire</i>	36
I.2.1. Étude photographique.....	38
II. CARACTÉRISATION DES ORGANOGELS.....	57
II.1. <i>Observations macroscopiques</i>	57
II.2. <i>Microscopie à force atomique</i>	57
II.3. <i>Spectroscopie moléculaire</i>	58
II.4. <i>Rhéologie</i>	60
III. CONCLUSION.....	66
PARTIE 3 : APPLICATIONS BIOMÉDICALES DES ORGANOGELS.....	67
I. ASPECTS GÉNÉRAUX	67
II. ORGANOGELS À USAGE <i>PER OS</i>	68
III. ORGANOGELS À USAGE PARENTÉRAL	71
IV. ORGANOGELS À USAGE TOPIQUE.....	73
V. ORGANOGELS ET INGÉNIERIE.....	76
VI. BREVETS	77
VII. ESSAIS CLINIQUES.....	80
VIII. CONCLUSION.....	82
CONCLUSION	83
BIBLIOGRAPHIE.....	85
ANNEXES	91
I. ANNEXE 1 : PHOTOGRAPHIES DE L'ÉTUDE DE VIEILLESSEMENT.....	91
I.1. <i>Série dans le nonane</i>	91
I.2. <i>Série dans le décane</i>	93
I.3. <i>Série dans le undécane</i>	95
I.4. <i>Série dans le dodécane</i>	97

Liste des abréviations

12-HSA : Acide 12-hydroxystéarique

AFM : *Atomic Force Microscope*

ATR : *Attenuated Total Reflection*

CGC : *Critical Gelation Concentration*

CO₂ : Dioxyde de carbone

ENSIC : École Nationale Supérieure des Industries Chimiques

FDA : *Food and Drug Administration*

GnRH : *Gonadotropin- Releasing Hormone*

IR : Infra-Rouge

LCPM : Laboratoire de Chimie Physique Macromoléculaire

LMOGs : *Low Molecular Mass Organic Gelators*

RMN : Résonance Magnétique Nucléaire

T_g : température de gélification

UMR : Unité Mixte de Recherche

Liste des figures

Figure 1 : Production pharmaceutique en France (2).....	1
Figure 2 : Nombre de références indexées en fonction des années de publication dans la base de données Web of Science	2
Figure 3 : Appareil de mesure de la température de fusion d'un gel	8
Figure 4 : Classification des gels	10
Figure 5 : Molécule de polyglycol monométhacrylate.....	11
Figure 6 : Classification des hydrogels	12
Figure 7 : Processus de formation d'un aérogel	14
Figure 8 : Diagramme d'un corps pur (41).....	15
Figure 9 : Schéma du process de formation d'un cryogel	15
Figure 10 : Différents types de gélification.....	17
Figure 11: Gels chimique (gauche) et physique (droite)	18
Figure 12 : Classification des organogels	21
Figure 13 : A) Organogels à matrice solide (gauche) versus B) matrice fluide (droite)	22
Figure 14 : Squelette de base des molécules étudiées.....	29
Figure 15 : Molécule avec un acide aminé phénylalanine.....	39
Figure 16 : Gels de la série C ₁₁ -Phe-NH ₂ – Solvants alcanes linéaires	41
Figure 17 : Gels de la série C ₁₁ -Phe-NH ₂ – Solvants aromatiques	41
Figure 18 : Gels de la série C ₁₁ -Phe-Py ₃ – Solvants aromatiques	42
Figure 19 : Gels de la série C ₁₁ -Phe-Py ₄ – Solvants aromatiques	42
Figure 20 : Molécule avec un acide aminé leucine.....	42
Figure 21 : Gels de la série C ₁₁ -Leu-NH ₂ – Solvants alcanes linéaires	44
Figure 22 : Gels de la série C ₁₁ -Leu-NH ₂ – Solvants aromatiques	44
Figure 23 : Gels de la série C ₁₁ -Leu-Py ₂ – Solvants alcanes linéaires	44
Figure 24 : Gels de la série C ₁₁ -Leu-Py ₄ – Solvants alcanes linéaires	45
Figure 25 : Molécule avec un acide aminé lysine	45
Figure 26 : Gels de la série C ₁₁ -Lys-NH ₂ – Solvants alcanes linéaires.....	46
Figure 27 : Imagerie AFM du gel C ₁₁ -Leu-NH ₂ / Nonane	57
Figure 28 : Différence entre la technique IR par transmission et ATR.....	59
Figure 29 : C ₁₁ -Leu-NH ₂ , gels à 20 mM dans 7 alcanes linéaires et 1 ramifié.....	59
Figure 30 : Rhéogramme théorique caractéristique des gels	60
Figure 31 : Évolution de la viscosité des fluides en fonction de la contrainte appliquée	61
Figure 32 : Évolution des contraintes de cisaillement des fluides en fonction du taux de cisaillement appliqué	62
Figure 33 : Comportement d'un fluide thixotrope	62
Figure 34 : Rhéomètre avec géométrie à ailettes.....	63
Figure 35 : Rhéogramme obtenu avec un balayage en temps	64
Figure 36 : Rhéogramme obtenu avec un balayage en fréquence angulaire	64
Figure 37 : Rhéogramme obtenu avec un balayage en contrainte	65
Figure 38 : Rhéogramme obtenu avec un balayage en température	65
Figure 39 : Évolution de la concentration en ciclosporine dans le sang	69
Figure 40 : Acide 12-hydroxystéarique (12-HSA)	70

Figure 41 : Molécule d'ibuprofène	70
Figure 42 : Profil de libération de l'ibuprofène des organogels	70
Figure 43 : Molécule de leuprolide	72
Figure 44 : Molécules de lévonorgestrel (à gauche) et d'éthinyl estradiol (à droite)	72
Figure 45 : Molécule de lécithine	73
Figure 46 : Exemple de molécules de Span(R) 20 (gauche) et de Tween® 20 (droite)	74
Figure 47 : Molécule de Miglyol® 812	74
Figure 48 : Molécule de piroxicam	75
Figure 49 : Molécule de 2-ethylhexyl- <i>p</i> -diméthylaminobenzoate	75
Figure 50 : Acide polylactique (gauche), lactate d'éthyle (droite)	76
Figure 51 : Nombre de brevets en fonction de leur date de publication dans la base de données Espacenet.....	78
Figure 52 : Série nonane - 1 heure	91
Figure 53 : Série nonane - 2 heures	91
Figure 54 : Série nonane - 3 heures	91
Figure 55 : Série nonane - 6 heures	92
Figure 56 : Série nonane - 24 heures	92
Figure 57 : Série nonane - 30 heures	92
Figure 58 : Série nonane - 50 heures	92
Figure 59 : Série décane - 1 heure	93
Figure 60 : Série décane - 2 heures	93
Figure 61 : Série décane - 3 heures	93
Figure 62 : Série décane - 18 heures	94
Figure 63 : Série décane - 25 heures	94
Figure 64 : Série décane - 43 heures	94
Figure 65 : Série décane - 66 heures	94
Figure 66 : Série undécane - 1 heure	95
Figure 67 : Série undécane - 2 heures	95
Figure 68 : Série undécane - 3 heures	95
Figure 69 : Série undécane - 6 heures	96
Figure 70 : Série undécane - 24 heures	96
Figure 71 : Série undécane - 30 heures	96
Figure 72 : Série undécane - 50 heures	96
Figure 73 : Série dodécane - 1 heure	97
Figure 74 : Série dodécane - 2 heures	97
Figure 75 : Série dodécane - 3 heures	97
Figure 76 : Série dodécane - 6 heures	98
Figure 77 : Série dodécane - 24 heures	98
Figure 78 : Série dodécane - 29 heures	98
Figure 79 : Série dodécane - 50 heures	98

Liste des tableaux

Tableau I : Classification des gélifiants organiques.....	23
Tableau II : Exemples de molécules gélifiantes à base d'acides aminés	26
Tableau III : Exemples de médicaments administrés sous forme d'organogels	27
Tableau IV : Acides aminés et leurs caractéristiques.....	29
Tableau V : Squelette de base et radicaux R et X.....	32
Tableau VI : Molécules gélifiantes étudiées	33
Tableau VII : Hydrocarbures linéaires utilisés dans la formulation des gels.....	37
Tableau VIII : Solvants aromatiques utilisés dans la formulation des gels	37
Tableau IX : Résultats pour les molécules avec un acide aminé phénylalanine	40
Tableau X : Résultats pour les molécules avec un acide aminé leucine	43
Tableau XI : Résultats pour la molécule avec un acide aminé lysine	46
Tableau XII : Résultats pour les molécules avec un NH ₂ terminal (sans cycle pyridine)	49
Tableau XIII : Série dans le nonane.....	52
Tableau XIV : Série dans le décane	53
Tableau XV : Série dans le undécane	54
Tableau XVI : Série dans le dodécane	55
Tableau XVII : Avantages et inconvénients des organogels.....	68
Tableau XVIII : Essais cliniques en rapport avec les organogels	81

Introduction

Le marché mondial du médicament a atteint 1106 milliards de dollars de chiffre d'affaires en 2019 (soit environ 977 milliards d'euros), avec une croissance de 5% par rapport à 2018 (1), ce qui fait de l'industrie du médicament un acteur économique majeur. Les sites pharmaceutiques se répartissent sur le territoire français entre les sites exploitants, les sites de distribution et les sites de production. Les sites de production sont principalement orientés vers la fabrication de formes sèches, qui est un marché actuellement saturé et dont les perspectives de croissance sont limitées (Figure 1).

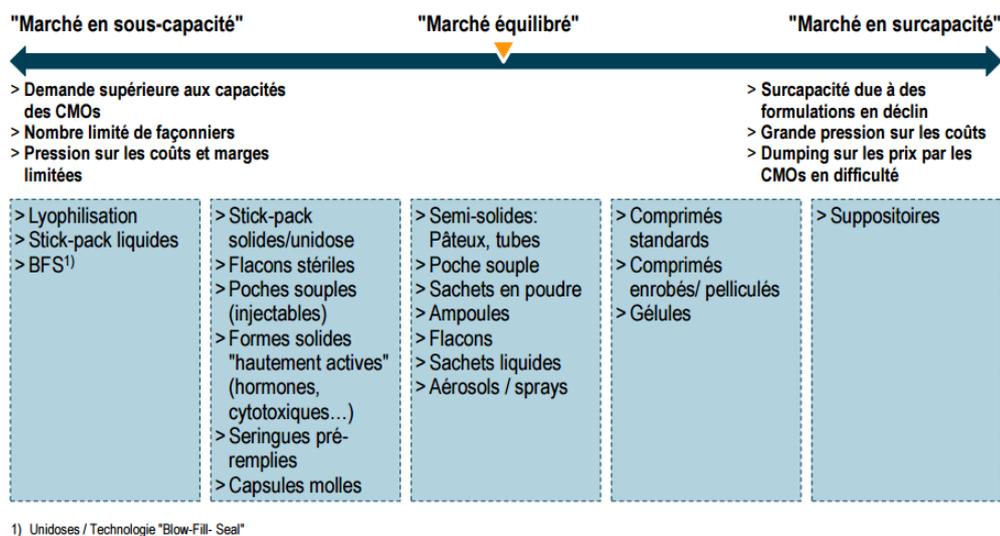


Figure 1 : Production pharmaceutique en France (2)

Répartition de la production des différentes formes pharmaceutiques en France, en fonction du marché. État des lieux effectué en 2012, pas de nouvelle étude sur ce thème à ce jour.

Le marché de l'industrie pharmaceutique évolue d'une manière assez rapide et confronte les industriels à de nouveaux défis technologiques et aux développements de nouveaux produits. Prenons l'exemple des excipients. Leur usage passe de plus en plus d'une fonction auxiliaire traditionnelle dans les formulations (assurer un poids, un volume, la fluidité ou la consistance du produit) à une fonction d'amélioration des performances des médicaments en termes de stabilité, de libération et de biodisponibilité.

Les gels polymères sont connus depuis des siècles et sont notamment utilisés en pharmacie, médecine et en agroalimentaire. Ils prennent une place importante dans notre vie quotidienne, et ce sous différentes formes telles que les produits cosmétiques (savons, shampoings, dentifrices, ...) ou encore les lentilles de contact, les stylos, ... qui sont dérivés de composés polymériques (3). Les gels, et plus particulièrement les hydrogels, sont des constituants des systèmes biologiques, notamment l'humeur vitrée de l'œil (4).

Parmi les gels, on retrouve notamment les organogels, thématique de recherche assez récente au vu de l'évolution du nombre de publications (Figure 2), qui commence progressivement à s'étendre au domaine pharmaceutique.

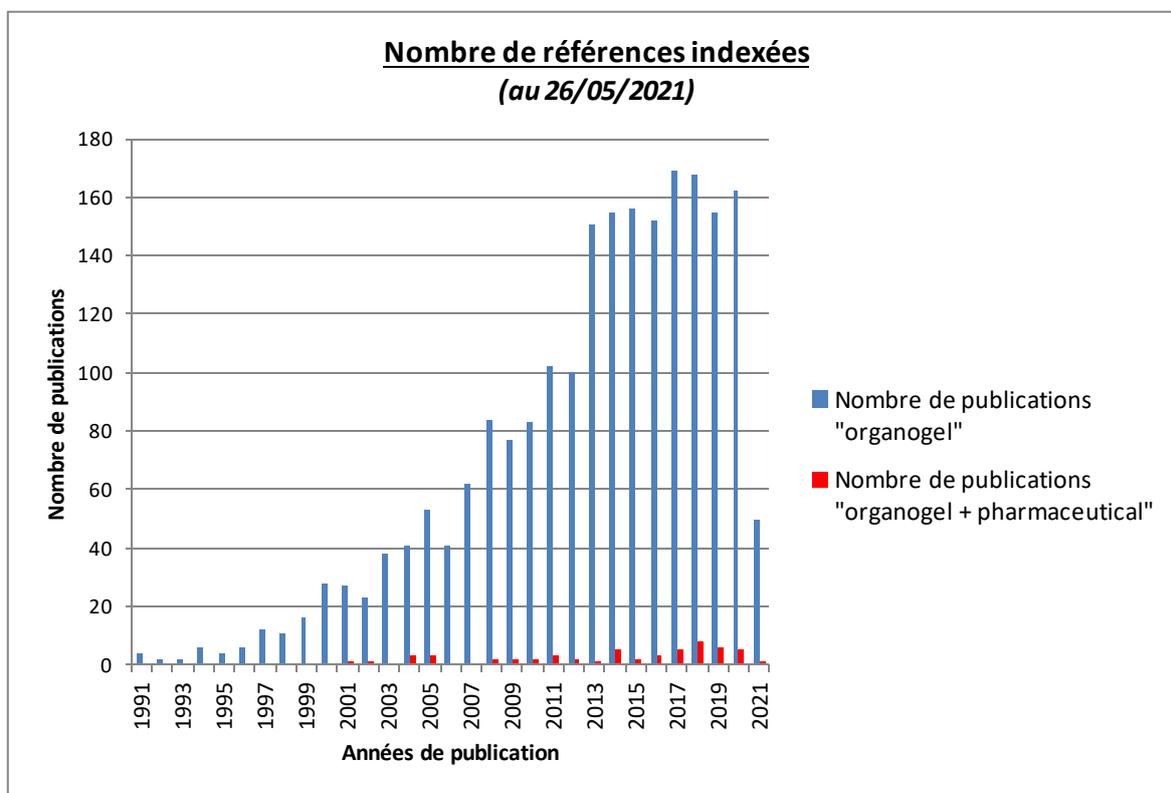


Figure 2 : Nombre de références indexées en fonction des années de publication dans la base de données Web of Science

En bleu le nombre de publications obtenu pour le mot-clé « *organogel* » et en rouge les résultats pour les mots-clés « *organogel + pharmaceutical* ». Les organogels sont encore très peu envisagés dans le domaine pharmaceutique à l'heure actuelle

Dans le cadre de ma double formation Pharmacien-Ingénieur des procédés, j'ai eu l'opportunité d'effectuer un Projet de Recherche et Développement au sein du Laboratoire de Chimie Physique Macromoléculaire (LCPM UMR 7375), de l'École Nationale Supérieure des Industries Chimiques (ENSIC) à Nancy. La thématique de recherche du laboratoire est dirigée vers la conception, la synthèse et la caractérisation de molécules ou macromolécules ayant des propriétés fonctionnelles et d'auto-organisation permettant leur exploitation dans le domaine de la santé, des matériaux de spécialité et les procédés (5). Les activités de recherche englobent les domaines suivants :

- La synthèse d'acides aminés, de peptides et de pseudo-peptides,
- La mise en évidence et l'étude d'interactions faibles par des méthodes spectroscopiques,
- La synthèse macromoléculaire,

- L'étude des suspensions colloïdales et de l'auto-organisation des polymères en solution (5).

Ce travail de thèse va donc traiter de la synthèse et de la formulation d'organogels supramoléculaires ainsi que leurs applications biomédicales en trois parties distinctes. La première partie s'intéressera à l'état de l'art et aux généralités sur les gels. Les origines du terme « gel » impliquent l'idée d'un liquide piégé dans un matériau solide ou semi-solide, qui ne s'écoule pas mais qui conserve les caractéristiques élastiques du composé liquide (6). La deuxième partie concernera les synthèses et la formulation des organogels, notamment ceux développés au sein du LCPM et auxquelles j'ai participé. Les molécules composant la partie solide du gel sont des acides aminés à longue chaîne hydrocarbonée, dont la structure sera développée par la suite, qui vont se connecter entre eux *via* des interactions faibles. Dans la troisième et dernière partie seront présentées les applications biomédicales des organogels, sujet très développé en ce qui concerne les hydrogels, mais assez novateur pour les organogels.

Partie 1 : Généralités sur les gels

Cette première partie va regrouper les données de la littérature concernant les gels, avant de définir les limites du sujet.

I. Définition et classification des gels

De nombreuses définitions et classifications des gels sont proposées dans la littérature en fonction du point de vue adopté par l'auteur. Une définition commune des gels sera exposée, suivi des caractéristiques principales des gels avant de mettre en place la classification adoptée dans ce mémoire.

I.1. Définition des gels

I.1.1. État de l'art

Un gel est reconnu comme étant un système colloïdal, c'est-à-dire qu'il est constitué de particules inférieures à un micromètre, dispersées dans un fluide ; c'est un état de la matière situé entre l'état liquide et l'état solide.

Établissons maintenant un historique des définitions rencontrées dans la littérature. Dans les années 1920, Dorothy Jordan Lloyd fut la première scientifique à identifier cet état de gel comme étant un « état colloïde, celui qui est plus facile de reconnaître que de définir » (7). Elle ajoute également que tous les gels doivent être formés d'au moins deux constituants : un liquide et un solide ayant le rôle de substance gélifiante. Le système ainsi formé doit avoir les propriétés mécaniques d'un solide, c'est-à-dire qu'il peut maintenir sa forme sous l'effet de son propre poids et sous l'effet d'un stress mécanique (7).

En 1949, Bungenberg de Jong définit un gel comme « un système de caractère solide dans lequel des particules colloïdales constituent, d'une façon ou d'une autre, une structure cohérente » (8).

À sa suite, P.H. Hermans présente trois caractéristiques essentielles pour définir un gel, dont certaines ont déjà été mentionnées : « a) ce sont des systèmes colloïdaux cohérents d'au moins deux composants ; b) ils présentent les propriétés mécaniques d'un solide ; c) le composant dispersé et l'agent dispersant s'étendent tous les deux de manière continue dans l'ensemble du système » (9).

En 1974, Flory précise qu'un gel « a) a une structure dont les dimensions macroscopiques sont permanentes pendant la durée d'une expérience ; b) est semblable au solide dans son comportement rhéologique, malgré sa composition majoritairement liquide » (10).

Les gels ont également été décrits comme le résultat d'une « cristallisation qui a échoué » (11) : la séparation macroscopique en phases cristalline et liquide est impossible dans ce type de système en raison de la balance entre les forces d'agrégation du gélifiant et les interactions solvant-agrégats (12). Les liaisons qui assurent la cohésion mécanique du gel lui donnent un caractère rigide, non déformable (13).

Du côté réglementaire, la Pharmacopée européenne (9^{ème} édition) définit le gel comme « un liquide gélifié à l'aide d'agents gélifiants appropriés » (14), avant de préciser la constitution des gels lipophiles et des gels hydrophiles. Les excipients employés pour la formulation des gels lipophiles sont principalement de la paraffine liquide avec du polyéthylène ou bien des huiles grasses gélifiées par de la silice colloïdale ou par des savons d'aluminium ou de zinc. Pour la formulation des gels hydrophiles, les excipients le plus utilisés sont l'eau, le glycérol ou le polyéthylène glycol, gélifiés par des poloxamères, de l'amidon, des dérivés de la cellulose (14), ...

À l'heure actuelle, il est généralement admis qu'un gel est un matériau semi-solide constitué d'une faible concentration (inférieure à 15%) de molécules gélifiantes. En présence du solvant approprié, les molécules gélifiantes, par le biais d'interactions physiques ou chimiques, forment ainsi un vaste réseau de mailles qui possède une tension de surface empêchant la sortie du solvant (12). Dans le cas des gels chimiques, la formation de ce réseau est appelée « réticulation » : il s'agit de la « transformation partielle ou totale d'un réseau chimique linéaire en un réseau tridimensionnel plus rigide, au cours d'une réaction de polymérisation » (Rama 1973). Dans le cas des gels supramoléculaires, l'auto-assemblage moléculaire est un processus omniprésent dans la nature et joue un rôle essentiel dans l'émergence, le maintien et le développement de la vie (15–18).

1.1.2. Gels à l'état naturel

Les gélifiants de sources naturelles peuvent être extraits du monde animal, c'est le cas pour la gélatine et l'agar-agar (3), entre autres. Ils peuvent également être extraits des plantes (cellulose, pectine, gomme xanthane, ...) ou encore provenir de différentes sources naturelles telle que la chitine qui peut être obtenue à partir d'exosquelettes de crustacés, de champignons et d'insectes (19). La plupart de ces gels sont donc formés à partir de macromolécules et forment des gels grâce à l'établissement d'interactions faibles telles que les liaisons hydrogène (3).

Les gels font partie intégrante du vivant, les collagènes en sont un très bon exemple. Les collagènes sont une famille de glycoprotéines présentes dans la matrice extracellulaire

des tissus conjonctifs et comporte 28 types différents représentant environ un tiers du total des protéines du corps humain (20). Les collagènes sont répartis en trois grandes catégories, les collagènes :

- Formant des fibres (peau, tendons, ligaments, os, vaisseaux, cartilage),
- Associés aux fibres (présents à leur surface),
- Formant des réseaux (membranes basales).

Tous ces collagènes ont un rôle structural, donnant les propriétés mécaniques aux tissus, ils permettent également les interactions avec des récepteurs spécifiques (20). Une hydrolyse partielle de ce collagène, permettant la dissociation des trois brins de tropocollagène, aboutit à la formation d'une substance connue sous le nom de gélatine. Le comportement du gel obtenu va dépendre du poids moléculaire de l'hydrolysate de collagène (21).

La gelée de Wharton est un autre exemple de gel produit par le corps humain. La gelée de Wharton est un tissu conjonctif qui remplit le cordon ombilical autour des vaisseaux sanguins et lui confère son élasticité et sa résistance (22).

I.2. Caractéristiques des gels

Les gels présentent des caractéristiques particulières qui leurs sont propres. L'état de gel est dépendant du couple gélifiant-solvant : une même molécule gélifiante aura un comportement tout à fait différent avec des solvants pourtant issus de la même famille (par exemple, alcanes à chaîne linéaire plus ou moins longue). Certains gels ont un aspect macroscopique complètement limpide tandis que d'autres sont troubles voire opaques ; ce phénomène peut s'expliquer par le fait que les molécules forment des agrégats qui dispersent la lumière (23) : le réseau solide va engendrer un phénomène de diffusion qui va dépendre de la taille du réseau.

I.2.1. Stabilité

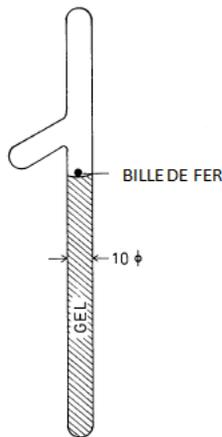
Lors de la formation du gel, les molécules gélifiantes s'auto-assemblent de manière imprévisible, impliquant des interactions spécifiques qui vont permettre la réticulation et la formation de fibres (24). Les zones de jonctions entre les fibres donnent la rigidité à la structure et permettent de différencier les différents réseaux tridimensionnels constituant les gels, d'agrégats d'objets fibrillaires, à une seule dimension, qui n'interagissent pas (24). Les nombreuses propriétés des gels vont dépendre principalement de la densité de réticulation (25).

Trois critères permettent de définir la stabilité d'un gel :

- La température de gélification (T_g),

- La concentration minimale en gélifiant nécessaire pour immobiliser un composé liquide (CGC pour *Critical Gelation Concentration*) et
- La durée de la période au cours de laquelle un gel persiste dans un tube fermé à température ambiante, sans séparation macroscopique de phase ou écoulement lors de l'inversion du tube (26).

La température de gélification peut être déterminée par différentes méthodes. Une des ces méthodes consiste à placer le gélifiant et le solvant approprié dans un appareil (Figure 3)



avant de le fermer hermétiquement. L'appareil est ensuite placé dans un thermostat réglé à la température de dissolution du gélifiant ; après dissolution totale, le thermostat est réglé à 20°C et le temps de gélification est fixé. Une fois la gélification terminée, une bille en fer est placée à la surface du gel (par manipulation magnétique), puis le gel est chauffé progressivement. La hauteur de la bille est enregistrée en parallèle de l'augmentation de la température : quand le gel se liquéfie, la bille de fer commence à se déplacer vers le bas, la température de gélification est donc définie au début du déplacement de la bille (27).

Figure 3 : Appareil de mesure de la température de fusion d'un gel

Adapté de la référence (27).

Une deuxième méthode de détermination de la température de gélification consiste à immerger dans de l'eau un tube inversé contenant un gel. L'eau est ensuite chauffée progressivement jusqu'à atteindre la T_g , température à laquelle le gel tombe par effet gravitaire (26).

En ce qui concerne la concentration minimale en gélifiant nécessaire pour immobiliser un composé liquide, ou concentration critique de gélification, celle-ci est déterminée par criblage (ou *screening*), c'est-à-dire la répétition du même test pour une même molécule, à plusieurs concentrations dans ce cas précis. Une gamme de concentration est donc réalisée et une observation visuelle est effectuée afin de déterminer la fourchette de concentrations dans laquelle affiner la gamme. L'opération est répétée jusqu'au moment où la concentration n'est plus suffisante pour gélifier le solvant, la concentration critique de gélification est donc la dernière concentration testée impliquant la formation d'un gel.

Pour la durée de persistance du gel, elle peut être déterminée par observation des échantillons, à intervalles de temps réguliers, après inversion du tube. Cette durée sera purement subjective et dépendra énormément des conditions environnementales de stockage du gel (notamment la température) ainsi que de l'observateur.

1.2.2. Gonflement et synérèse

Les gels sont donc des systèmes semi-solides dans lesquels la phase liquide (ou continue), prédominante, est immobilisée dans un réseau tridimensionnel composé de fibres de gélifiant auto-assemblées ou entrelacées (12). Ce matériau résiste à l'application d'un stress, jusqu'à une certaine limite au-dessus de laquelle il se casse. Visuellement, la rupture de ce réseau se verra par un refoulement de liquide.

De par sa structure particulière, un gel peut donc évoluer au cours du temps : il peut notamment gonfler ou rétrécir. Lorsqu'un agent gélifiant est laissé en contact avec un liquide capable de le solubiliser, une quantité importante de liquide est absorbée et le volume augmente : il s'agit du gonflement (28,29).

En vieillissant, ou lors d'un changement de conditions physiques, le gel peut se contracter spontanément et ainsi expulser une partie du solvant qu'il contient : ce phénomène caractéristique est appelé synérèse, il témoigne d'une instabilité thermodynamique (relaxation du stress élastique) (13,28). La diminution de concentration en molécules gélifiantes augmente ce phénomène de synérèse (28).

1.2.3. Vieillessement

Une des caractéristiques des systèmes colloïdaux est de s'agréger de manière spontanée. Dans le cas des gels, le vieillissement correspond à une densification du réseau (28).

Pour les polymères réticulés, le gel est considéré formé une fois que le système macroscopique présente une certaine rigidité : il s'agit du point de gel (30). La réaction de gélification se poursuit après l'atteinte de ce point et peut s'étendre pendant plusieurs mois. En effet, il reste des molécules libres dans le liquide interstitiel qui peuvent continuer de réagir et des réactions de réticulation entraînent le durcissement du gel et donc, son vieillissement au cours du temps (13,30).

I.3. Classification des gels

La nature des gélifiants peut être d'origine naturelle, mais les gélifiants peuvent également être créés de manière synthétique. Les gélifiants synthétiques sont des molécules à chaînes longues qui, une fois en contact avec le solvant adéquat à la gélification, vont créer un réseau tridimensionnel à l'intérieur duquel elles vont emprisonner ce solvant. Suivant les molécules qui composent les gels, deux catégories peuvent être distinguées : les gels supramoléculaires et les gels macromoléculaires, qui seront détaillés dans le paragraphe suivant.

En raison de la grande diversité des gels, une nécessité de les classer s'impose. De nombreuses classifications des gels existent et elles sont fonction du point de vue adopté par l'auteur. Le point de vue choisi dans la suite de ce manuscrit (Figure 4) sera selon le réseau solide et son type de réticulation (dont va dépendre leur maillage en trois dimensions), ainsi que selon le solvant contenu dans le gel.

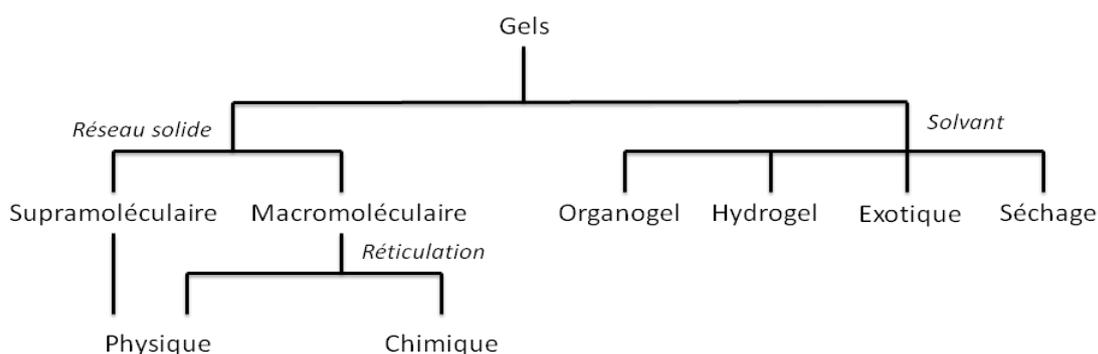


Figure 4 : Classification des gels
Adapté de la référence (3).

Ces différents points de classification vont être détaillés dans les paragraphes suivants.

I.3.1. En fonction de la nature du solvant

Les gels peuvent être différenciés selon la nature du solvant constituant leur phase continue (Figure 4) : on distinguera ainsi les organogels, avec une phase continue organique, des hydrogels, avec une phase continue aqueuse. Il est également possible de sécher le gel, une fois celui-ci formé, soit en conditions atmosphériques afin d'obtenir un xérogel, soit en conditions supercritiques qui donneront alors un aérogel ; les xérogels étant généralement plus denses que les aérogels (13). Il existe également d'autres gels plus « exotiques » dont quelques exemples seront détaillés.

1.3.1.1 Organogels

Les organogels peuvent être constitués de gélifiants organiques de bas poids moléculaire ou de polymères, dans une phase continue organique.

Les organogels, sujet de ce mémoire, seront abordés en détail dans le point II, consacré aux organogels supramoléculaires.

1.3.1.2 Hydrogels

Le premier gel synthétique a été mentionné dans la littérature par Wichterle & Lim (31) en 1960 et a pour molécule gélifiante du polyglycol monométhacrylate (Figure 5).

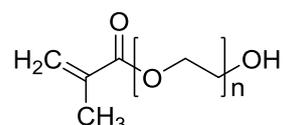


Figure 5 : Molécule de polyglycol monométhacrylate

Les molécules hydrogélifiantes s'auto-assemblent dans l'eau pour former des réseaux supramoléculaires tridimensionnels avec une quantité de molécules gélifiantes de seulement 20% (masse/masse). Les molécules gélifiantes des hydrogels ont des groupes fonctionnels hydrophiles dans leur structure tels que des groupements amine, hydroxyle, amide ou sulfate (32). Les groupes hydrophiles permettent à l'hydrogel d'absorber l'eau et les fluides aqueux, ce qui entraîne son expansion et l'occupation d'un volume plus important (gonflement). Lors de ce gonflement, la structure réticulée empêche la dissolution et la destruction des liaisons (33).

Ce mélange aqueux est qualifié d'hydrogel supramoléculaire car il présente le comportement viscoélastique d'un gel, c'est-à-dire qu'il est incapable de s'écouler sans force de cisaillement. Contrairement aux hydrogels plus conventionnels composés de polymères, le réseau constituant les hydrogels supramoléculaires est formé par des interactions non covalentes entre les molécules gélifiantes ; ce réseau va être un assemblage de nanofibres (15).

Une classification des hydrogels a été avancée par Varaprasad *et al.* (34) selon la façon dont ils sont préparés et leurs propriétés physiques (Figure 6) :

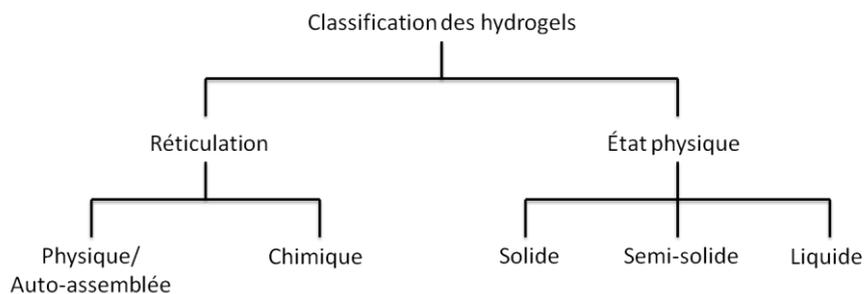


Figure 6 : Classification des hydrogels

À gauche du schéma, la classification des hydrogels lorsque la gélification se fait par réticulation, soit physique, soit chimique. Sur la droite du schéma, la classification des hydrogels basée sur l'état physique du gel une fois formé.

Il y a deux types de réticulation possible pour un gel : physique et chimique (Figure 11). La synthèse des hydrogels par réticulation physique (ou gels réversibles, Figure 6) est plus simple car elle ne nécessite pas d'incorporation d'agent de réticulation dans le protocole de synthèse (34). Plusieurs méthodes pour obtenir ce type de gel ont été reportées dans la littérature (34) :

- Cycles répétitifs de gel-dégel : formation de microcristaux dans la structure du gel,
- Formation de stéréocomplexes,
- Interaction ionique (par addition de contre-ions di- ou trivalents),
- Interactions de type liaisons hydrogène,
- Maturation par agrégation induite par la chaleur : formation de structures moléculaires de dimensions précises.

En ce qui concerne la classification basée sur l'état physique (Figure 6), elle va être liée aux applications biomédicales qui pourront être envisagées pour ces hydrogels. En effet, les hydrogels ont des propriétés élastiques semblables aux tissus cellulaires, ils sont non toxiques, biodégradables et ont des propriétés biologiques comparables avec une sensibilité aux stimuli (34). On retrouve ainsi les hydrogels solides qui, en raison de leur structure, copient l'architecture complexe des tissus et fournissent l'environnement cellulaire indispensable tout en imitant les propriétés physiques, chimiques, électriques et biologiques de la plupart des tissus biologiques (34). Les hydrogels semi-solides, aussi appelés hydrogels bio-adhésifs ou muco-adhésifs, présentent de fortes interactions adhésives avec les forces interfaciales (van der Waals, liaisons hydrogène et électrostatiques) et les réseaux de tissus mous ; ils sont notamment employés dans les médicaments à libération prolongée (34). Et enfin, les hydrogels liquides sont liquides à température ambiante mais, une fois

placés à une température spécifique, ils se transforment en une phase élastique semblable aux tissus mous avec des fonctionnalités intéressantes (34).

Dans le cas de la réticulation chimique (Figure 6), des liaisons covalentes existent entre les chaînes de polymères et forment des gels stables (34). Ces gels peuvent être obtenus par utilisation d'agents de réticulation, mais aussi par greffage (chimique ou par rayonnement), par polymérisation radicalaire, par réaction de condensation ou enzymatique, ou encore par des radiations de haute énergie (34). Ce type de réticulation ne concerne pas les gels supramoléculaires.

Les molécules gélifiantes présentes dans les hydrogels sont très variées, comme le collagène, des molécules à base de peptides, etc.

1.3.1.3 Gels "exotiques"

Il existe différents types de gels qualifiés d'exotiques dans ce mémoire avec une formulation et des utilisations très précises et moins répandues.

Parmi ces gels exotiques, on peut citer les gels anisotropes formés à partir de cristaux liquides, combinant les propriétés d'un liquide ordinaire et celles d'un solide cristallisé. Différentes applications peuvent être trouvées dans la littérature concernant ces gels, telles que des propriétés électroniques mais aussi dans la formulation de médicaments à libération prolongée.

Les gels anisotropes sont également étudiés pour leurs propriétés similaires à la plupart des tissus des organismes vivants.

Les ionogels, formés à partir de liquide ionique peuvent également se retrouver dans cette partie. Ils sont principalement utilisés pour leurs propriétés électrochimiques. Des gels peuvent également être formés en immobilisant des électrolytes ; ils sont également utilisés pour leurs propriétés électrochimiques.

1.3.1.4 Gels obtenus par séchage de gels humides

Il existe différents types de séchage des gels afin de leur conférer d'autres propriétés toutes aussi intéressantes.

Les xérogels sont des gels solides obtenus par séchage lent à température ambiante, dans ce cas le solvant absorbé va avoir un rôle de plastifiant (35,36). Le séchage à l'air n'est pas en mesure de préserver la structure du gel (37) : ce type de séchage entraîne la formation d'interfaces liquide-vapeur dans les pores du gel, et donc des forces capillaires très importantes qui vont provoquer la rétraction de ces pores lors de l'élimination du

solvant (37,38). Les xérogels présentent donc une porosité élevée et une plus grande surface avec des pores de taille réduite (6). Il existe notamment des xérogels de silice biocompatibles *in vivo* (6), qui n'entraînent pas de réaction indésirable sur les tissus et qui sont dégradés en acide silicique dans l'organisme, avant d'être éliminés par voie rénale (35).

Un aérogel est défini comme un réseau colloïdal ou polymérique ouvert, constitué de particules ou de fibres liées peu compactes qui sont déployées dans tout le volume par un gaz ; ils présentent donc une très faible densité et une surface spécifique élevée (39). Les aérogels peuvent être translucides ou transparents, ils ont des conductivités thermiques extrêmement faibles, et des propriétés acoustiques particulières (vitesses sonores pouvant descendre jusqu'à 100 m/s) les rendant attractifs notamment comme isolants (40).

Le procédé de production d'un aérogel, à partir d'un précurseur organique ou inorganique, peut être résumé par le schéma suivant (Figure 7) :

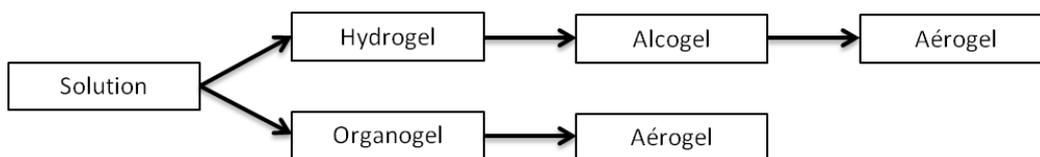


Figure 7 : Processus de formation d'un aérogel

Un alcogel est obtenu après avoir remplacé l'eau présente dans la structure du gel par un solvant alcoolique. Dans la dernière étape, l'alcool est extrait du gel par un séchage supercritique pour donner un aérogel. Adapté de la référence (38).

La méthodologie générale de préparation d'un aérogel est la suivante (6) :

- Gélification : transition sol-gel par réticulation et assemblage des molécules en un gel humide,
- Vieillissement : perfectionnement du réseau tridimensionnel par renforcement mécanique des structures produites lors de l'étape précédente,
- Séchage : transition gel-aérogel après remplacement du solvant contenu dans le gel humide par de l'air, sans porter atteinte à l'intégrité de la microstructure.

Il existe différentes méthodes de séchage pour obtenir un aérogel ; parmi ces méthodes, le séchage supercritique est largement employé et décrit dans la littérature. Le séchage supercritique est une méthode d'extraction utilisant un fluide supercritique, c'est-à-dire un fluide placé dans des conditions de pression et température supérieures à celles de son point critique (Figure 8) :

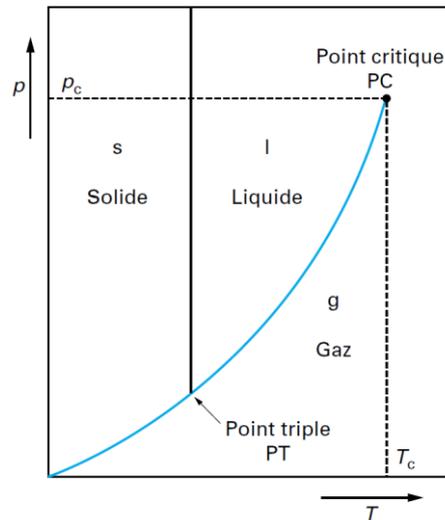


Figure 8 : Diagramme d'un corps pur (41)

Le procédé de séchage supercritique est une alternative intéressante qui permet de s'affranchir des problèmes rencontrés avec les méthodes de séchage traditionnelles et préserver ainsi la porosité et les propriétés structurales d'un gel humide sous forme sèche (38).

Une dernière méthode de séchage existe et aboutit à la formation de ce que l'on va appeler un cryogel. La méthode de cryogélification se déroule selon les étapes suivantes :

- Séparation des phases avec formation de cristaux de glace,
- Réticulation et polymérisation,
- Décongélation des cristaux de glace pour former le réseau poreux (42).

Le process peut être résumé par le schéma suivant (Figure 9) :

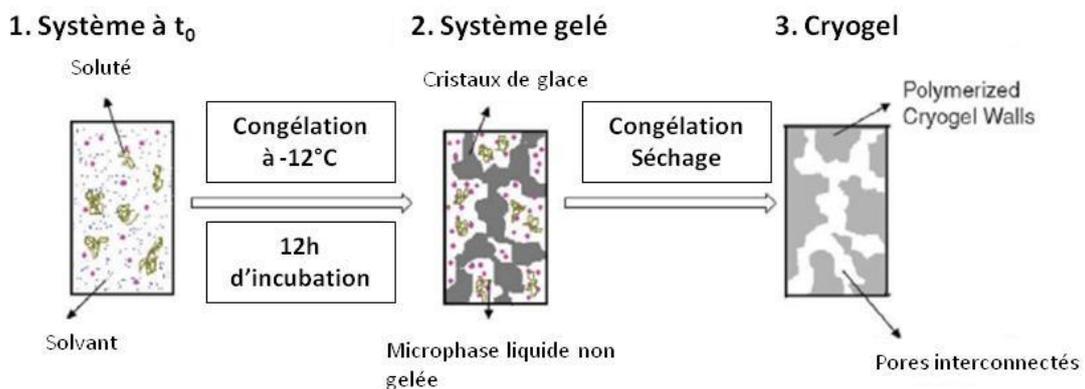


Figure 9 : Schéma du process de formation d'un cryogel

Adapté de la référence (42).

Comme nous venons de le voir, divers gels humides peuvent être séchés et ils présentent un potentiel énorme dans les applications où un volume de pore élevé et une grande surface de contact sont nécessaires.

1.3.2. En fonction du réseau solide

En ce qui concerne le réseau solide supramoléculaire ou macromoléculaire des gels (Figure 4), il est directement rattaché à la masse molaire de la (ou des) molécule(s) gélifiantes.

Les gels macromoléculaires, sont composés de polymères qui vont immobiliser la phase liquide en formant soit un réseau réticulé pour les gels chimiques, soit un réseau de fibres enchevêtrées pour les gels physiques (12). Les gels macromoléculaires sont obtenus classiquement à partir d'une réaction de polymérisation par étape de monomères avec des agents réticulants de bas poids moléculaire très réactifs et souvent toxiques (43). Dans les réactions de polymérisation, le contrôle de la densité de réticulation est simple et prévisible, il est directement relié à la quantité de monomères introduite et au rendement de la réaction de réticulation (25).

Les gels supramoléculaires sont composés de molécules organiques de bas poids moléculaire, c'est-à-dire inférieur à 2000 ou 3000 Daltons selon les sources (44,45). Dans ces gels, l'agrégation supramoléculaire apparaît généralement quand une solution à une faible concentration de molécules gélifiantes (c'est-à-dire inférieure ou égale à 2% en masse) dans le liquide approprié, est chauffée puis refroidie en-dessous de sa température caractéristique de gélification (T_g) avec formation du réseau fibrillaire auto-assemblé (24). L'auto-assemblage dépend des interactions physiques qui vont entraîner la formation d'agrégats suffisamment longs pour se superposer et induire la gélification du solvant (12) : les gels supramoléculaires sont donc essentiellement des gels physiques avec création de liaisons non covalentes. Leur principale caractéristique est qu'ils peuvent être désassemblés à plusieurs reprises en chauffant le gel, puis réassemblés en laissant refroidir la solution ainsi obtenue (24). Cette thermoréversibilité des gels formés à partir de gélifiants organiques de bas poids moléculaire est un des éléments qui les sépare des gels polymères réticulés (44).

Les gélifiants organiques de bas poids moléculaire ou LMOGs (pour *Low Molecular Mass Organic Gelators*) sont capables de gélifier dans de l'eau ou dans un solvant organique et sont donc appelés, respectivement, hydrogélifiants et organogélifiants. Un regain d'intérêt envers ces structures a vu le jour à partir des années 2000 et de nombreux articles se sont intéressés à leurs propriétés et leurs structures (44). La plupart de ces gélifiants sont le résultat d'une cristallisation qui échoue, soit quand on cherche à isoler la molécule, soit

quand on laisse les choses se faire (formation d'un gel naturellement ou par une diminution de la température).

Il n'est pas possible à l'heure actuelle de choisir *a priori* une molécule pouvant former un gel dans un liquide donné : la plupart des gélifiants organiques ont été découverts de manière fortuite, lors du suivi de mélanges réactionnels, non destinés à former initialement un gel (24).

Cependant, des tentatives sont faites pour « concevoir » des gélifiants à partir des connaissances acquises ces dernières années sur l'agrégation des molécules gélifiantes (3) et seront détaillées par la suite. Ces tentatives consistent à incorporer des structures connues pour favoriser l'agrégation unidimensionnelle, telles que des amides, des urées ou des saccharides, qui sont des motifs riches en liaisons hydrogène (3).

1.3.3. En fonction de la nature de l'interaction

À l'heure actuelle, il n'existe pas encore de définitions standards admises par toute la communauté scientifique, mais plusieurs éléments semblent largement acceptés. Deux grands types de gels sont à distinguer : les gels physiques et les gels chimiques (Figure 10). Selon la nature des liaisons, les gels physiques ont été divisés en deux branches : les gels qualifiés de « forts » et ceux qualifiés de « faibles ». Cette classification est théorique et n'est pas adoptée dans toutes les publications et dépendent des conditions expérimentales. En ce qui concerne les gels chimiques, plusieurs types de réactions peuvent engendrer la création de liaisons chimiques et sont détaillés sur le schéma suivant (Figure 10). Cette classification est assez subjective, mais est retrouvée dans de nombreuses publications de référence.

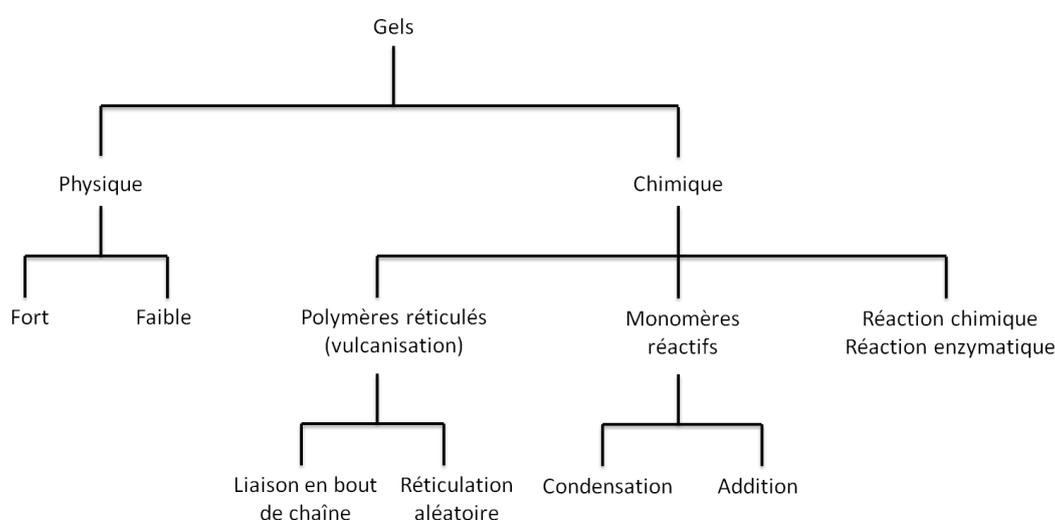


Figure 10 : Différents types de gélification

En repartant du schéma de la Figure 4, les gels physiques et chimiques sont abordés plus précisément. Adapté de la référence (46).

1.3.3.1 Gels physiques

En fonction du type de gélification, on peut donc aboutir à deux types de classification des gels physiques : forts ou faibles (Figure 10), classification qui reste subjective.

Les gels physiques qualifiés de « forts » présentent des liaisons physiques plus fortes entre les chaînes de polymères, liaisons permanentes dans les conditions expérimentales (46). Ces gels sont solides, ils ne fondent ou s'écoulent que si les conditions extérieures changent (46), ils sont analogues aux gels chimiques qui seront décrits dans le paragraphe suivant.

Les gels physiques « faibles » (Figure 11) sont des gels dont la cohésion est assurée par des liaisons non covalentes, telles que des liaisons hydrogène, des forces de Van der Waals, des liaisons électrostatiques ou encore des rapprochements de zones hydrophobes (47). Ces liaisons ont une certaine dynamique et sont constamment créées et détruites (48). La formation de ce type de gel est donc réversible : des stimulations physiques, telles que la température, les ultrasons ou encore un stress mécanique, peuvent briser cet assemblage de liaisons faibles (24).

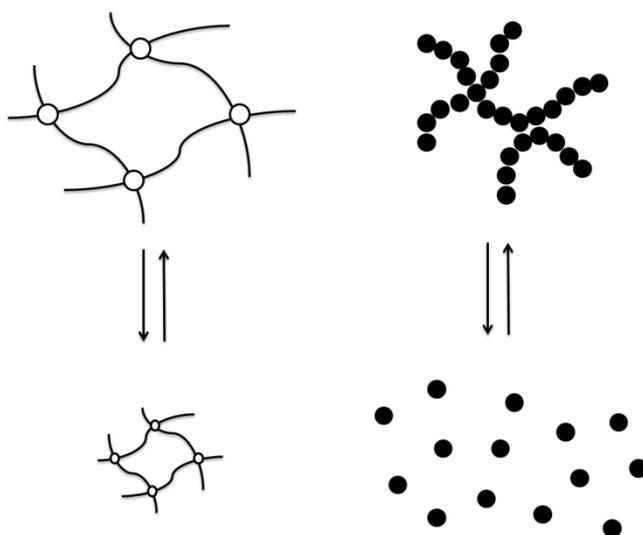


Figure 11: Gels chimique (gauche) et physique (droite)

Dans le cas du gel chimique, un changement d'environnement peut le faire rétrécir (ou gonfler) mais tous les points de liaison du réseau tridimensionnel restent intacts ; contrairement au gel physique où les liaisons peuvent se casser (ou se former), ce qui peut éventuellement aboutir à la perte totale de l'état de gel (24).

Adapté des références (24,46).

Différentes méthodes d'obtention des gels physiques ont été décrites dans la littérature :

- La première consiste à répéter des cycles de congélation/décongélation qui vont créer des microcristaux dans la structure : cette technique est très employée en biotechnologie (34).
- Une autre méthode employée pour les systèmes à libération contrôlée est basée sur la formation de stéréocomplexes impliquant une association stéréosélective entre polymères énantiomères, avec ou sans solvant (49,50).

- Les polymères ioniques peuvent s'associer après addition d'un contre-ion di- ou tri-valent (34).
- Des gels peuvent se former à partir de liaisons hydrogène avec les composés appropriés (34).
- La dernière méthode est la maturation, ou agrégation induite par la chaleur (34).

Par la suite, nous nous intéresserons essentiellement aux gels physiques. En effet, ces types de gels sont produits de manière relativement simple et présentent l'avantage de ne pas employer d'agent de réticulation lors de la synthèse, ce qui en fait un composé très attrayant dans le domaine pharmaceutique (34,51,52).

1.3.3.2 Gels chimiques

Les gels chimiques sont formés à partir d'une réaction chimique avec création de liaisons covalentes de forte énergie (Figure 11), aboutissant à des gels que l'on peut qualifier de « forts ». La résistance mécanique de ces gels chimiques est relativement élevée (3,15) et ils possèdent les propriétés visco-élastiques générales des gels décrites précédemment. Lorsque les gels sont formés par des liaisons chimiques fortes, ils ne peuvent être dissous et sont thermiquement irréversibles (3). Le temps de dégradation de ce type de gel va ainsi dépendre du type de liaison et de leur réticulation (3).

Détaillons rapidement les différentes réactions qui permettent d'obtenir des gels chimiques (Figure 10). Tout d'abord, la réaction d'addition (ou gélification cinétique) résulte du transfert d'un radical libre d'un monomère à un autre, laissant des liaisons chimiques libres (46). Les monomères qui rencontrent un radical libre peuvent se lier entre eux : plus le nombre de liaisons augmente et plus le système approche de son point de gélification (46). D'autres réactions impliquent l'intervention de radicaux libres, via l'utilisation de radiations de haute énergie telles que les rayons γ ou les faisceaux d'électrons, permettant la polymérisation (34).

Un deuxième type de réaction est la réaction de condensation, qui débute à partir d'un mélange ou d'une solution de monomères capables de réagir entre eux. Ces monomères vont réagir entre eux et former des chaînes linéaires ou des polymères ramifiés capable de former un gel par transition sol-gel (46). La vulcanisation, phénomène très similaire à la condensation, concerne la réticulation de longues chaînes linéaires, de masses molaires élevées, qui se chevauchent fortement (46). La réticulation est permise par deux types de liaisons : les liaisons en bout de chaînes, via des unités multifonctionnelles en position terminale ; et les liaisons aléatoires entre monomères tout au long de la chaîne (46).

Il existe d'autres réactions spécifiques : chimique ou enzymatique. Les réactions chimiques correspondent à la polymérisation d'un monomère sur un polymère suite à son activation par la réaction d'un réactif chimique (34). De même, les réactions enzymatiques mettent en jeu des enzymes dans la synthèse du polymère (34).

Dans la suite du mémoire, nous nous intéresserons uniquement aux organogels supramoléculaires, en commençant par le prochain paragraphe qui leur est consacré.

II. Organogels supramoléculaires

Le sujet de ce mémoire est orienté sur les organogels, et en particulier les organogels supramoléculaires abordés en détail dans les paragraphes suivants.

II.1. Aspect macroscopique

Comme nous avons pu le voir précédemment dans les généralités sur les gels, les organogels peuvent donc être constitués de gélifiants organiques de bas poids moléculaire ou de polymères (qui ne seront pas abordés ici), dans une phase continue organique. Une distinction importante peut être faite (Figure 12) entre les organogels de bas poids moléculaire composés de réseaux de fibres solides (ou fortes) et ceux composés de réseaux de fibres fluides (ou faibles).

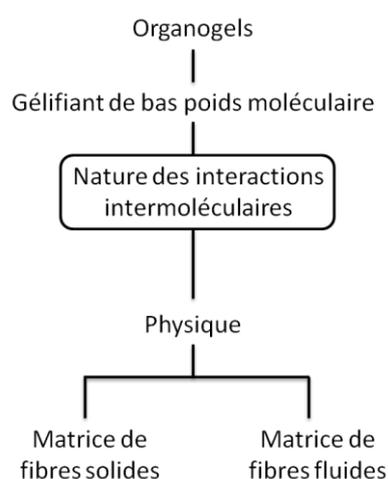


Figure 12 : Classification des organogels

Les propriétés physiques des organogels diffèrent selon la nature de leurs réseaux. Adapté de la référence (12).

Macroscopiquement, les organogels vont de systèmes blancs opaques à des systèmes translucides suivant la taille des agrégats et la capacité du gel à disperser la lumière incidente (12).

La grande majorité des gélifiants organiques de bas poids moléculaire découverts jusqu'à présent s'auto-assemblent en un réseau solide quand ils sont ajoutés à un solvant organique approprié (12) : les gels à matrice solide sont préparés en dissolvant le gélifiant dans un solvant chauffé, à une concentration généralement inférieure à 15%. En refroidissant, l'affinité entre le gélifiant organique et les molécules de solvant diminue : les premiers agrégats solides s'auto-assemblent et sont maintenus par des interactions physiques intermoléculaires. La plupart des organogels sont donc constitués de fibres solides formant une matrice (Figure 13A). Par conséquent, une précipitation rapide partielle des molécules gélifiantes dans la phase organique va entraîner la formation d'agrégats *via* des interactions intermoléculaires (12,53).

Au niveau de son comportement cinétique, une matrice solide a une morphologie robuste et permanente tout au long de la durée de vie du gel (11).

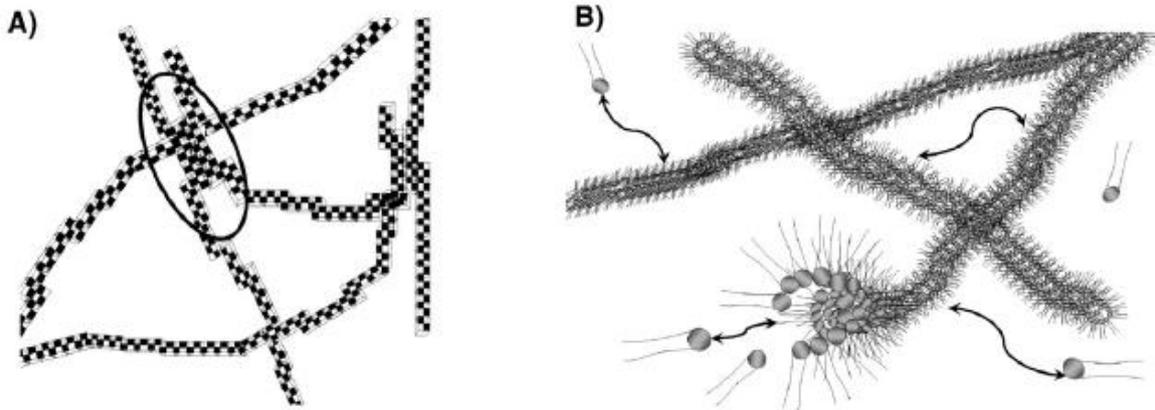


Figure 13 : A) Organogels à matrice solide (gauche) versus B) matrice fluide (droite)

A) Les gels à matrice solide (ou forte) sont les plus robustes en raison de leurs réseaux permanents solides dans lesquels les points de jonction sont des microdomaines (pseudo)cristallins relativement grands (zone entourée). **B)** Les gels à matrice fluide (ou faible) ont des réseaux transitoires dans lesquels les points de jonction sont le plus souvent des enchevêtrements de chaînes simples. Des caractéristiques cinétiques supplémentaires telles qu'un échange dynamique entre les molécules gélifiantes et le liquide, aussi bien que des ruptures ou recombinaisons de chaîne (flèche) peuvent se produire. Adapté de la référence (12).

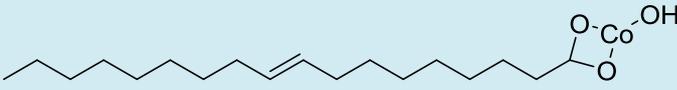
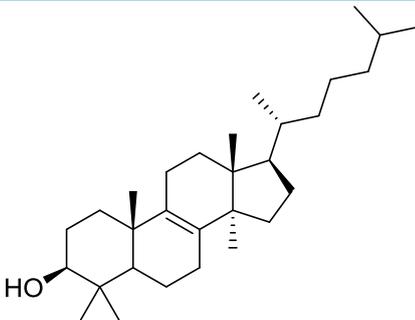
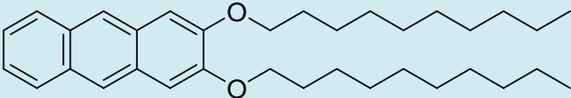
En ce qui concerne les matrices fluides (Figure 13B), elles sont formées au moment de l'incorporation d'un solvant polaire dans une solution organique de surfactants, ce qui entraîne la réorganisation des molécules de surfactant en mono- ou bicouche d'agrégats cylindriques qui immobilisent le solvant (12, 46). De même que pour les fibres solides, les fibres fluides forment des agrégats dont la taille augmente et les éventuels enchevêtrements de ces structures immobilisent le solvant, du fait de la tension superficielle (12). Du point de vue de son comportement cinétique, une matrice fluide est transitoire et en remodelage dynamique constant (11).

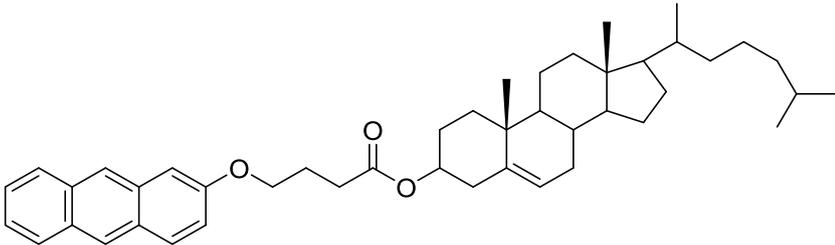
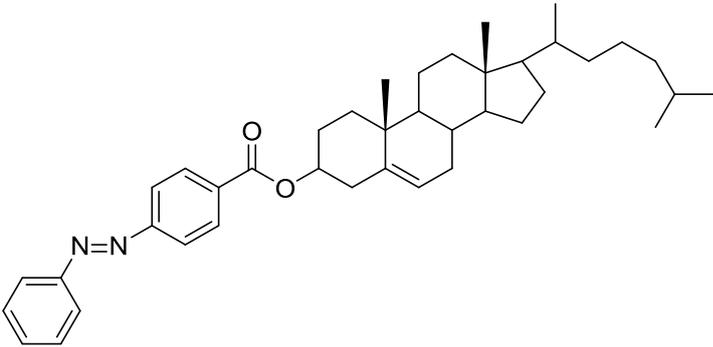
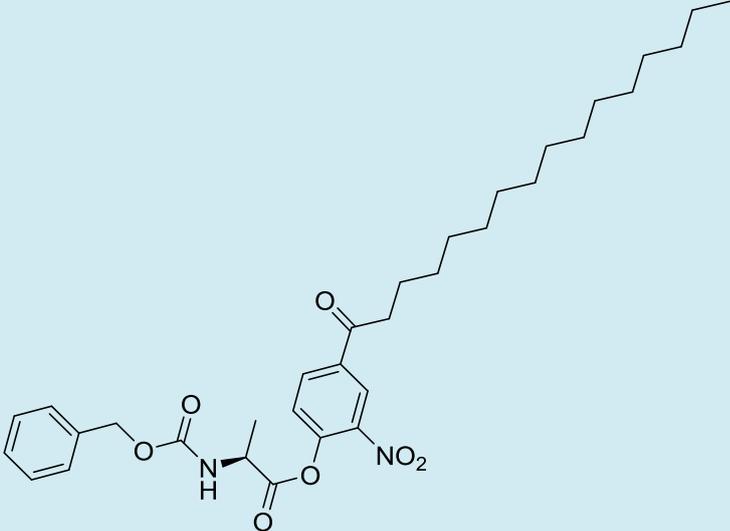
II.2. Aspect moléculaire

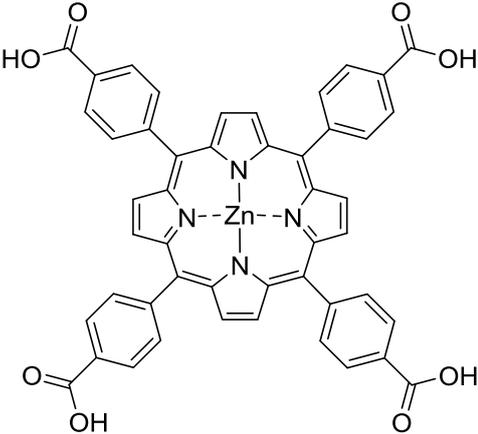
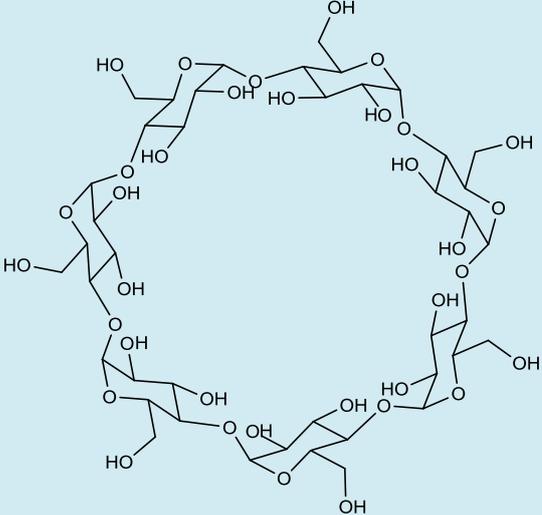
En l'espace d'un siècle de recherches sur les organogels, de nombreuses molécules de bas poids moléculaire, possédant des propriétés gélifiantes, ont été découvertes, le plus souvent par chance plutôt que par modélisation (12). À l'heure actuelle, il n'est pas encore possible de choisir de manière certaine une molécule qui va gélifier un liquide donné (11). Afin de définir des stratégies de conception moléculaire de nouveaux LMOGs, certains auteurs ont regroupé séparément les gélifiants les plus connus selon les catégories suivantes (Tableau I).

Tableau I : Classification des gélifiants organiques

Adapté de la référence (11).

Catégorie	Molécule
Dérivés d'acides gras	 <p>Acide 12-hydroxyoctadécanoïque</p>  <p>(<i>E</i>)-3-(heptadec-8-en-1-yl)-1,2,4-cobalt-dioxetan-1-ol</p>
Dérivés des stéroïdes	 <p>(3<i>S</i>,10<i>S</i>,13<i>R</i>,14<i>R</i>,17<i>R</i>)-4,4,10,13,14-pentaméthyl-17-((<i>R</i>)-6-méthylheptan-2-yl)-2,3,4,5,6,7,10,11,12,13,14,15,16,17-tétradécahydro-1<i>H</i>-cyclopenta[<i>a</i>]phénanthrène-3-ol</p>
Dérivés anthracènes	 <p>2,3-bis(decyloxy)anthracène</p>

Catégorie	Molécule
<p>Gélifiants contenant des cycles aromatiques stéroïdiens et condensés</p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p>(10<i>R</i>,13<i>R</i>)-10,13-diméthyl-17-(6-méthylheptan-2-yl)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tétradécahydro-1<i>H</i>-cyclopenta[<i>a</i>]phénanthrène-3-yl 4-(anthracène-2-yloxy)butanoate</p> <div style="text-align: center;">  </div> <p>(10<i>R</i>,13<i>R</i>)-10,13-diméthyl-17-(6-méthylheptan-2-yl)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tétradécahydro-1<i>H</i>-cyclopenta[<i>a</i>]phénanthrène-3-yl 4-((<i>E</i>)-phényldiazenyl)benzoate</p>
<p>Gélifiants organiques type acides aminés</p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p>2-nitro-4-palmitoylphényl ((benzyloxy)carbonyl)-<i>L</i>-alaninate</p>

Catégorie	Molécule
Composés organométalliques	 <p data-bbox="746 712 1129 745">Métalloporphyrine substituée</p>
Gélifiants divers	 <p data-bbox="836 1308 1043 1341">β-cyclodextrine</p>

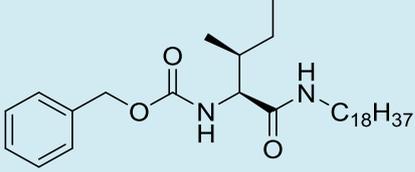
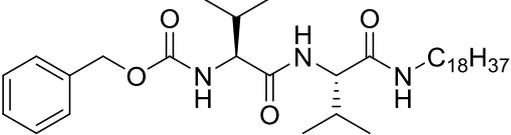
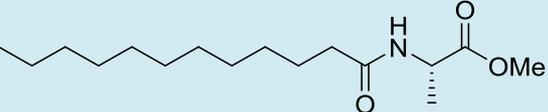
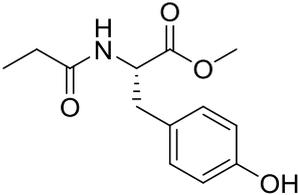
II.2.1. Molécules gélifiantes à base d'acides aminés

Parmi les molécules citées dans le Tableau I, la catégorie « Gélifiants organiques type acides aminés » va particulièrement nous intéresser dans la suite de ce mémoire. En effet, la plupart des organogels retrouvés à l'heure actuelle sont principalement constitués de molécules gélifiantes de bas poids moléculaire dont la plupart contiennent des peptides courts ou des peptidomimétiques (48).

Plusieurs molécules sont citées dans la littérature, quelques exemples sont résumés dans le Tableau II.

Tableau II : Exemples de molécules gélifiantes à base d'acides aminés

Adapté des références (54,55).

Famille	Molécule
Dérivés de la L-Isoleucine	
Dérivés de la L-Valine	
Dérivés de la L-Alanine	
Dérivés de la L-Tyrosine	

La conception d'organogels biocompatibles pour l'administration de médicament est donc une application tout à fait intéressante dans ce domaine.

III. Conclusion

Les gels peuvent être rencontrés sous diverses formes, avec des compositions totalement différentes, élargissant ainsi les domaines d'applications possibles. L'étude des gels a donc pris un réel essor ces dernières décennies, et plus particulièrement l'étude des gels supramoléculaires.

Les différents sujets de recherche se concentrent notamment sur la compréhension des structures fondamentales donnant naissance aux gels et également sur le potentiel de cet état de la matière dans de nouvelles applications technologiques.

Les tous premiers organogels étaient formulés le plus souvent avec des solvants de type alcane (avec un nombre de carbone supérieur à 5) tels que l'hexane ou le cyclohexane, mais aussi avec des huiles minérales et végétales (56). Un aspect intéressant pour le domaine pharmaceutique est l'ajout de solvants polaires aux solvants organiques, en tant que co-solvants, ce qui élargit ainsi la gamme de médicaments pouvant être piégés dans un gel (56). L'utilisation des organogels en tant que vecteurs de médicaments était, encore jusqu'à récemment, assez limitée, les organogels étant formulés à partir de composants considérés comme non biocompatibles. Cette tendance est progressivement en train de changer avec le développement d'organogels avec des solvants biocompatibles, mais quelques uns seulement sont étudiés comme vecteurs d'administration de médicaments (voir Tableau III).

Tableau III : Exemples de médicaments administrés sous forme d'organogels

Adapté de la référence (57)

Solvant à base de	Principe actif incorporé	Références
Phosphatidylcholine	Broxaterol (agoniste β_2 adrénergique) Scopolamine (anticholinergique) Nicardipine (antagoniste calcique)	(58,59)
Lécithine de soja ¹	Méthimazole (antithyroïdien) Dexaméthasone (anti-inflammatoire)	(60)
Sorbitane	Antigènes Sumatriptan (antimigraineux) Doxorubicine (anticancéreux)	(61–63)
Polyéthylène	Leuprolide (analogue GnRH ²)	(64)

¹ Mélange de palmitate d'isopropyle ou myristate d'isopropyle, eau et Pluronique F127

² *Gonadotropin- Releasing Hormone*

L'intérêt porté aux organogels est notamment lié à leur facilité de préparation, leur rentabilité et leur capacité à contenir des constituants à la fois hydrophiles et lipophiles (65).

La suite de ce mémoire va donc s'orienter vers les organogels, sujet encore très peu développé à l'heure actuelle. La composante organique est particulièrement intéressante au vu du nombre de molécules pharmaceutiques présentant un caractère hydrophobe, et également dans la recherche de nouvelles voies d'administration.

J'ai eu l'opportunité de pouvoir effectuer un Projet de Recherche et Développement au sein du LCPM, dont l'un des axes de recherche est orienté sur les organogels supramoléculaires. Ce projet en laboratoire m'a permis de découvrir ce vaste sujet, ainsi que de pouvoir réaliser moi-même des synthèses et des formulations d'organogels, sujet qui va être traité dans la deuxième partie de ce mémoire.

Partie 2 : Formulation et caractérisation des organogels

Le projet de Recherche et Développement que j'ai eu l'occasion de réaliser au sein du LCPM UMR 7375, situé dans les locaux de l'ENSIC, m'a permis d'apporter une partie pratique à cette thèse. Le sujet qui m'a été proposé concernait la synthèse et la formulation d'organogels supramoléculaires à base d'acides aminés. J'ai ainsi eu la possibilité de formuler ensuite différents types de gels.

Le laboratoire travaille sur plusieurs molécules d'intérêt possédant le squelette de base suivant (Figure 14) :

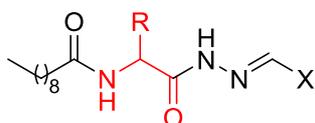
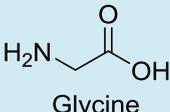
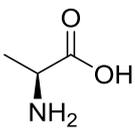
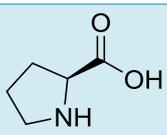


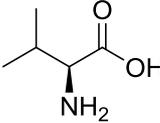
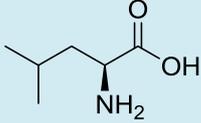
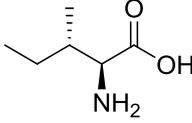
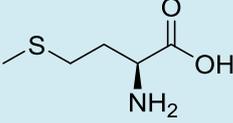
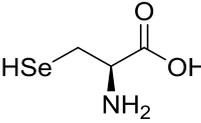
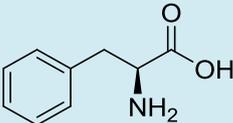
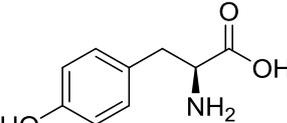
Figure 14 : Squelette de base des molécules étudiées

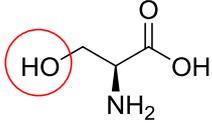
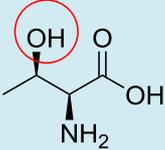
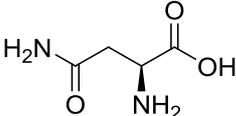
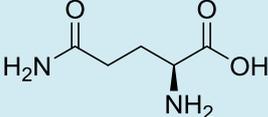
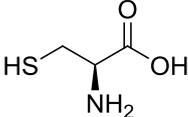
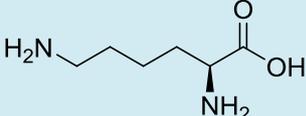
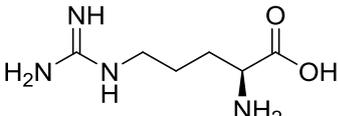
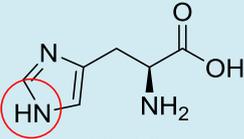
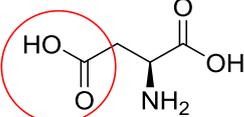
Au centre de la molécule, on peut identifier la structure caractéristique d'un acide aminé, mis en évidence en rouge sur la figure.

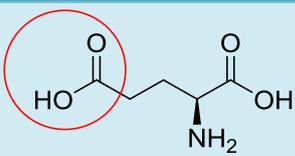
Les acides aminés possèdent à la fois un groupe fonctionnel carboxyle et un groupe fonctionnel amine, comme on peut le voir au centre de la molécule ci-dessus (Figure 14) : les acides aminés tirent l'essentiel de leurs propriétés de la nature de leur chaîne latérale. Le radical R va donc être occupé par une chaîne latérale spécifique afin de correspondre à un acide aminé ; il existe 21 acides aminés avec des caractéristiques qui leur sont propres et qui sont résumées dans le Tableau IV.

Tableau IV : Acides aminés et leurs caractéristiques

Nature de la chaîne latérale	Acide aminé	Caractéristiques
Absence de chaîne latérale	 Glycine	- Plus petit acide aminé - Absence de chiralité
Aliphatique	 Alanine	- Acide aminé peu encombrant
Aliphatique	 Proline	- Possède une fonction amine secondaire

Nature de la chaîne latérale	Acide aminé	Caractéristiques
Aliphatique	 <p>Valine</p>	- Acide aminé essentiel, encombrant et hydrophobe
Aliphatique	 <p>Leucine</p>	- Acide aminé essentiel, encombrant et hydrophobe
Aliphatique	 <p>Isoleucine</p>	- Acide aminé essentiel, encombrant et hydrophobe - Possède deux carbones asymétriques
Aliphatique	 <p>Méthionine</p>	- Acide aminé essentiel, encombrant et hydrophobe - Contient un atome de soufre (groupe thio-éther)
Aliphatique	 <p>Sélénocystéine</p>	- Présent chez les mammifères
Aromatique	 <p>Phénylalanine</p>	- Acide aminé essentiel - Le plus hydrophobe des acides aminés aromatiques
Aromatique	 <p>Tyrosine</p>	- Acide aminé polaire neutre : possède un hydroxyle réactif
Aromatique	 <p>Tryptophane</p>	- Acide aminé essentiel - Le moins hydrophobe des acides aminés aromatiques - Acide aminé hydrophile de par sa fonction NH

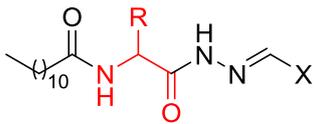
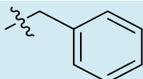
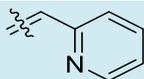
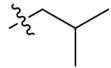
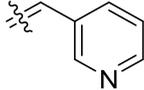
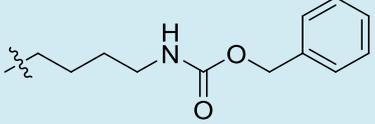
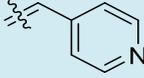
Nature de la chaîne latérale	Acide aminé	Caractéristiques
Non cyclique, polaire mais non chargée	 <p>Sérine</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Fonction hydroxyle - Groupement hydroxyle réactif
Non cyclique, polaire mais non chargée	 <p>Thréonine</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Fonction hydroxyle - Acide aminé essentiel - Groupement hydroxyle réactif - Deux centres de chiralité
Non cyclique, polaire mais non chargée	 <p>Asparagine</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Fonction amide
Non cyclique, polaire mais non chargée	 <p>Glutamine</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Fonction amide
Non cyclique, polaire mais non chargée	 <p>Cystéine</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Fonction sulfhydryle
Polaire et chargée Basique	 <p>Lysine</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Acide aminé essentiel - Chaîne latérale très longue - Groupement amine primaire basique
Polaire et chargée Basique	 <p>Arginine</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Groupement guanidine très basique et réactif
Polaire et chargée Basique	 <p>Histidine</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Acide aminé essentiel - Groupement imidazole réactif
Polaire et chargée Acide	 <p>Acide aspartique</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Groupement acide carboxylique réactif

Nature de la chaîne latérale	Acide aminé	Caractéristiques
Polaire et chargée Acide	 Acide glutamique	- Groupement acide carboxylique réactif

Plusieurs publications sont parues au début des années 2000 montrant la capacité des dérivés d'alanine, de phénylalanine, de sérine, de glutamine et de lysine de gélifier des solvants organiques.

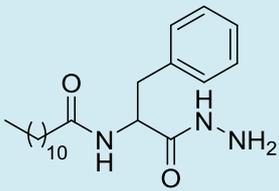
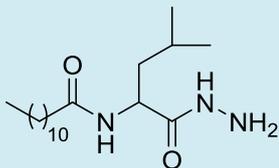
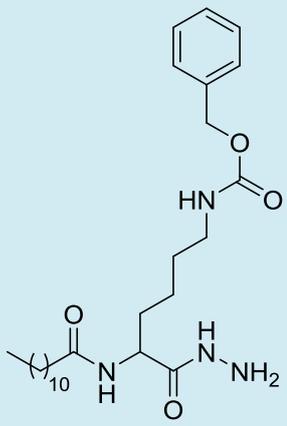
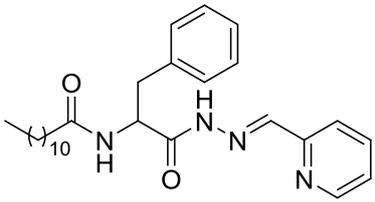
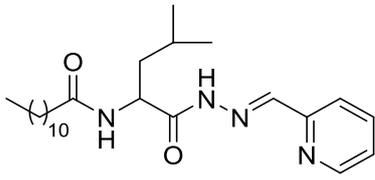
La thématique de recherche du laboratoire étant encore à l'étape de détermination de la molécule la plus intéressante, l'influence des radicaux R et X est étudiée. Au vu des données de la littérature, le laboratoire a choisi de s'intéresser notamment aux radicaux suivant (Tableau V) :

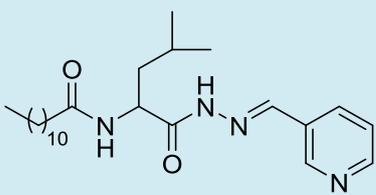
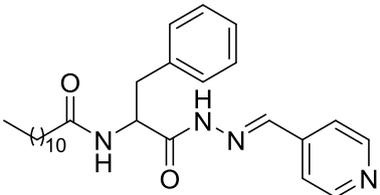
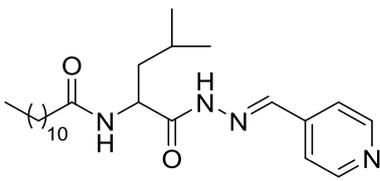
Tableau V : Squelette de base et radicaux R et X

Squelette de base			
			
Radical R		Radical X	
	Phénylalanine		2-vinylpyridine
	Leucine		3-vinylpyridine
	Lysine avec groupement protecteur Z		4-vinylpyridine

En partant du squelette de base (Tableau V), différents acides aminés vont donc être testés sur la chaîne latérale afin de déterminer leur influence sur la gélification de différents solvants. Mon travail s'est porté plus particulièrement sur les molécules suivantes (Tableau VI). Les molécules qui sont abordées dans le Tableau VI sont des molécules non commerciales, synthétisées au LCPM à partir de précurseurs commerciaux. Le procédé de synthèse est aisé à réaliser et permet de produire les molécules d'intérêt à l'échelle de la centaine de grammes.

Tableau VI : Molécules gélifiantes étudiées

Radical R Phénylalanine	Radical R Leucine	Radical R Lysine
 <p><i>N</i>-(1-hydrazinyl-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)propionamide</p> <p>Nommé dans la suite C₁₁-Phe-NH₂</p> <p>M = 361.53 g.mol⁻¹</p>	 <p><i>N</i>-(1-hydrazinyl-4-methyl-1-oxopentan-2-yl)propionamide</p> <p>Nommé dans la suite C₁₁-Leu-NH₂</p> <p>M = 327.51 g.mol⁻¹</p>	 <p><i>N</i>-(6-(carboperoxyamino)-1-hydrazinyl-1-oxohexan-2-yl)propionamide</p> <p>Nommé dans la suite C₁₁-Lys-NH₂</p> <p>M = 402.54 g.mol⁻¹</p>
 <p>(<i>E</i>)-<i>N</i>-(1-oxo-3-phenyl-1-(2-pyridin-2-ylmethylene)hydrazinyl)propan-2-yl)decanamide</p> <p>Nommé dans la suite C₁₁-Phe-Py₂</p> <p>M = 450.63 g.mol⁻¹</p>	 <p>(<i>E</i>)-<i>N</i>-(4-methyl-1-oxo-1-(2-pyridin-2-ylmethylene)hydrazinyl)pentan-2-yl)propionamide</p> <p>Nommé dans la suite C₁₁-Leu-Py₂</p> <p>M = 416.61 g.mol⁻¹</p>	<p><i>Non testé</i></p>

Radical R Phénylalanine	Radical R Leucine	Radical R Lysine
 <p>(E)-N-(1-oxo-3-phenyl-1-(2-(pyridin-3-ylmethylene)hydrazinyl)propan-2-yl)decanamide</p> <p>Nommé dans la suite C₁₁-Phe-Py₃ M = 450.63 g.mol⁻¹</p>	 <p>(E)-N-(4-méthyl-1-oxo-1-(2-(pyridin-3-ylmethylene)hydrazinyl)pentan-2-yl)propionamide</p> <p>Nommé dans la suite C₁₁-Leu-Py₃ M = 416.61 g.mol⁻¹</p>	<i>Non testé</i>
 <p>(E)-N-(1-oxo-3-phenyl-1-(2-(pyridin-4-ylmethylene)hydrazinyl)propan-2-yl)decanamide</p> <p>Nommé dans la suite C₁₁-Phe-Py₄ M = 450.63 g.mol⁻¹</p>	 <p>(E)-N-(4-méthyl-1-oxo-1-(2-(pyridin-4-ylmethylene)hydrazinyl)pentan-2-yl)propionamide</p> <p>Nommé dans la suite C₁₁-Leu-Py₄ M = 416.61 g.mol⁻¹</p>	<i>Non testé</i>

Pour les molécules porteuses d'un cycle pyridine, l'intérêt de faire varier la position de l'azote sur le cycle est de pouvoir étudier l'impact de cette position sur la capacité à gélifier et, si des gels se forment, de pouvoir comparer les caractéristiques des gels obtenus. Les mêmes molécules avec un groupement amine à la place du cycle pyridine ont également été testées, cette molécule étant un intermédiaire de synthèse.

Le planning de mon PRD ne m'ayant pas permis de réaliser une synthèse dans son ensemble, ce mémoire ne comportera pas de schéma de synthèse type. J'ai tout de même eu la possibilité de réaliser certaines étapes intermédiaires de synthèse qui m'ont permises d'appréhender le sujet dans son ensemble.

I. Formulation

Comme décrit dans la première partie de ce mémoire, un gel est donc une forme galénique utilisée pour l'administration de principe actif. Plusieurs paramètres sont à prendre en compte avant de formuler un gel et il existe également différentes méthodes de préparation des gels. Cette partie sur la formulation va recenser les données de la littérature avant de passer à une partie applicative avec les différentes formulations que j'ai pu réaliser au cours de mon Projet de Recherche et Développement.

I.1. Considérations pour la formulation de gels pharmaceutiques

Dans le cadre de la formulation de gel à usage pharmaceutique, plusieurs propriétés sont à considérer, notamment pour une application topique (23) :

- La molécule gélifiante doit être inerte, biocompatible et ne doit pas réagir avec les autres constituants,
- Le gel formé doit être de nature relativement solide pour permettre son stockage mais peut être facilement brisé une fois exposé à des forces de cisaillement comme la pression sur le tube de conditionnement ou l'application sur la zone à traiter,
- La viscosité apparente augmente avec l'augmentation de la densité effective de réticulation du gel. Cependant, une augmentation de la température peut augmenter ou diminuer la viscosité apparente, cette variation va dépendre des interactions entre les molécules et le solvant,
- Comme mentionné dans l'introduction, les gels présentent les caractéristiques mécaniques de l'état solide,
- Chaque composant est continu dans l'ensemble du système,
- La phase dispersée et le solvant présentent un haut degré d'attraction, les gels restent donc uniformes.

Plusieurs aspects sont à prendre en compte dans la formulation de gels pharmaceutiques (36) :

- Le choix du véhicule, pour faciliter l'absorption du médicament,
- L'ajout de tampons, pour contrôler le pH de la formulation,
- Les conservateurs,
- Les antioxydants, pour augmenter la stabilité chimique de la molécule active,
- Les arômes, dans le cadre d'une administration orale,
- Et éventuellement, les colorants.

À l'échelle industrielle, la plupart des gels sont préparés à température ambiante, mais certaines molécules nécessitent un traitement spécial tel qu'un changement thermique, une floculation ou encore une réaction chimique (66).

En ce qui concerne la formation de gel par changement thermique, de nombreux gels formés par des liaisons hydrogène sont plus solubles dans des solvants à température élevée plutôt qu'à température ambiante. Une fois que la solution chaude revient progressivement à température ambiante, le degré d'hydratation diminue et la gélification a lieu (66).

Dans le cas de la floculation, la gélification se produit suite à l'ajout d'une quantité suffisante de sel pour précipiter, sans entraîner une précipitation complète. Lors de l'ajout du sel, un mélange rapide de la solution est essentiel afin d'éviter une trop forte concentration locale en sel. Les gels formés par la méthode de floculation ont un comportement thixotropique³ ; cette méthode ne peut pas être employée avec toutes les solutions, en effet, l'ajout de sel dans une solution hydrophobe provoque une coagulation, sans formation de gel (66).

Pour terminer, la formation de gel par réaction chimique implique une réaction entre le soluté et le solvant (66).

Cette forme pharmaceutique a comme avantage de pouvoir être formulée avec de très bonnes propriétés d'étalement. L'évaporation du solvant peut également permettre un effet de refroidissement local. On peut citer comme désavantage l'utilisation de gels aqueux avec incorporation de molécules actives sensibles à l'hydrolyse (36).

I.2. Formulation au sein du laboratoire

En amont du processus de développement d'un nouveau gel à usage pharmaceutique, deux éléments essentiels doivent être testés : une molécule gélifiante et un solvant. Au cours de mon Projet de Recherche et Développement, j'ai pu intervenir sur ces étapes de recherche d'un couple molécule gélifiante et solvant formant un gel. Afin de trouver la molécule gélifiante la plus adaptée en fonction de l'usage que l'on souhaite en faire, une étape de *screening* (ou criblage) est nécessaire. Il s'agit dans un premier temps de tester chaque molécule définie dans le Tableau VI à une concentration fixe (placée arbitrairement à 20 mM dans un premier temps) et ce, dans différents solvants, dans notre cas des solvants organiques. Il s'agit ici de balayer un large spectre de possibilités en optimisant les différentes matières mises en jeu.

Le choix d'utiliser des solvants organiques dans la formulation des gels permettra d'envisager leurs utilisations avec des molécules à tendance hydrophobe. En raison des sujets de recherche du laboratoire, le choix des solvants s'est porté sur des hydrocarbures

³ Comportement abordé en détail dans le paragraphe : II. Caractérisation des gels.

linéaires (Tableau VII) : hexane, octane, iso-octane, nonane, décane, undécane et dodécane afin d'étudier l'influence de la longueur de la chaîne carbonée sur la capacité à gélifier ; ainsi que sur des solvants aromatiques (Tableau VIII) : toluène, xylène, chlorure de benzyle et tétraline.

Tableau VII : Hydrocarbures linéaires utilisés dans la formulation des gels

Nom	Formule brute	Structure
Hexane	C_6H_{14}	
Heptane	C_7H_{16}	
Octane	C_8H_{18}	
2,2,4-triméthylpentane (Iso-octane)	C_8H_{18}	
Nonane	C_9H_{20}	
Décane	$C_{10}H_{22}$	
Undécane	$C_{11}H_{24}$	
Dodécane	$C_{12}H_{26}$	

Tableau VIII : Solvants aromatiques utilisés dans la formulation des gels

Nom	Formule	Structure
Toluène	C_7H_8	
<i>Para</i> -xylène	$C_6H_4(CH_3)_2$	
Chlorométhylbenzène	C_7H_7Cl	
1,2,3,4-tétrahydronaphtalène (Tétraline)	$C_{10}H_{12}$	

Afin d'avoir une reproductibilité lors des différentes formulations et de pouvoir comparer les résultats obtenus entre eux, tous les gels sont formulés dans des piluliers identiques, avec une concentration en molécule gélifiante fixe de 20 mM et un volume de solvant ajouté fixe, 1 mL dans notre cas.

1.2.1. Étude photographique

Cette étude a pour but d'étudier la formation et l'évolution des gels au cours du temps. Pour ce faire, les gels sont formulés dans des piluliers, selon le protocole décrit ci-dessous, et des photographies sont prises à intervalles de temps réguliers.

1.2.1.1 Protocole

Le protocole appliqué pour la formulation d'un gel est le suivant :

- Pesée en pilulier de la masse de molécule gélifiante (poudre) nécessaire pour avoir une concentration de 20 mM ;
- Ajout de 1 mL de solvant ;
- Afin de favoriser la solubilité, une étape d'homogénéisation dans un bain à ultrasons est réalisée pour chaque pilulier pendant 30 secondes ;
- Le pilulier est ensuite chauffé au décapeur thermique, à une température inférieure à la température d'ébullition du solvant utilisé, pendant environ une minute ;
- Une première observation visuelle est effectuée juste après la chauffe (t_0) afin d'évaluer la solubilité à chaud ;
- Un délai d'une heure de repos sans perturbation est appliqué avant la deuxième observation visuelle (t_1). Au terme de l'heure d'attente, le pilulier est inversé afin de confirmer ou non la formation du gel puis remis dans sa position initiale afin de ne pas accélérer la dégradation du gel ;
- D'autres observations visuelles sont ensuite réalisées à intervalles réguliers afin d'étudier le vieillissement du gel. Pour cette étape, le pilulier n'est pas inversé pour éviter de favoriser la dégradation du gel.

Toujours dans un souci d'optimisation, ce protocole est appliqué pour des séries de gels. Deux approches sont appliquées, soit l'utilisation de la même molécule gélifiante dans différents solvants, soit l'utilisation du même solvant avec différentes molécules.

Réaliser des séries de gels permet également de pouvoir comparer les résultats plus facilement, les conditions environnementales étant strictement identiques.

Lors de l'exécution des différentes études, il a été mis en évidence que les conditions environnementales influençaient beaucoup la formation des gels à notre échelle, en particulier les écarts de températures. Il a donc été décidé de réaliser la formulation des gels et l'étude photographique dans une salle climatisée afin de s'affranchir de la variation de température au cours de la journée.

1.2.1.2 Résultats de l'étape de formulation

Il s'agit ici d'observer le comportement du mélange molécule gélifiante/solvant à t_0 puis à t_1 . Différentes séries ont donc été réalisées : des tableaux récapitulatifs des résultats obtenus sont présentés dans la suite (Tableau IX, Tableau X et Tableau XI), ainsi que les résultats les plus intéressants par famille de molécules testées (en fonction de l'acide aminé présent sur la chaîne latérale). Pour chaque observation visuelle, des photographies des piluliers ont été prises afin de faciliter la comparaison des résultats et le suivi.

Plusieurs observations peuvent déjà être mises en avant concernant la formulation. Il peut arriver que la molécule gélifiante ne soit pas soluble dans le solvant utilisé, malgré le passage au bain à ultrasons et le chauffage du mélange. Dans ce cas, il n'y a jamais de formation de gel. Au contraire, d'autres molécules peuvent être facilement solubles dans le solvant et ce, même avant la chauffe, mais aucun gel ne se forme à la concentration testée. Le dernier type de résultat rencontré est une solubilisation de la molécule gélifiante dans le solvant, mais un gel ne se forme que partiellement : on parle dans ce cas de « tendance à gélifier ». Ce cas particulier laisse envisager la possibilité de formation d'un gel si la concentration en molécule gélifiante est augmentée.

Un phénomène, qualifié dans la suite du mémoire par le terme « perte de solvant », est souvent rencontré. Il correspond à la formation d'un gel solide mais qui est incapable de piéger tout le solvant présent. Lors de l'inversion du contenant, un gel est bien présent dans le fond du contenant mais du solvant s'écoule.

a) Molécules avec un acide aminé phénylalanine :

Voyons dans un premier temps les résultats obtenus (Tableau IX) avec les molécules contenant un acide aminé phénylalanine (Figure 15).

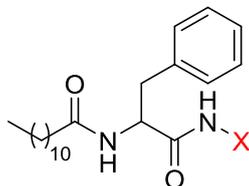


Figure 15 : Molécule avec un acide aminé phénylalanine

X : décrit dans le Tableau VI.

Tableau IX : Résultats pour les molécules avec un acide aminé phénylalanine

En vert, la formation de gel – En gris, l'absence de solubilité à chaud et/ou de gel – En orange une tendance à gélifier – En hachuré, les transformations partielles.

		C ₁₁ -Phe-NH ₂ (20 mM)		C ₁₁ -Phe-Py ₂ (20 mM)	
		t ₀	t ₁	t ₀	t ₁
Alcanes linéaires (1 mL)	Hexane	Pas soluble à chaud	Pas de gel	Pas soluble à chaud	Pas de gel
	Heptane	Soluble à chaud	Gel	Pas complètement soluble à chaud	Gel (perte de solvant)
	Octane	Soluble à chaud	Gel	Soluble à chaud	Gel
	Iso-octane	Soluble à chaud	Pas de gel	Pas complètement soluble à chaud	Gel (perte de solvant)
	Nonane	Soluble à chaud	Gel	Soluble à chaud	Gel
	Decane	Soluble à chaud	Gel	Soluble à chaud	Gel
	Undecane	Soluble à chaud	Gel	Soluble à chaud	Gel
	Dodecane	Soluble à chaud	Gel	Soluble à chaud	Gel
Aromatiques (1 mL)	Toluène	Soluble à chaud	Gel	Soluble à chaud	Pas de gel
	<i>Para</i> -xylène	Soluble à chaud	Gel	Soluble à chaud	Pas de gel
	Chlorométhylbenzène	Soluble à chaud	Gel	Soluble à chaud	Pas de gel
	Tetraline	Soluble à chaud	Gel	Soluble à chaud	Pas de gel

		C ₁₁ -Phe-Py ₃ (20 mM)		C ₁₁ -Phe-Py ₄ (20 mM)	
		t ₀	t ₁	t ₀	t ₁
Alcanes linéaires (1 mL)	Hexane	Pas soluble à chaud	Pas de gel	Pas soluble à chaud	Pas de gel
	Heptane	Pas soluble à chaud	Pas de gel	Pas soluble à chaud	Pas de gel
	Octane	Pas soluble à chaud	Pas de gel	Pas complètement soluble à chaud	Pas de gel
	Iso-octane	Pas soluble à chaud	Pas de gel	Pas soluble à chaud	Pas de gel
	Nonane	Soluble à chaud	Tendance à gélifier	Pas complètement soluble à chaud	Pas de gel
	Decane	Soluble à chaud	Gel	Soluble à chaud	Tendance à gélifier
	Undecane	Soluble à chaud	Gel	Soluble à chaud	Tendance à gélifier
	Dodecane	Soluble à chaud	Gel	Soluble à chaud	Tendance à gélifier
Aromatiques (1 mL)	Toluène	Soluble à chaud	Pas de gel	Soluble à chaud	Tendance à gélifier
	<i>Para</i> -xylène	Soluble à chaud	Tendance à gélifier	Soluble à chaud	Pas de gel
	Chlorométhylbenzène	Soluble à chaud	Pas de gel	Soluble à chaud	Pas de gel
	Tetraline	Soluble à chaud	Pas de gel	Soluble à chaud	Gel

Pour la série C_{11} -Phe-NH₂ dans les solvants alcanes linéaires, seuls les solvants hexane et iso-octane n'ont pas entraînés la formation d'un gel. Les autres gels formés ont un aspect blanc opalescent (Figure 16).



Figure 16 : Gels de la série C_{11} -Phe-NH₂ – Solvants alcanes linéaires

Des gels sont formés dans les quatre solvants aromatiques testés : les gels sont transparents (Figure 17).

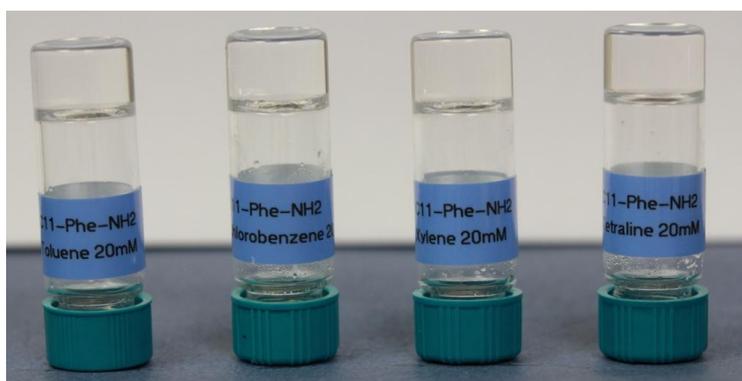


Figure 17 : Gels de la série C_{11} -Phe-NH₂ – Solvants aromatiques

Pour la série C_{11} -Phe-Py₂ dans les solvants alcanes linéaires, des gels ont été formés, sauf avec l'hexane. Il a été remarqué que les gels ne sont pas très stables et certains, avec l'heptane et l'iso-octane, perdaient du solvant. Aucun gel ne s'est formé dans les solvants aromatiques.

Pour la série C_{11} -Phe-Py₃ dans les solvants alcanes linéaires, il a été constaté qu'un gel commence à apparaître (tendance à gélifier) à partir des chaînes à neuf carbones, pour donner un gel à proprement parler dans le decane, le un-decane et le dodecane. Contrairement à son homologue C_{11} -Phe-Py₂, il a été remarqué qu'une tendance à gélifier apparaît dans le xylène (Figure 18).

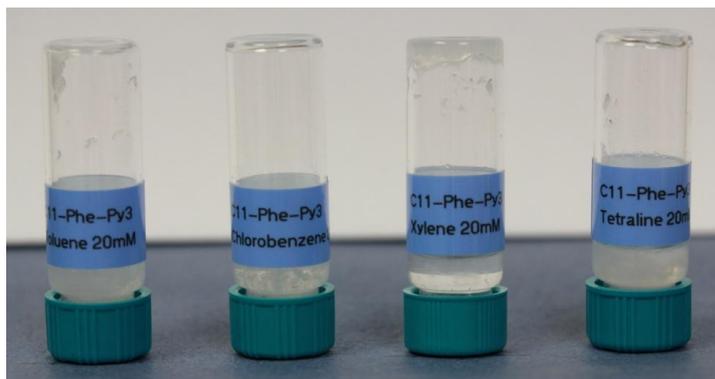


Figure 18 : Gels de la série C₁₁-Phe-Py₃ – Solvants aromatiques

Pour la série C₁₁-Phe-Py₄ dans les solvants alcanes linéaires, seules des tendances à gélifier sont observées à partir du decane. Dans les solvants aromatiques, il est constaté une tendance à gélifier dans le toluène et un gel blanc opaque est formé dans la tétraline (Figure 19).

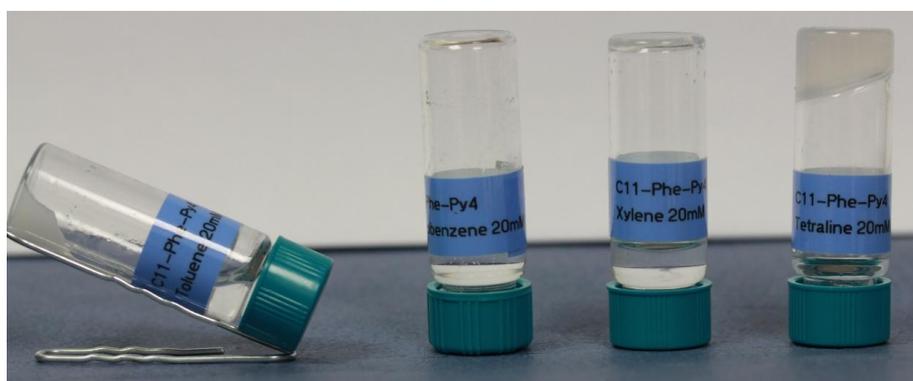


Figure 19 : Gels de la série C₁₁-Phe-Py₄ – Solvants aromatiques

Les observations de cette première série de résultats, aux concentrations testées et tous solvants confondus, sont les suivantes : la molécule C₁₁-Phe-NH₂ forme le plus de gels. L'ajout du cycle pyridine dans la structure moléculaire entraîne une diminution du nombre de gels formés. La présence de l'azote en position 4 du cycle pyridine (molécule C₁₁-Phe-Py₄) est la plus défavorable à la formation de gel.

b) Molécules avec un acide aminé leucine :

Voyons à présent les résultats obtenus (Tableau X) avec les molécules contenant un acide aminé leucine (Figure 20).

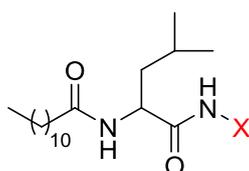


Figure 20 : Molécule avec un acide aminé leucine

X : décrit dans le Tableau VI.

Tableau X : Résultats pour les molécules avec un acide aminé leucine

En vert, les observations à une heure avec formation de gel – En gris, l'absence de gel.

		C ₁₁ -Leu-NH ₂ (20 mM)		C ₁₁ -Leu-Py ₂ (20 mM)		C ₁₁ -Leu-Py ₄ (20 mM)	
		t ₀	t ₁	t ₀	t ₁	t ₀	t ₁
Alcanes linéaires (1 mL)	Hexane	Soluble à chaud	Gel	Soluble à chaud	Gel	Pas soluble à chaud	Pas de gel
	Heptane	Soluble à chaud	Gel	Soluble à chaud	Gel	Soluble à chaud	Gel
	Octane	Soluble à chaud	Gel	Soluble à chaud	Gel	Soluble à chaud	Gel
	Iso-octane	Soluble à chaud	Gel	Soluble à chaud	Gel	Soluble à chaud	Gel
	Nonane	Soluble à chaud	Gel	Soluble à chaud	Gel	Soluble à chaud	Gel
	Decane	Soluble à chaud	Gel	Soluble à chaud	Gel	Soluble à chaud	Gel
	Undecane	Soluble à chaud	Gel	Soluble à chaud	Gel	Soluble à chaud	Gel
	Dodecane	Soluble à chaud	Gel	Soluble à chaud	Gel	Soluble à chaud	Gel
Aromatiques (1 mL)	Toluène	Soluble à chaud	Gel	Soluble à chaud	Pas de gel	Soluble à chaud	Pas de gel
	<i>Para</i> -xylène	Soluble à chaud	Pas de gel	Soluble à chaud	Pas de gel	Soluble à chaud	Pas de gel
	Chlorométhylbenzène	Soluble à chaud	Pas de gel	Soluble à chaud	Pas de gel	Soluble à chaud	Pas de gel
	Tetraline	Soluble à chaud	Gel	Soluble à chaud	Pas de gel	Soluble à chaud	Pas de gel

NB : dans le cadre de l'étude photographique sur la faisabilité de formuler un gel, l'étude de la série C₁₁-Leu-Py₃ sera réalisée par un autre membre du laboratoire. Les résultats ne sont donc pas disponibles dans ce mémoire.

Pour la série C₁₁-Leu-NH₂ dans les solvants alcanes linéaires, tous les solvants ont permis la formation d'un gel blanc opaque (Figure 21).



Figure 21 : Gels de la série C₁₁-Leu-NH₂ – Solvants alcanes linéaires

Dans le cas des solvants aromatiques, des gels plus ou moins translucides se sont formés dans le toluène et la tétraline (Figure 22).



Figure 22 : Gels de la série C₁₁-Leu-NH₂ – Solvants aromatiques

Pour la série C₁₁-Leu-Py₂ dans les solvants alcanes linéaires, tous les solvants ont permis la formation d'un gel complètement transparent (exemples de gel obtenus dans des solvants alcanes linéaires, à partir de l'octane sur la Figure 23). Alors qu'aucun gel n'est formé dans les solvants aromatiques.

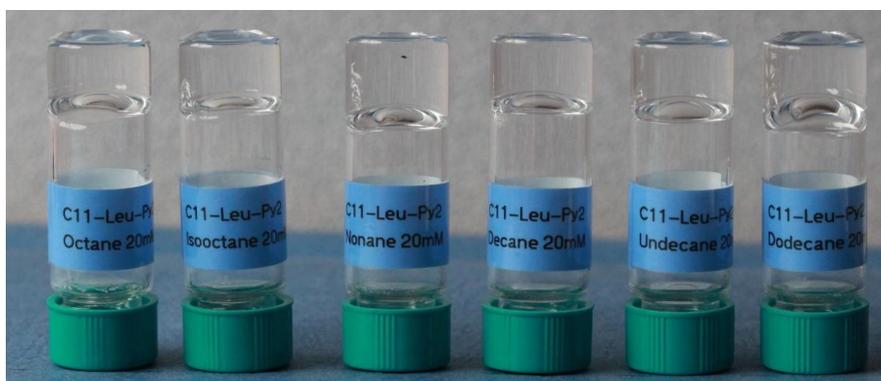


Figure 23 : Gels de la série C₁₁-Leu-Py₂ – Solvants alcanes linéaires

Pour la série C₁₁-Leu-Py₄ dans les solvants alcanes linéaires, à part l'hexane, tous les solvants ont permis la formation d'un gel complètement transparent (Figure 24). Alors qu'aucun gel n'est formé dans les solvants aromatiques.

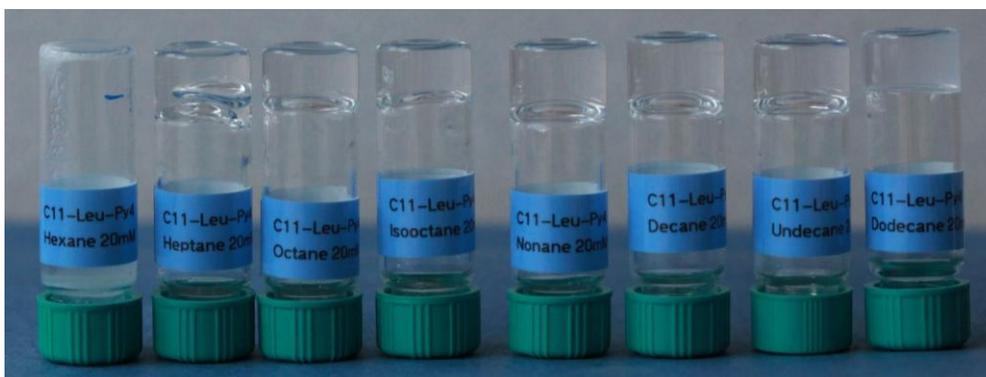


Figure 24 : Gels de la série C₁₁-Leu-Py₄ – Solvants alcanes linéaires

Les observations à faire sur cette deuxième série de résultats, aux concentrations testées et tous solvants confondus, sont les suivantes : la molécule C₁₁-Leu-NH₂ forme le plus de gels, observation identique à la série avec l'acide aminé phénylalanine. Au contraire, l'impact de la position de l'azote dans le cycle pyridine ne se fait pas ressentir pour cette série avec l'acide aminé leucine. L'ajout de ce cycle pyridine défavorise la formation de gels dans les solvants aromatiques.

c) Molécule avec un acide aminé lysine :

Voyons à présent les résultats obtenus (Tableau XI) avec la molécule contenant un acide aminé lysine (Figure 25).

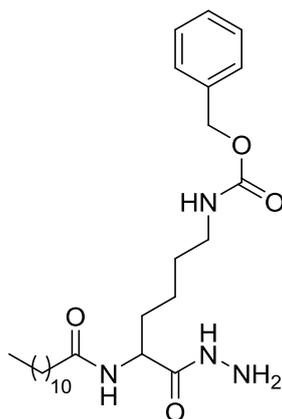


Figure 25 : Molécule avec un acide aminé lysine

X : décrit dans le Tableau VI.

Tableau XI : Résultats pour la molécule avec un acide aminé lysine

En vert, la formation de gel – En gris, l'absence de solubilité à chaud et/ou de gel – En orange une tendance à gélifier – En hachuré, les transformations partielles.

		C₁₁-Lys-NH₂ (20 mM)	
		t₀	t₁
Alcanes linéaires	Hexane	Pas soluble à chaud	Pas de gel
	Heptane	Pas soluble à chaud	Pas de gel
	Octane	Soluble à chaud	Gel (perte de solvant)
	Iso-octane	Pas soluble à chaud	Pas de gel
	Nonane	Soluble à chaud	Gel
	Decane	Soluble à chaud	Gel
	Undecane	Soluble à chaud	Gel
	Dodecane	Soluble à chaud	Gel

Pour la série C₁₁-Lys-NH₂ dans les solvants alcanes linéaires, l'hexane, l'heptane et l'iso-octane n'ont pas permis la formation de gel. Un gel à été formé dans l'octane mais avec une forte perte de solvant. à partir du nonane, des gels blancs opaques se sont formés (Figure 26).

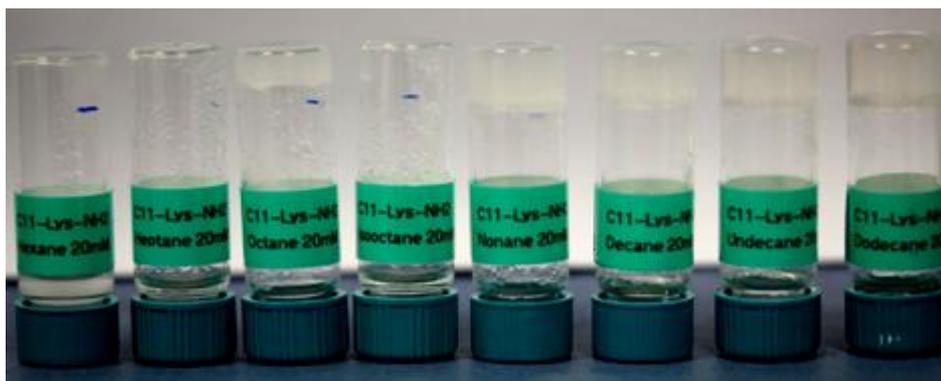


Figure 26 : Gels de la série C₁₁-Lys-NH₂ – Solvants alcanes linéaires

1.2.1.3 Interprétations et conclusions de l'étape de formulation

Plusieurs observations générales ressortent des résultats présentés. Malgré la polarité des molécules gélifiantes, leur dissolution dans les solvants utilisés est dans la majorité des cas possible à chaud. Les couples molécules gélifiantes/solvants sont pertinents au vu du nombre de gels obtenus en suivant un protocole unique.

L'aspect visuel plus ou moins limpide du gel formé témoigne de l'arrangement des liaisons dans le réseau tridimensionnel et la formation d'agrégats plus ou moins volumineux. En effet, certains gels ont un aspect totalement transparent (Figure 24 par exemple) alors que d'autres gels sont plus opaques (Figure 21 par exemple). Cette différence s'explique par la formation d'agrégats qui dispersent la lumière (23).

Pour les résultats « tendance à gélifier », des perspectives sont toujours envisageables en augmentant la concentration en molécule gélifiante (supérieure à 20 mM).

Par rapport à la molécule gélifiante, la position de l'azote sur le cycle pyridine a une influence importante sur la formation ou non d'un gel, les résultats seront détaillés dans la suite par famille de molécules, en fonction de l'acide aminé présent sur la chaîne latérale.

Concernant les solvants, si la molécule gélifiante est insoluble, la formation d'un gel est donc impossible. Ce problème de solubilité est notamment rencontré avec les solvants à chaîne carbonée courte comme l'hexane et l'heptane. Il est également rencontré avec l'iso-octane où 50% des molécules gélifiantes testées sont insolubles ou partiellement solubles à chaud. Ce problème n'est pas rencontré avec l'octane : le passage d'un alcane linéaire (octane) à ramifié (iso-octane) diminue la solubilité et ainsi diminue la potentialité d'avoir un gel. En ce qui concerne les solvants aromatiques testés, les molécules gélifiantes testées présentent une très bonne solubilité (solubilité immédiate à l'ajout du solvant), mais peu de gels se forment : 31% de formation de gels pour les molécules avec un acide aminé phénylalanine et 17% pour les molécules avec un acide aminé leucine.

D'une manière générale, plus le nombre de carbones de l'alcane linéaire constituant le solvant se rapproche du nombre de carbone de la chaîne carbonée de la molécule gélifiante, et plus la gélification est aisée.

Voyons maintenant les interprétations et conclusions qui peuvent être tirées par famille de molécules gélifiantes ou par nature de l'acide aminé.

a) Molécules avec un acide aminé phénylalanine :

Pour cette famille, les molécules gélifiantes étant insolubles dans l'hexane, aucun gel ne s'est formé. Il est remarqué également que plus la chaîne carbonée du solvant alcane linéaire est longue, plus cela favorise la formation d'un gel.

Dans les solvants alcanes linéaires, le fait de décaler l'azote vers l'extrémité de la molécule (en passant de la position 2 sur le cycle pyridine, à la position 4) empêche la gélification :

- C₁₁-Phe-Py₂ : formation d'un gel à partir d'un solvant à 7 atomes de carbone,
- C₁₁-Phe-Py₃ : formation d'un gel à partir d'un solvant à 10 atomes de carbone,
- C₁₁-Phe-Py₄ : uniquement des tendances à gélifier, pas de gel formé.

La tendance inverse est constatée dans les solvants aromatiques :

- Aucun gel n'est formé avec C₁₁-Phe-Py₂,
- Une tendance à gélifier apparaît pour le couple C₁₁-Phe-Py₃/xylène,
- Tendance à gélifier pour le couple C₁₁-Phe-Py₄/toluène et un gel est formé pour le couple C₁₁-Phe-Py₄/tetraline.

Les solvants aromatiques ne semblent pas favorables à la formation de gel avec les molécules comportant un cycle pyridine (un seul gel obtenu sur douze formulations). De plus, le chlorométhylbenzène ne donne aucun résultat, à la concentration de 20 mM de molécule gélifiante.

La molécule C₁₁-Phe-NH₂ est un bon candidat avec formation d'un gel dans tous les solvants testés, à l'exception de l'hexane et de l'iso-octane.

En résumé, pour cette famille de molécules avec les solvants alcanes linéaires, 50% des formulations aboutissent sur la formation d'un gel contre 31.3% avec les solvants aromatiques, aux concentrations testées.

b) Molécules avec un acide aminé leucine :

Dans les solvants alcanes linéaires, seul le couple C₁₁-Leu-Py₄/hexane ne forme pas de gel (même observation que C₁₁-Phe-Py₄/hexane). Les gels formés ont un aspect transparent avec le cycle pyridine et un aspect laiteux avec le -NH₂ terminal.

Dans les solvants aromatiques, seulement deux gels sont obtenus C₁₁-Leu-NH₂ avec le toluène et la tetraline. La même observation que pour les molécules avec un acide aminé phénylalanine peut être faite avec l'absence totale de formation de gel dans le chlorométhylbenzène.

En résumé, pour cette famille de molécules avec les solvants alcanes linéaires, 95.8% des formulations aboutissent sur la formation d'un gel contre 16.7% avec les solvants aromatiques, aux concentrations testées. Cette famille de molécules semble être un bon candidat avec les alcanes linéaires.

c) Molécule avec un acide aminé lysine :

Seule la molécule C₁₁-Lys-NH₂ a été testée dans les alcanes linéaires. Les gels obtenus sont blancs opaques et ne se forment qu'à partir de l'octane, mais avec perte de solvant importante. La même observation C₁₁-Phe-NH₂ peut être faite avec l'absence de formation de gel pour le couple C₁₁-Lys-NH₂ /iso-octane.

En résumé, pour cette famille de molécules avec les solvants alcanes linéaires, 62.5% des formulations aboutissent sur la formation d'un gel.

d) Impact de la nature de l'acide aminé :

Au vu des interprétations et conclusions présentées ci-dessus, un dernier type d'interprétations peut être fait en regroupant les molécules avec un groupement NH₂ terminal (sans cycle pyridine) afin de voir en détail l'impact de la nature de l'acide aminé.

Tableau XII : Résultats pour les molécules avec un NH₂ terminal (sans cycle pyridine)

Acide aminé	Phénylalanine	Leucine	Lysine
Caractéristiques	Purement aromatique.	Purement aliphatique.	Partie aliphatique constituée des quatre carbones sp ³ . Partie aromatique avec la fonction uréthane.
Pourcentage de gels formés	83% dont : - 75% dans les alcanes linéaires, - 100% dans les solvants aromatiques.	83% dont : - 100% dans les alcanes linéaires, - 50% dans les solvants aromatiques.	63% (uniquement alcanes linéaires)

La phénylalanine est un acide aminé et est favorable à la formation de gels dans les solvants aromatiques. Au contraire, la leucine est un acide aminé aliphatique et est favorable à la formation de gels dans les alcanes linéaires.

1.2.1.4 Résultats de l'étude du vieillissement

Au vu des résultats obtenus précédemment, une nouvelle stratégie a été mise en place pour l'étude du vieillissement des gels. Il s'agit ici de réaliser des séries de gel en conservant le même solvant et en faisant varier la molécule gélifiante.

À la différence de l'étude précédente où l'état du gel était étudié à un instant t , l'étude du vieillissement des gels supramoléculaires va étudier l'état du gel dès sa formation (le gel est alors dans un état métastable (cinétiquement piégé)), puis son évolution au cours du temps. Cet état métastable initial va naturellement évoluer au cours du temps vers un état thermodynamiquement plus stable.

Il a été constaté que les gels se forment plus facilement à partir des solvants alcanes linéaires, avec plus de neuf carbones : nonane, décane, undécane, dodécane. Ces séries ont été testées avec deux familles de molécules, comportant les acides aminés leucine et phénylalanine, toujours à une concentration de 20 mM. L'étude de vieillissement s'est donc resserrée sur ces deux familles de molécules gélifiantes dans les quatre solvants mentionnés précédemment. Cette étude est distincte de la première étude de formulation abordée dans les deux paragraphes précédents.

Dans l'objectif d'étudier le comportement des gels au cours du temps, des observations ont été réalisées au bout d'une, deux et trois heures, puis régulièrement pendant deux jours. Les études sur les différentes séries n'ont pas été menées en parallèle, les intervalles de temps entre les différentes observations peuvent donc varier d'un solvant à un autre. Afin de ne pas fragiliser les gels outre mesure, les piluliers n'ont été inversés qu'à la première observation (t_1). Afin de rester dans des conditions environnementales relativement constantes, les piluliers ont été placés dans une salle climatisée. L'aspect des gels est observé en faisant bouger délicatement le pilulier.

a) Série dans le nonane :

Les résultats obtenus sont présentés dans le Tableau XIII (les photographies sont disponibles en Annexe 1 : Photographies de l'étude de vieillissement). Les principaux changements observés sont les suivants :

- C_{11} -Leu-Py₃ : Absence de gel, mais apparition de billes blanches (cristallisation partielle) dans le fond du pilulier entre la 6^{ème} et la 24^{ème} heure ;
- C_{11} -Phe-Py₂ : Léger trouble du gel après 30 heures ;
- C_{11} -Phe-Py₃ : Cristallisation à partir de t_{3h} , augmentation du nombre de cristaux au cours du temps ;
- C_{11} -Phe-Py₄ : Tendance à gélifier, un gel se forme dans le fond du pilulier après 24 heures.

Les autres formulations n'ont pas évolué au cours du temps.

b) Série dans le décane :

Les résultats obtenus sont présentés dans le Tableau XIV (les photographies sont disponibles en Annexe 1 : Photographies de l'étude de vieillissement). Les principaux changements observés sont les suivants :

- C₁₁-Leu-Py₃ : Absence de gel au départ (solution), mais apparition de billes blanches (cristallisation partielle) dans le fond du pilulier entre la 3^{ème} et la 18^{ème} heure. Augmentation du nombre de billes avec le temps ;
- C₁₁-Phe-Py₂ : Léger trouble du gel après 18 heures qui s'intensifie progressivement avec le temps ;
- C₁₁-Phe-Py₃ : Gel blanc opaque avec une légère perte de solvant pendant la première heure. Gel solide et résistant ensuite ;
- C₁₁-Phe-Py₄ : Tendance à gélifier, présence d'un gel dans le fond du pilulier avec des morceaux de gel dans le liquide qui s'est échappé.
- Les autres formulations n'ont pas évolué au cours du temps.

c) Série dans le undécane :

Les résultats obtenus sont présentés dans le Tableau XV (les photographies sont disponibles en Annexe 1 : Photographies de l'étude de vieillissement). Les principaux changements observés sont les suivants :

- C₁₁-Leu-Py₃ : Absence de gel au départ (solution), mais apparition de billes blanches (cristallisation partielle) entre la 6^{ème} et la 24^{ème} heure créant une masse visqueuse ;
- C₁₁-Leu-Py₄ : Léger trouble du gel après 24 heures qui s'intensifie progressivement avec le temps ;
- C₁₁-Phe-Py₂ : Gel transparent qui se trouble progressivement avec le temps dès la 2^{ème} heure.
- Les autres formulations n'ont pas évolué au cours du temps.

d) Série dans le dodécane :

Les résultats obtenus sont présentés dans le Tableau XVI (les photographies sont disponibles en Annexe 1 : Photographies de l'étude de vieillissement). Les principaux changements observés sont les suivants :

- C₁₁-Leu-Py₃ : Absence de gel au départ (solution), mais apparition de billes blanches (cristallisation partielle) entre la 6^{ème} et la 24^{ème} heure et augmentant progressivement avec le temps ;
- C₁₁-Phe-Py₂ : Gel transparent qui se trouble entre la 6^{ème} et la 24^{ème} heure, trouble qui s'intensifie progressivement avec le temps.
- Les autres formulations n'ont pas évolué au cours du temps.

Tableau XIII : Série dans le nonane
 En orange, les principaux changements rencontrés.

	Nonane						
	t _{1h}	t _{2h}	t _{3h}	t _{6h}	t _{24h}	t _{30h}	t _{50h}
C₁₁-Leu-Py₂	Gel transparent	Gel transparent	Gel transparent	Gel transparent	Gel transparent	Gel transparent	Gel transparent
C₁₁-Leu-Py₃	Pas de gel (solution)	Pas de gel (solution)	Pas de gel (solution)	Pas de gel (solution)	Apparition de billes blanches	Billes	Billes
C₁₁-Leu-Py₄	Gel transparent	Gel transparent	Gel transparent	Gel transparent	Gel transparent	Gel transparent	Gel transparent
C₁₁-Leu-NH₂	Gel blanc opaque	Gel blanc opaque	Gel blanc opaque	Gel blanc opaque	Gel blanc opaque	Gel blanc opaque	Gel blanc opaque
C₁₁-Phe-Py₂	Gel transparent	Gel transparent	Gel transparent	Gel transparent	Gel transparent	Gel trouble	Gel trouble
C₁₁-Phe-Py₃	Gel blanc opaque	Gel blanc opaque Perte de solvant	Gel blanc opaque Cristallisation partielle	Gel blanc opaque Dépôts blancs	Gel blanc opaque Augmentation du nombre de cristaux	Gel blanc opaque Augmentation du nombre de cristaux	Gel blanc opaque Perte de solvant
C₁₁-Phe-Py₄	Tendance à gélifier	Tendance à gélifier	Tendance à gélifier Perte de solvant	Tendance à gélifier	Gel dans le fond du pilulier	Gel dans le fond du pilulier	Gel dans le fond du pilulier
C₁₁-Phe-NH₂	Gel trouble	Gel trouble	Gel trouble	Gel trouble	Gel trouble	Gel trouble	Gel trouble

Tableau XIV : Série dans le décane
En orange, les principaux changements rencontrés.

	Décane						
	t _{1h}	t _{2h}	t _{3h}	t _{18h}	t _{25h}	t _{43h}	t _{66h}
C₁₁-Leu-Py₂	Gel transparent	Gel transparent	Gel transparent	Gel transparent	Gel transparent	Gel transparent	Gel transparent
C₁₁-Leu-Py₃	Pas de gel (solution)	Pas de gel (solution)	Pas de gel (solution)	Cristallisation partielle	Augmentation du nombre de cristaux	Augmentation du nombre de cristaux	Augmentation du nombre de cristaux
C₁₁-Leu-Py₄	Gel transparent	Gel transparent	Gel transparent	Gel transparent	Gel transparent	Gel transparent	Gel transparent
C₁₁-Leu-NH₂	Gel blanc opaque	Gel blanc opaque	Gel blanc opaque	Gel blanc opaque	Gel blanc opaque	Gel blanc opaque	Gel blanc opaque
C₁₁-Phe-Py₂	Gel transparent	Gel transparent	Gel transparent	Léger trouble	Trouble augmente progressivement	Trouble augmente progressivement	Trouble augmente progressivement
C₁₁-Phe-Py₃	Gel blanc opaque Perte légère de solvant	Gel solide/résistant	Gel blanc opaque				
C₁₁-Phe-Py₄	Tendance à gélifier	Gel dans le fond du pilulier Morceaux de gel dans le liquide	Gel dans le fond du pilulier Morceaux de gel dans le liquide	Gel dans le fond du pilulier Morceaux de gel dans le liquide	Gel dans le fond du pilulier Morceaux de gel dans le liquide	Gel dans le fond du pilulier Morceaux de gel dans le liquide	Gel dans le fond du pilulier Morceaux de gel dans le liquide
C₁₁-Phe-NH₂	Gel trouble	Gel trouble	Gel trouble	Gel trouble	Gel trouble	Gel trouble	Gel trouble

Tableau XV : Série dans le undécane
 En orange, les principaux changements rencontrés.

	Undécane						
	t _{1h}	t _{2h}	t _{3h}	t _{6h}	t _{24h}	t _{30h}	t _{50h}
C₁₁-Leu-Py₂	Gel transparent	Gel transparent	Gel transparent	Gel transparent	Gel transparent	Gel transparent	Gel transparent
C₁₁-Leu-Py₃	Pas de gel (solution)	Pas de gel (solution)	Pas de gel (solution)	Pas de gel (solution)	Apparition de billes Masse visqueuse	Masse visqueuse	Masse visqueuse
C₁₁-Leu-Py₄	Gel transparent	Gel transparent	Gel transparent	Gel transparent	Léger trouble	Trouble augmente progressivement	Trouble augmente progressivement
C₁₁-Leu-NH₂	Gel blanc opaque	Gel blanc opaque	Gel blanc opaque	Gel blanc opaque	Gel blanc opaque	Gel blanc opaque	Gel blanc opaque
C₁₁-Phe-Py₂	Gel transparent	Se trouble légèrement	Trouble augmente	Trouble augmente	Trouble augmente	Trouble augmente	Trouble augmente
C₁₁-Phe-Py₃	Gel blanc opaque Perte légère de solvant	Gel blanc opaque	Gel blanc opaque	Gel blanc opaque	Gel blanc opaque	Gel blanc opaque	Gel blanc opaque
C₁₁-Phe-Py₄	Tendance à gélifier	Tendance à gélifier	Tendance à gélifier	Tendance à gélifier	Tendance à gélifier	Tendance à gélifier	Tendance à gélifier
C₁₁-Phe-NH₂	Gel trouble	Gel trouble	Gel trouble	Gel trouble	Gel trouble	Gel trouble	Gel trouble

Tableau XVI : Série dans le dodécane
En orange, les principaux changements rencontrés.

	Dodécane						
	t _{1h}	t _{2h}	t _{3h}	t _{6h}	t _{24h}	t _{29h}	t _{50h}
C₁₁-Leu-Py₂	Gel transparent	Gel transparent	Gel transparent	Gel transparent	Gel transparent	Gel transparent	Gel transparent
C₁₁-Leu-Py₃	Pas de gel	Pas de gel	Pas de gel	Apparition de billes	Augmentation du nombre de billes	Augmentation du nombre de billes	Augmentation du nombre de billes
C₁₁-Leu-Py₄	Gel légèrement trouble	Gel légèrement trouble	Gel légèrement trouble	Gel légèrement trouble	Gel légèrement trouble	Gel légèrement trouble	Gel légèrement trouble
C₁₁-Leu-NH₂	Gel blanc opaque	Gel blanc opaque	Gel blanc opaque	Gel blanc opaque	Gel blanc opaque	Gel blanc opaque	Gel blanc opaque
C₁₁-Phe-Py₂	Gel transparent	Gel transparent	Gel transparent	Gel transparent	Léger trouble	Trouble augmente progressivement	Trouble augmente progressivement
C₁₁-Phe-Py₃	Gel blanc opaque Perte légère de solvant	Gel blanc opaque	Gel blanc opaque	Gel blanc opaque	Gel blanc opaque	Gel blanc opaque	Gel blanc opaque
C₁₁-Phe-Py₄	Tendance à gélifier	Tendance à gélifier	Tendance à gélifier	Tendance à gélifier	Tendance à gélifier	Tendance à gélifier	Tendance à gélifier
C₁₁-Phe-NH₂	Gel trouble	Gel trouble	Gel trouble	Gel trouble	Gel trouble	Gel trouble	Gel trouble

1.2.1.5 Interprétations et conclusions de l'étude du vieillissement

Pour conclure sur cette étude du vieillissement des gels :

- C_{11} -Leu-Py₂ et C_{11} -Leu-NH₂ forment des gels, transparent avec la pyridine et blanc opaque avec le NH₂ terminal, qui ne présentent pas d'évolution au cours du temps dans les solvants testés. Une absence d'évolution des gels dans le temps est également remarquée pour les molécules C_{11} -Phe-Py₃ (gel blanc opaque) et C_{11} -Phe-NH₂ (gel trouble).
- Deux comportements identiques sont mis en évidence pour les molécules C_{11} -Leu-Py₄ et C_{11} -Phe-Py₂, avec l'augmentation du nombre de carbones du solvant, le gel formé se trouble de plus en plus rapidement.
- La molécule C_{11} -Leu-Py₃ est un mauvais candidat, à la concentration testée, aucun gel ne se forme. Cette constatation met en évidence l'impact de la position de l'azote sur le cycle pyridine dans la capacité de gélification.
- La molécule C_{11} -Phe-Py₄ ne forme pas de gel, elle n'entraîne que des tendances à gélifier. Cependant, la formation d'un gel apparaît au bout d'un certain temps dans le nonane et le décane.

Cette étude permet de remarquer qu'une fois que les gels sont formés, avec les molécules gélifiantes testées, ils restent relativement stables dans le temps.

II. Caractérisation des organogels

Diverses techniques permettent de caractériser les gels. Cette partie va aborder les techniques de caractérisation les plus rencontrées, dont celles utilisées au laboratoire. Ces techniques permettent de récolter les informations nécessaires à la poursuite du screening ainsi que de pouvoir développer la compréhension des mécanismes de formation des gels.

La partie expérimentale de ce mémoire est axée essentiellement sur la partie formulation. Cette partie sur la caractérisation des organogels va reprendre des données de la littérature qui seront illustrées par quelques exemples qui ont pu être réalisés au laboratoire.

II.1. Observations macroscopiques

Le premier type de caractérisation qui peut être facilement mis en place et réalisé au laboratoire est une observation macroscopique des gels. Comme détaillé avec les résultats de formulation, certains phénomènes peuvent déjà être observés à l'œil nu.

Une observation à la loupe binoculaire peut également être envisagée et permet de voir certains arrangements macroscopiques, notamment lors de la formation de billes.

II.2. Microscopie à force atomique

Le microscope à force atomique⁴ (AFM pour *Atomic Force Microscope*) est une autre technique de microscopie qui peut être employée sur les gels afin d'obtenir des images plus détaillées du réseau tridimensionnel formé. Cette technique a notamment pu être appliquée au gel formé par le couple C₁₁-Leu-NH₂ / Nonane (Figure 27). Les images ont été enregistrées par Grégory Francius (DR, LCPME) à l'aide d'un Bruker BioScope Resolve.

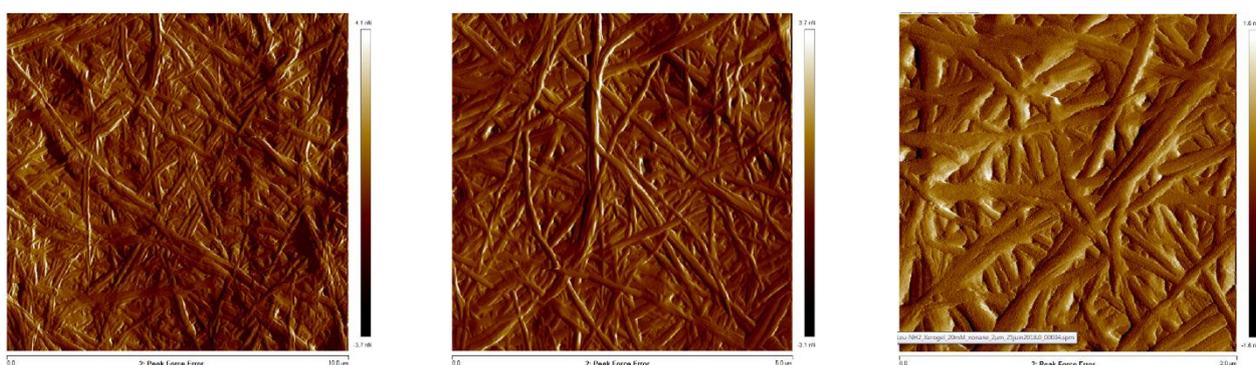


Figure 27 : Imagerie AFM du gel C₁₁-Leu-NH₂ / Nonane
Échelle d'observation de gauche à droite : 10 μm, 5 μm et 2 μm.

⁴ Cette technique d'imagerie a été réalisée au Laboratoire de Chimie Physique et Microbiologie pour les Matériaux et l'Environnement - UMR 7564, CNRS / Université de Lorraine.

Ces images nous donnent un aperçu du réseau tridimensionnel que l'on peut avoir avec le couple couple C₁₁-Leu-NH₂ / Nonane : le réseau est formé par un assemblage de fibres enchevêtrées, les fibres étant relativement rectilignes. Ces premières données, récoltées bien en amont dans l'étape de screening, permettront par la suite de comparer les assemblages entre eux ainsi que de les coupler avec les autres observations qui auront pu être faites avec les diverses méthodes de caractérisation.

II.3. Spectroscopie moléculaire

Différentes techniques spectroscopiques permettent d'étudier les interactions moléculaires. Parmi ces techniques sont notamment retrouvées la résonance magnétique nucléaire (RMN), la fluorescence, la phosphorescence et l'infrarouge (IR).

La résonance magnétique nucléaire est une méthode d'analyse détaillée et non destructive de la matière très utilisée en chimie de synthèse. Le spectre RMN obtenu permet de mettre en évidence les interactions entre les noyaux et leur environnement (67). Les données sont ainsi utilisées pour obtenir des informations sur la nature des interactions intermoléculaires, les concentrations critiques, le changement de mouvement des molécules ou sur les paramètres thermodynamiques associés à la formation du gel (68). La technique RMN a surtout son intérêt dans l'analyse des gels à matrice fluide.

L'infrarouge étant la technique la moins couteuse et la plus simple à mettre en œuvre, la suite de ce paragraphe va se concentrer uniquement sur la spectrophotométrie infrarouge. Un spectrophotomètre infrarouge est un instrument permettant de caractériser les composés organiques, notamment la structure chimique (groupes fonctionnels) des molécules et les interactions intra- et inter-moléculaires. Le principe de la spectrophotométrie infrarouge par transmission repose sur la dispersion du faisceau infrarouge incident par l'échantillon et sa détection par un récepteur thermique (69).

Dans le cas des gélifiants ayant une aptitude à établir des liaisons hydrogène, les groupes fonctionnels les plus riches en information sont les groupements carbonyles (C=O) que l'on retrouve dans les esters, acides carboxyliques, amides, uréthanes et hydrazides ainsi que les groupements NH dans le cas des trois derniers. Ces derniers donnent des vibreurs entre 1600 et 1800 cm⁻¹ et entre 3200 et 3600 cm⁻¹.

Dans le cas de la caractérisation des gels, le matériau à analyser étant parfois opaque, la technique de spectrophotométrie infrarouge est utilisée avec une analyse par réflexion, et plus particulièrement par réflexion totale atténuée (ou ATR pour *Attenuated Total Reflection*). À la

différence de la technique par transmission où le rayon incident traverse l'échantillon, la technique ATR se base sur la réflexion du rayon incident (Figure 28).

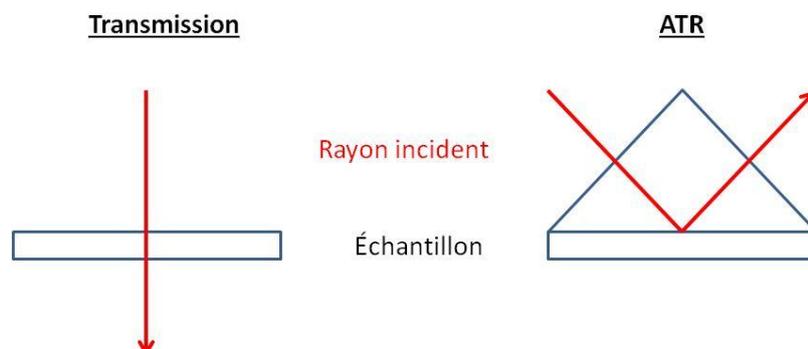


Figure 28 : Différence entre la technique IR par transmission et ATR

L'appareil utilisé au laboratoire est un appareil monofaisceau, c'est-à-dire qu'un blanc avec le solvant utilisé dans la formulation du gel doit être réalisé avant d'effectuer l'analyse de l'échantillon de gel. Le spectrophotomètre utilisé est un Tensor 27 de chez Bruker équipé d'un Pike Miracle au Germanium. Le logiciel d'acquisition permet la superposition de différents spectres. Il est ainsi possible d'évaluer l'impact du solvant utilisé sur l'assemblage moléculaire (Figure 29).

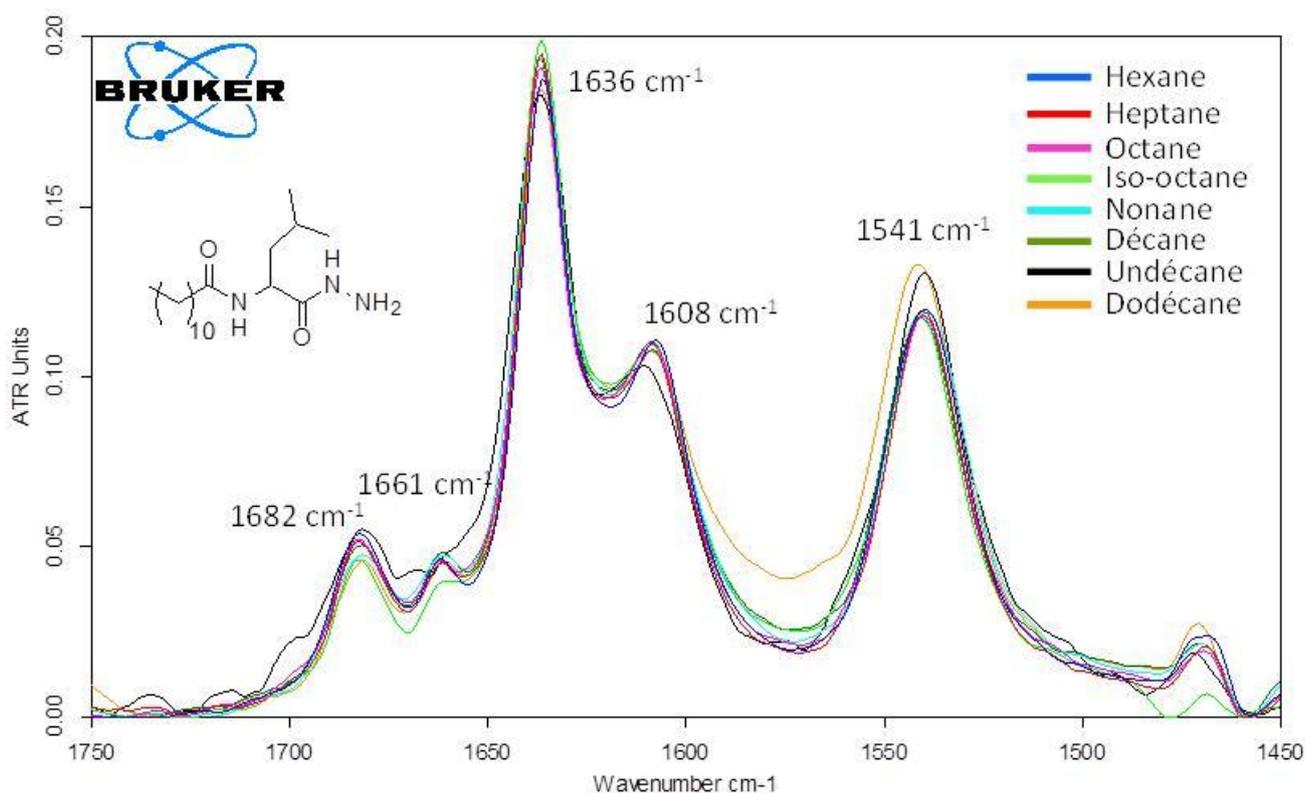


Figure 29 : C₁₁-Leu-NH₂, gels à 20 mM dans 7 alcanes linéaires et 1 ramifié
Spectres IR (ATR-germanium) enregistrés plusieurs jours après formulation.
Corrigés (ligne de base, lissage) – Spectres normalisés

Quel que soit la nature du solvant, la signature spectrale de C₁₁-Leu-NH₂ sera toujours approximativement la même. Le mode d'assemblage à l'échelle moléculaire sera donc toujours le même.

II.4. Rhéologie

Les propriétés rhéologiques ont été utilisées dès les années 1990 afin de pouvoir différencier les gels des solutions hautement visqueuses, tel que le sable humide qui passe avec succès le test d'inversion du tube sans pour autant être un gel (70). Les gels peuvent être caractérisés par les techniques classiques telles que les expériences oscillatoires ou de relaxation (70) : ces expériences permettent de déterminer les paramètres le module de conservation, G' , et le module de perte, G'' . G' est le module de conservation caractérisant l'énergie élastique alors que G'' est le module de perte qui caractérise la réponse visqueuse.

Comme observé sur la Figure 30 sur un rhéogramme théorique caractéristique d'un gel, les deux modules restent relativement constants jusqu'à une certaine valeur critique de déformation de cisaillement (cette valeur est spécifique au gel testé). Au cours de cette phase constante, G' est supérieur à G'' : c'est une caractéristique rhéologique des gels. Lorsque G'' augmente, cela traduit une déformation irréversible du gel ; une déformation réversible se traduirait par une augmentation de G' (70).

Dans les expériences oscillatoires, qui sont couramment réalisées dans les laboratoires de recherche, G' doit donc être plus grand que G'' , généralement d'un log, ce qui signifie que la relaxation des contraintes est principalement dictée par un processus élastique (71).

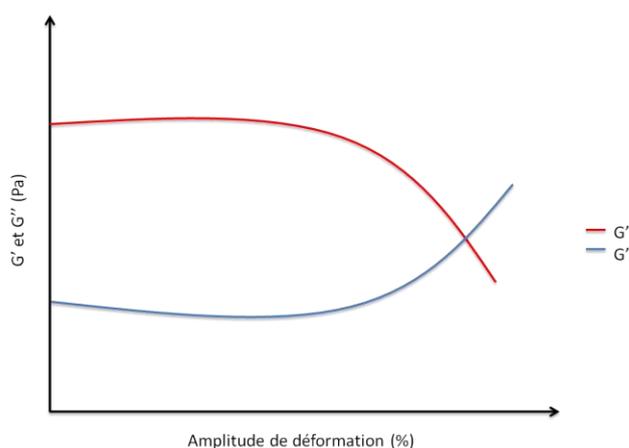


Figure 30 : Rhéogramme⁵ théorique caractéristique des gels
Évolution des modules G' et G'' lors de l'augmentation de l'amplitude de déformation.

⁵ Les rhéogrammes représentent le comportement mécanique des fluides sous l'effet de cisaillements, ils sont générés par des rhéomètres. Un rhéomètre permet de déterminer les propriétés rhéologiques d'un matériau suite à l'application de certaines contraintes (72).

La plupart des gels montrent les caractéristiques de fluides non-newtoniens : leur viscosité (force de résistance du fluide) est non constante, elle est dépendante de la vitesse de déformation et la vitesse de déformation n'est pas directement proportionnelle à la force appliquée au gel (73). Le comportement des fluides non-newtonien varie en fonction des conditions opératoires, notamment de la température : un fluide qualifié de non newtonien peut avoir le comportement d'un fluide newtonien dans certaines conditions (73).

Suivant leurs comportements rhéologiques, les gels peuvent être classés en trois familles distinctes :

- Les gels plastiques : le module de conservation de ce type de gel indique que le gel subit une déformation et commence à s'écouler (23).
- Les gels pseudo-plastiques, ou rhéofluidifiants : la viscosité du gel diminue avec l'augmentation du taux de cisaillement. En effet, les molécules se réalignent dans la direction du flux avec libération du solvant de la matrice, ce qui diminue la viscosité (23).
- Les gels thixotropiques : les liaisons dans ce type de gel sont très faibles et sont rapidement cassées par l'agitation. La solution obtenue repasse rapidement en phase gel après coagulation des particules et établissement de nouvelles liaisons (23). La particularité de la structure des fluides thixotropes est de pouvoir se désorganiser sous l'effet de cisaillements et de se réorganiser après un certain temps de repos (74).

L'évolution de la viscosité en fonction de la contrainte appliquée peut être résumée sur le graphe suivant (Figure 31) :

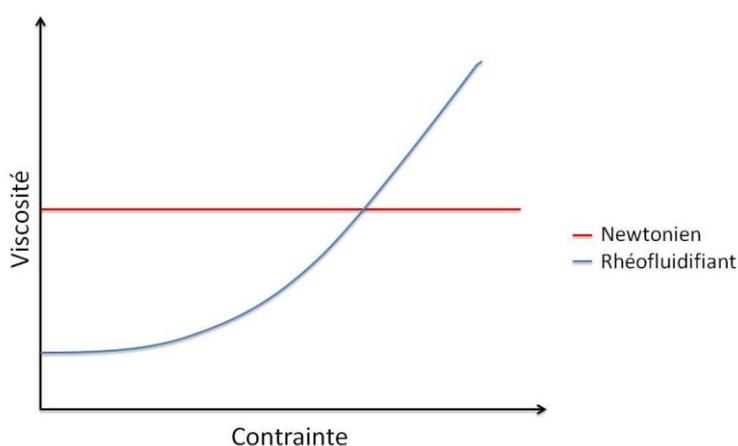


Figure 31 : Évolution de la viscosité des fluides en fonction de la contrainte appliquée

Le comportement des trois familles de gels mentionnés précédemment peut être illustré sur un autre type de graphe (Figure 32) représentant l'évolution des contraintes de cisaillement (τ) en fonction du taux de cisaillement ($\dot{\gamma}$) : les contraintes de cisaillement sont des contraintes mécaniques appliquées de manière tangentielle ou parallèle ; le taux de cisaillement va dépendre de la contrainte de cisaillement et de la nature du fluide sur lequel est appliquée la contrainte.

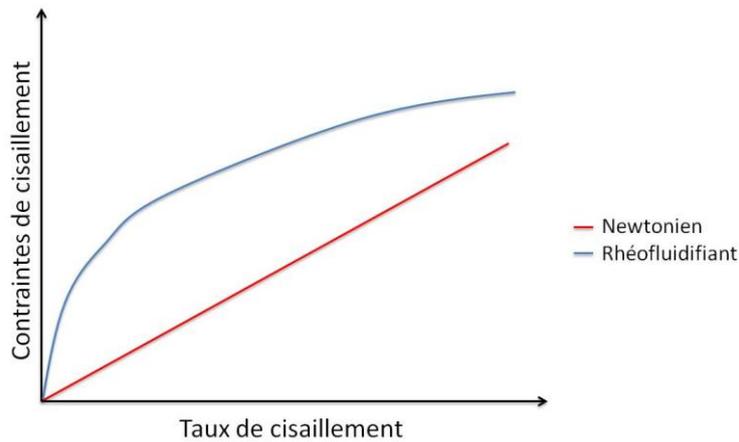


Figure 32 : Évolution des contraintes de cisaillement des fluides en fonction du taux de cisaillement appliqué
Adapté de la référence (75)

Les fluides thixotropes ont un comportement très particulier qui peut être résumé par le graphe suivant (Figure 33) :

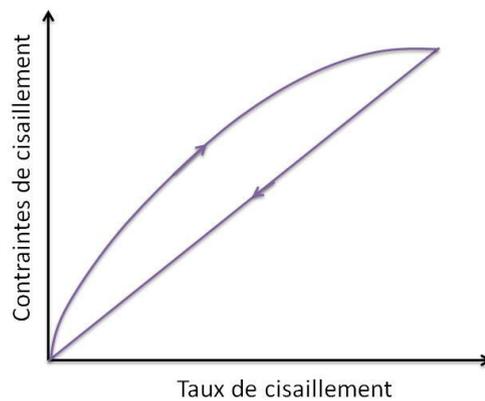


Figure 33 : Comportement d'un fluide thixotrope
Adapté de la référence (76)

La partie théorique que nous venons d'aborder a donc été appliquée expérimentalement sur les différents gels formulés. À titre d'exemple, les résultats obtenus avec la molécule C₁₁-Leu-NH₂ seront exposés. Trois types d'études sont réalisés sur une même formulation de gel :

- Un balayage en temps, permettant de connaître la cinétique de formation du gel. Pendant ce test, la contrainte est fixée à 1 Pa, alors que la vitesse angulaire varie de 0,1 à 100 rad/s. La valeur des modules G' et G'' augmentent progressivement jusqu'à obtention d'un plateau.
- Un balayage en fréquence angulaire, étudiant la mobilité au sein du gel. Ce test permet d'explorer la dynamique du système. Si les modules sont constants aux temps longs (fréquences basses) et aux temps courts (fréquences hautes) cela signifie que les gels se comportent de façon identique quelle que soit la fréquence et les molécules constitutives du système n'ont pas eu le temps de bouger. Le système apparaît figé quelle que soit la fréquence ce qui caractérise un solide viscoélastique, nous sommes alors dans le domaine

de linéarité. Comme pour le balayage en temps, la contrainte est fixée à 1 Pa et la fréquence varie de 0,1 à 100 rad/s.

- Un balayage en contrainte, permettant de déterminer la résistance du gel. Une fréquence angulaire est fixée à 1 rad/s et la contrainte appliquée au gel varie de 0,1 à 100 Pa. Au moment de la rupture du gel, les modules G' et G'' se croisent et s'inversent.

Un nouveau gel devra être formulé avant de pouvoir réaliser le dernier type d'étude qui est un balayage en température. Ce balayage permet de déterminer précisément la température à laquelle le gel redevient liquide et s'il peut se reformer après avoir été détruit thermiquement.

Les mesures rhéologiques ont été faites en cisaillement oscillatoire sur un AR 2000 de chez TE Instruments. La géométrie utilisée est une petite cuve cylindrique (diamètre 1,5 cm) munie d'une géométrie de mesure de type scissomètre, appelé également géométrie à ailettes (Figure 34).

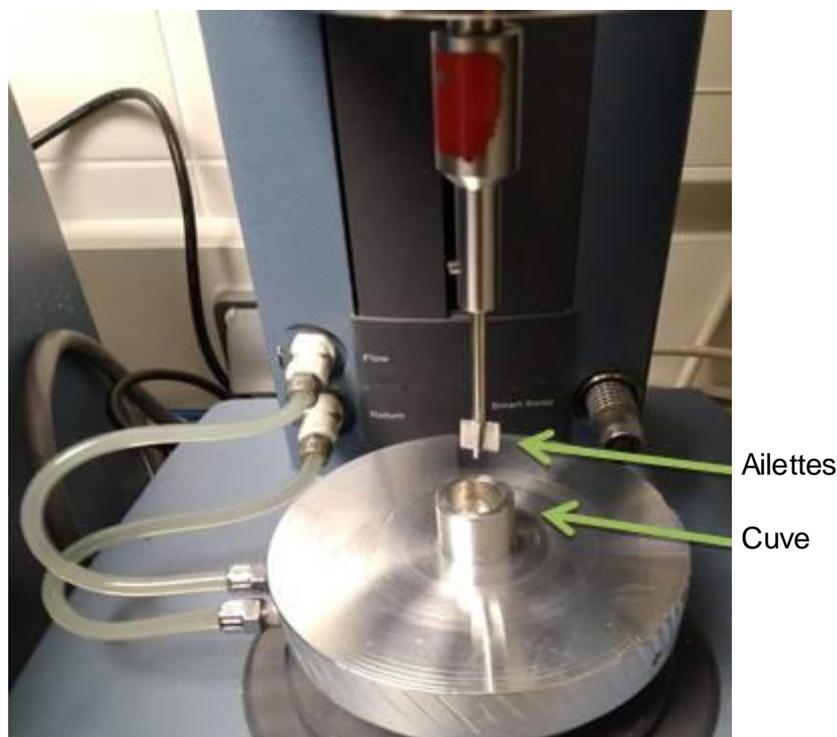
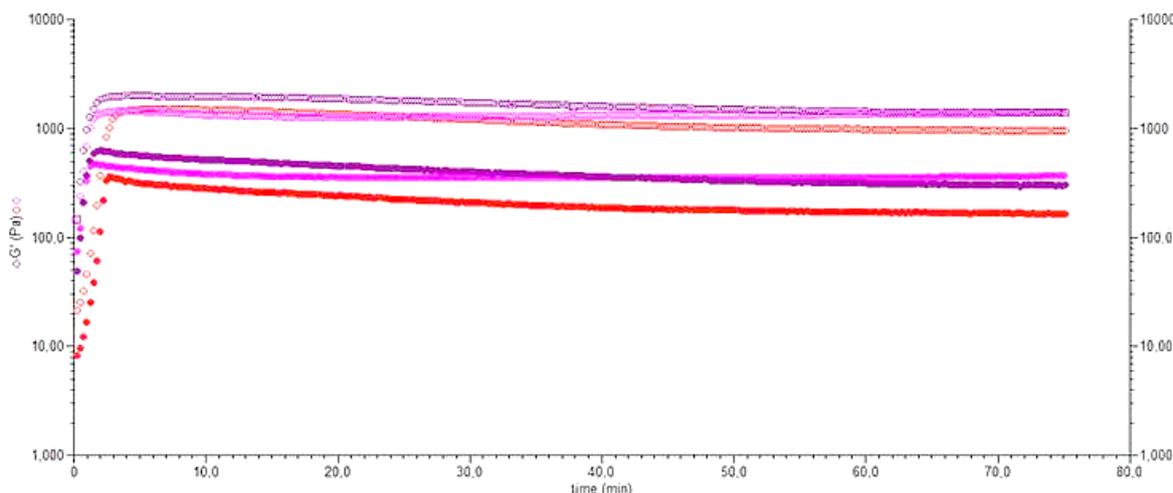


Figure 34 : Rhéomètre avec géométrie à ailettes

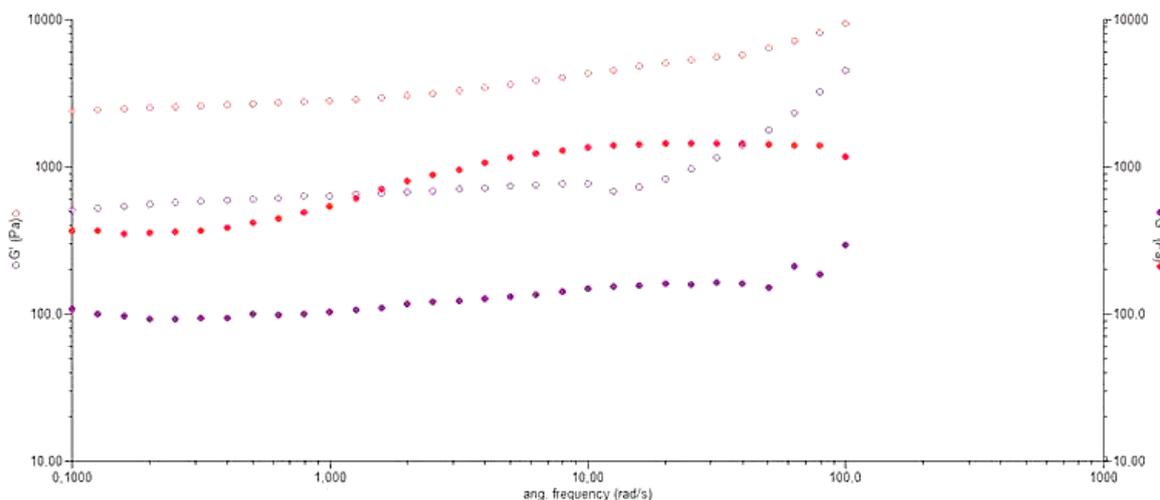
Une étude a été réalisée pour la molécule $C_{11}\text{-Leu-NH}_2$ dans le nonane. Le balayage en temps (Figure 35) a été réalisé trois fois (courbes violettes, rouges et roses, par combinaison des différents résultats) :



**Figure 35 : Rhéogramme obtenu avec un balayage en temps
Couple $C_{11}\text{-Leu-NH}_2$ / Nonane**

Les ronds creux (courbes supérieures) représentent le module G' .
Les ronds pleins (courbes inférieures) représentent le module G'' .

Ce rhéogramme permet de voir la formation du gel dans les cinq premières minutes de l'expérience avant d'enchaîner sur une phase de stabilisation du gel et d'atteindre un palier au bout d'une heure. Le balayage en fréquence angulaire est ensuite réalisé (Figure 36), sur deux gels :

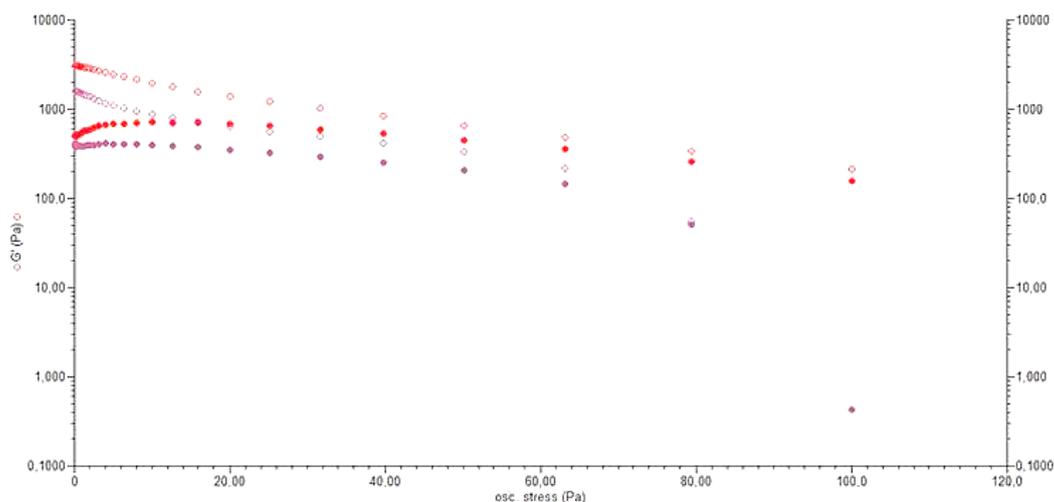


**Figure 36 : Rhéogramme obtenu avec un balayage en fréquence angulaire
Couple $C_{11}\text{-Leu-NH}_2$ / Nonane**

Les ronds creux (courbes supérieures) représentent le module G' .
Les ronds pleins (courbes inférieures) représentent le module G'' .

Le gel a tendance à se renforcer avec l'augmentation de la fréquence.

Le balayage en contrainte est réalisé à la suite (Figure 37), également sur deux gels :

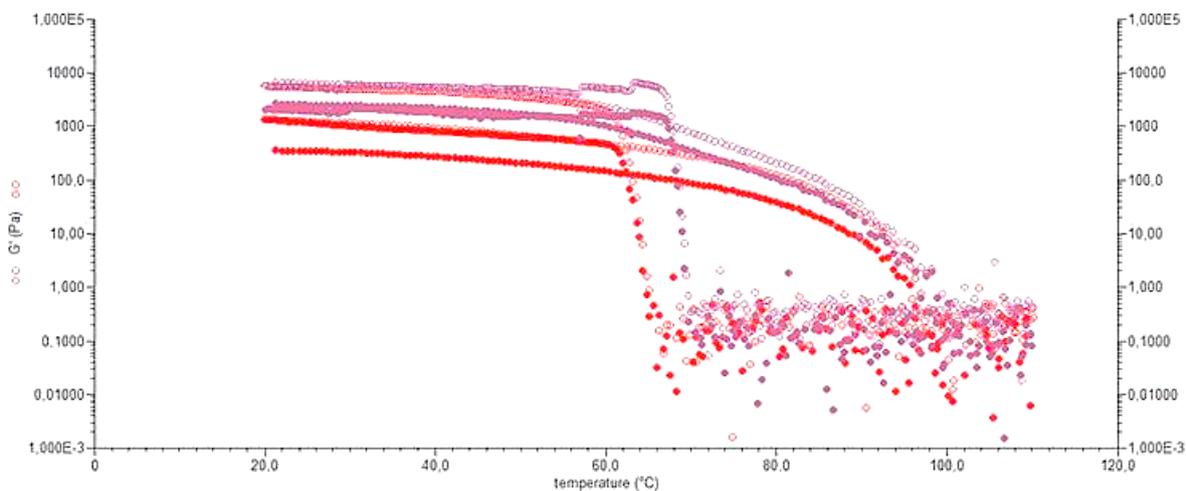


**Figure 37 : Rhéogramme obtenu avec un balayage en contrainte
Couple C₁₁-Leu-NH₂ / Nonane**

Les ronds creux (courbes supérieures) représentent le module G'.
Les ronds pleins (courbes inférieures) représentent le module G''.

Plus la contrainte imposée augmente et plus le gel s'affaiblit.

Pour finir, le balayage en température est réalisé sur une nouvelle formulation (Figure 38), également sur deux gels :



**Figure 38 : Rhéogramme obtenu avec un balayage en température
Couple C₁₁-Leu-NH₂ / Nonane**

Les ronds creux représentent le module G'. Les ronds pleins représentent le module G''.

Dans les deux cas, les gels ne se cassent pas avec une rupture nette, la destruction est progressive. Lors de la diminution de température, le gel se forme à nouveau progressivement à partir d'une température d'environ 66°C.

Suivant la même logique que pour les résultats précédents, l'objectif des données obtenues avec les différentes études est de pouvoir récolter un maximum d'informations et de pouvoir, à terme, comparer les couples molécule/solvant entre eux. Il ne s'agit pas ici de conclure de manière individuelle sur les résultats, les spectres obtenus sont caractéristiques des gels et similaires à ce que l'on peut retrouver dans la littérature.

III. Conclusion

Les organogels étant un sujet en pleine expansion, de nombreuses formulations combinant diverses molécules gélifiantes et solvant peuvent être envisagées. Il s'agit donc ici d'une étape de *screening* (ou criblage) à grande échelle dans le but de récolter un maximum d'informations et de réduire le champ de recherche au fur et à mesure.

Une fois qu'un couple molécule gélifiante-solvant a été identifié et caractérisé selon les méthodes décrites dans cette seconde partie, un travail de recherche de la concentration critique de gélation est à mettre en place afin d'identifier la concentration idéale de la molécule d'intérêt.

Cette partie s'est principalement concentrée sur les alcanes linéaires et sur les solvants aromatiques en tant que solvant organique. Il s'agit ici d'une étude théorique, bien en amont dans l'étape de développement. D'autres solvants peuvent également être utilisés, notamment pour des applications biomédicales que nous allons aborder dans la partie 3 de ce mémoire.

Partie 3 : Applications biomédicales des organogels

De nombreuses applications pour les organogels sont citées dans la littérature, dans des domaines variés tels que l'industrie alimentaire, la cosmétique, la chimie, la biotechnologie et le secteur pharmaceutique. En pharmacie, les organogels sont employés pour de nombreuses voies d'administration : orale, parentérale ou encore transdermique.

L'un des principaux désavantages des organogels est l'utilisation de solvant organique dans la formulation du gel et la toxicité qui leur est associée. Mais des études récentes ont montré qu'il était possible de formuler des organogels à base de solvants biocompatibles, et ainsi, permettre leur développement et leur utilisation dans le domaine pharmaceutique, thème de cette troisième partie.

Cette troisième et dernière partie va donc aborder les différentes applications biomédicales des organogels (non exhaustives) qui peuvent être retrouvées dans la littérature, ainsi que certains aspects généraux qui peuvent d'ores et déjà être pris en compte malgré le caractère innovant des organogels dans ce domaine. Les solvants qui seront abordés dans la suite seront donc des solvants organiques biocompatibles, en majorité des substances grasses naturelles, très différents des solvants organiques usuels ou qui ont été utilisés en formulation dans la deuxième partie de ce manuscrit.

I. Aspects généraux

Comme nous avons pu le voir dans les généralités, la thématique de recherche autour des organogels n'a pris un réel essor qu'à partir des années 2000 et les articles concernant les organogels dans le domaine pharmaceutique sont encore peu nombreux, et ce, malgré les nombreux types d'organogels développés. En effet, pour envisager une utilisation pharmaceutique, des données relatives à la toxicité, à la biocompatibilité et aux produits de dégradation doivent être fournies. Ces données restent encore insuffisantes à l'heure actuelle (77). Des études d'efficacité et des études cliniques sont peu à peu en train de se développer et fournissent ainsi les premiers résultats.

Dans les applications pharmaceutiques, ce sont les solutions aqueuses et hydro-alcooliques qui sont les plus courantes. Des gels polymères sont également utilisés, mais la plupart sont irréversibles en raison de la présence de liaisons covalentes dans leur structure. Les organogels présentent cette particularité d'être réversibles et avec une rigidité modulable (23).

Les principaux avantages et inconvénients qui sont retrouvés dans la littérature pour les organogels sont les suivants (Tableau XVII) :

Tableau XVII : Avantages et inconvénients des organogels
(Adapté de la référence (78))

Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none"> - Facilité de préparation ; - Insensibles à l'humidité ; - Thermodynamiquement stables ; - Durée de conservation plus longue et utilisation dans les médicaments à libération contrôlée ; - Suivant la composition du gel, incorporation de molécules actives lipophiles ou hydrophiles possible. 	<ul style="list-style-type: none"> - Gélification impossible si présence d'impuretés ; - Composants pouvant être couteux à l'échelle industrielle ; - Conditions de stockage (température, contenant).

Les organogels restent encore très peu envisagés pour un usage pharmaceutique, en raison de données insuffisantes sur la biocompatibilité des molécules gélifiantes et sur la toxicité des solvants organiques. Cependant, une solution envisagée afin de diminuer le risque de toxicité, consiste à synthétiser des molécules gélifiantes à base d'acides gras ou d'acides aminés (79). Concernant les acides aminés, malgré les résultats encourageants obtenus avec des dérivés de l'alanine, la gélification d'huiles végétales avec cet acide aminé se révèle assez faible. D'autres acides aminés ont donc été envisagés : la phénylalanine, le tryptophane et la tyrosine (79). En effet, ces acides aminés possèdent des sites d'interactions plus nombreux que l'alanine (cycle aromatique, fonction hydroxyle pour la tyrosine) (79).

À la suite de ces aspects généraux à considérer pour l'utilisation d'organogels dans le domaine pharmaceutique, nous allons voir les différentes applications des organogels.

II. Organogels à usage *per os*

La voie orale est la voie d'administration de médicament la plus classique. La première mention dans la littérature d'administration d'organogel *per os* date de 2005 avec l'utilisation d'un « amphiphilogel », sous-catégorie des organogels, lorsque le gel est constitué uniquement par des tensioactifs (80). Dans cette étude, le gel est formé par le couple molécule gélifiante/solvant, monostéarate de sorbitane/polysorbate 80, avec dissolution de la molécule active dans le solvant. Le gel est formé simplement par chauffage de la solution dans un bain à eau pendant 4 heures à 70°C, suivi d'un refroidissement pour former le gel. Une fois formé, le gel est introduit dans des

capsules en gélatine (80). La molécule active utilisée dans cette étude est la Ciclosporine A, un immunosuppresseur qui inhibe sélectivement les lymphocytes T auxiliaires. Largement utilisée dans la prise en charge des greffes d'organes, des études montrent également des effets sur des pathologies immunitaires et inflammatoires (psoriasis, asthme, polyarthrite rhumatoïde, par exemple). La ciclosporine est une molécule neutre, lipophile, très peu soluble dans l'eau (faible biodisponibilité) dont la formulation est relativement coûteuse et l'index thérapeutique est étroit (80). Envisager des nouvelles formulations pour cette molécule présente un intérêt économique (diminution des coûts de production) et une amélioration de la biodisponibilité.

L'étude de biodisponibilité *in vivo* a été réalisée chez le chien, avec différents types de gels formulés en faisant varier les excipients : hydrophobe et hydrophile (80). Les gels ayant été introduits dans des capsules en gélatine, ils n'ont été libérés dans l'organisme qu'après désintégration de la capsule au niveau de l'estomac, suivi de la dissolution du gel par les sucs gastriques (80). La concentration en ciclosporine dans le sang a été mesurée et donne les résultats suivants (Figure 39) :

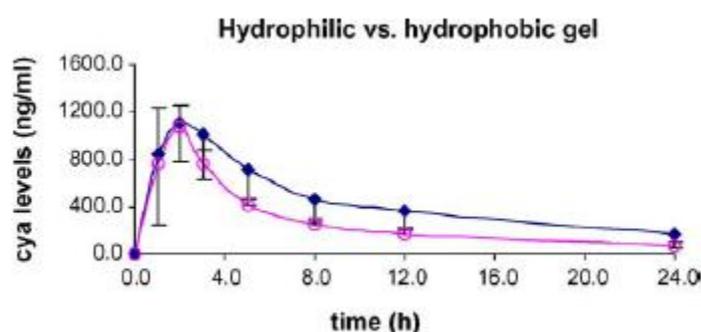


Figure 39 : Évolution de la concentration en ciclosporine dans le sang après administration orale, en fonction du temps

Extrait de la référence (80). En bleu, concentration obtenue avec un gel hydrophobe.

En rose, concentration obtenue pour un gel hydrophile.

En conclusion de cette étude, après comparaison avec le traitement commercial de référence, les gels testés présentent un profil d'absorption similaire au traitement de référence, avec une méthode de préparation relativement aisée et stable dans le temps (80).

Les molécules lipophiles ont comme principal désavantage d'être rapidement absorbées puis rapidement éliminées après une administration orale, ce qui nécessite des administrations fréquentes et régulières pour maintenir un effet thérapeutique. Dans ce contexte, l'équipe de Iwanaga *et al.* a orienté ses recherches vers les organogels et une possible libération graduelle d'une molécule active lipophile contenue dans le gel (81). La molécule gélifiante de bas poids moléculaire utilisée dans cette étude est l'acide 12-hydroxystéarique (Figure 40), capable de gélifier de nombreux solvants organiques (81).

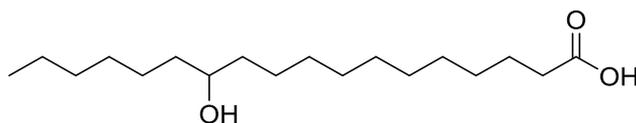


Figure 40 : Acide 12-hydroxystéarique (12-HSA)

La molécule active incorporée dans le gel est l'ibuprofène (Figure 41), un anti-inflammatoire non stéroïdien très lipophile (à pH 7.0, $\log D = 1.16$; $\log P^6 = 3.722$; $pK_a = 4.41$), facilement soluble dans un solvant huileux, servant de modèle de molécule lipophile (81).

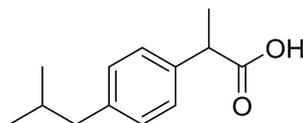


Figure 41 : Molécule d'ibuprofène

Le 12-HSA (molécule gélifiante) et l'ibuprofène (molécule active) sont ajoutés à de l'huile de soja (solvant) et chauffés à 75°C sous agitation. Après dissolution, le mélange est introduit dans des capsules de gélatine et laissé à refroidir afin que le gel se forme. Différentes concentrations en 12-HSA ont été testées (81).

Des études de libération *in vitro* ont été menées : études de libération contrôlée, évaluation de la diffusion et étude de l'érosion du gel (81). L'étude de libération contrôlée (Figure 42) montre que l'ibuprofène est libéré de plus en plus lentement avec l'augmentation de la concentration en 12-HSA, ce qui en fait un très bon candidat pour une libération contrôlée.

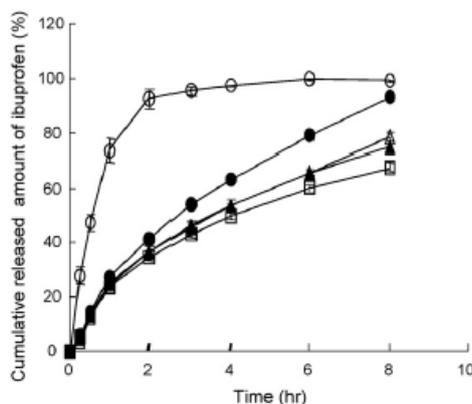


Figure 42 : Profil de libération de l'ibuprofène des organogels

Extrait de la référence (81).

De haut en bas, les courbes représentent des gels formés avec (○) 0%, (●) 2%, (Δ) 3%, (▲) 5% et (□) 10% de 12-HSA.

Des études *in vivo* chez le rat ont également été réalisées et confirment que la formulation la plus optimale est celle avec 10% de 12-HSA, permettant une augmentation de la biodisponibilité (81). L'administration d'une molécule active lipophile piégée dans un organogel permet ici de contrôler la

⁶ Coefficient de partage

libération de cette dernière et faire varier cette libération en fonction de la concentration en molécule gélifiante.

III. Organogels à usage parentéral

La voie parentérale est une voie d'administration intéressante. En effet, cette voie permet une relative facilité d'injection, une administration possible pour une action localisée, une libération prolongée de la molécule active, une diminution de la dose de médicament dans l'organisme (et donc une diminution des effets secondaires indésirables éventuels), une amélioration de l'observance et du confort du patient (82). Différents types de systèmes existent pour l'usage parentéral, tels que les émulsions, les liposomes, les microsphères biodégradables et les micelles (82). Ces différentes formes ont des avantages mais nécessitent également certaines améliorations pour des problèmes de stabilité, de durée de libération trop courte ou de clairance trop rapide, ainsi que des problèmes de fabrication (82). Dans cette optique, de nouvelles formes injectables ont été développées.

Parmi les nouvelles formes développées sont retrouvés des implants se formant *in situ* : un fluide est injecté dans l'organisme avant de se solidifier ou gélifier à l'endroit ciblé (83). Une équipe canadienne (83) a réalisé une étude chez le rat en formulant des gels avec deux molécules gélifiantes dérivées de la L-alanine dissoutes dans de l'huile de carthame, suivie par une étape d'émulsification avec un mélange eau-huile et incorporation de la molécule active peptidique, le leuprolide (Figure 43). L'acétate de leuprolide va servir dans cette étude de modèle de peptide hydrophile, c'est un analogue de l'hormone de libération de la gonadotrophine utilisé dans le traitement du cancer de la prostate, de l'endométriose et dans le traitement de la puberté précoce (83). Les résultats obtenus avec ces gels permettent de distinguer plusieurs caractéristiques :

- Le gel avec une cinétique de gélification plus rapide et une porosité plus faible va retenir plus longtemps la molécule active ;
- Le type de liaisons formées dans le gel impacte sa vitesse de dégradation ;
- Contrairement au témoin libérant la molécule active en 3 à 4 jours, les organogels testés ont permis une libération sur 3 à 4 semaines avec une aire sous la courbe largement plus importante que celle du témoin ;
- La concentration maximale observée (C_{max}) semble diminuer avec l'augmentation de la concentration en molécule gélifiante ;
- Pas de morbidité supplémentaire ou d'inflammation au niveau de l'injection n'ont été observés après l'injection en sous-cutané (83).

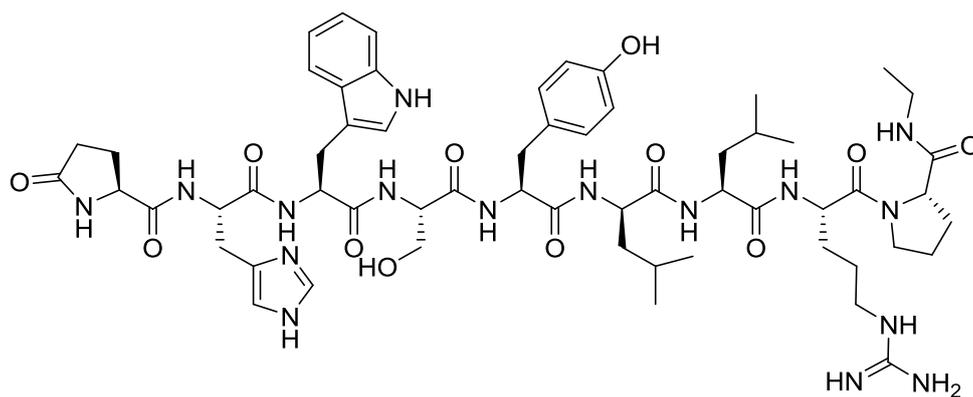


Figure 43 : Molécule de leuprolide

Cette étude présente des résultats très encourageants pour l'utilisation des organogels pour une libération prolongée de molécules hydrophiles.

Une seconde étude de libération contrôlée a concerné des molécules actives contraceptives (lévonorgestrel et éthinyl estradiol, Figure 44). Ces molécules ont été piégées dans un gel composé par le couple palmitostéarate de glycérol/Labrafil® M 1944 CS (dérivée d'huile végétale), selon les travaux rapportés par l'équipe de Gao *et al.* (84).

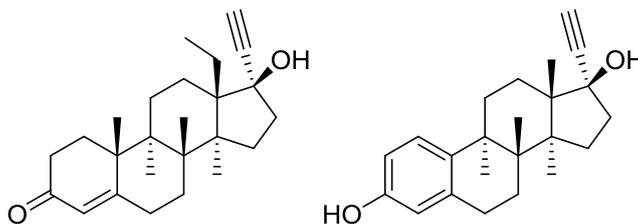


Figure 44 : Molécules de lévonorgestrel (à gauche) et d'éthinyl estradiol (à droite)

Après injection sous-cutanée du gel déjà formé, une réaction inflammatoire a été observée (84), contrairement au gel formé *in situ* mentionné dans le paragraphe précédent. Les résultats obtenus avec le lévonorgestrel montrent une suppression du cycle allant jusqu'à 20 jours avec l'organogel contre 2 jours pour le contrôle et 15 jours pour la formulation huileuse (84). Une différence encore plus importante est rencontrée avec l'éthinyl estradiol avec 35 jours de suppression du cycle pour le groupe ayant reçu l'organogel contre 2 jours pour le contrôle et 4 jours pour la formulation huileuse (84).

En conclusion de cette étude, les gels testés sont biocompatibles et biodégradables, ce qui n'est pas le cas de la plupart des implants. Ce type d'organogel convient très bien pour la libération contrôlée de molécules stéroïdes contraceptives (84).

IV. Organogels à usage topique

Est sous-entendu par usage topique toutes les voies d'administration permettant un accès direct du médicament sur le site d'action cible, c'est-à-dire les voies ophtalmique, rectale, vaginale et cutanée, la peau restant la voie topique la plus accessible et la plus employée.

L'administration d'un médicament par voie transdermique est une des voies particulières d'administration permettant à la fois une action locale et systémique de la molécule active.

La voie transdermique à visée systémique présente plusieurs avantages, notamment pour les médicaments avec une faible biodisponibilité après administration *per os* (effet de premier passage hépatique important, demi-vie courte) ou entraînant des effets secondaires indésirables (59). Cette voie d'administration est limitée par la pénétration du médicament à travers les différentes couches de la peau, principalement le *stratum corneum*⁷, qui est l'étape limitant la vitesse d'absorption percutanée (59). Il s'agit donc ici de trouver un véhicule interagissant avec la peau et permettant la perméation du médicament.

Les organogels sont des candidats intéressants pour cette voie d'administration, en effet, la plupart des composants des organogels ont comme propriété d'améliorer la perméation (surfactants, glycols, urée, ...). De plus, leur méthode de préparation est très simple. Il faut cependant s'assurer que la molécule active présente ou formant le gel ait elle aussi des propriétés physicochimiques permettant son passage à travers la peau (12).

Quelques familles d'organogels se distinguent pour leur utilisation dans la voie transdermique à effet systémique :

- Organogels de lécithine (ou phosphatidylcholine, Figure 45) : biocompatible, amphiphile, favorise la dissolution des molécules actives et améliore la perméation. Ces gels sont employés lorsque l'effet recherché est localisé à proximité de la surface de la peau et limite ainsi les effets secondaires systémiques (12).

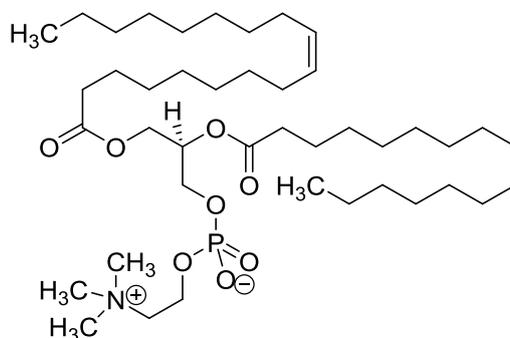


Figure 45 : Molécule de lécithine

⁷ Tissu le plus superficiel de l'épiderme.

- Organogels à base de sorbitane dérivé d'acides gras (Span pour les esters de sorbitane ou Tween pour les polysorbates (Figure 46)) : utilisés pour leur innocuité dans les formulations topiques (12,85).

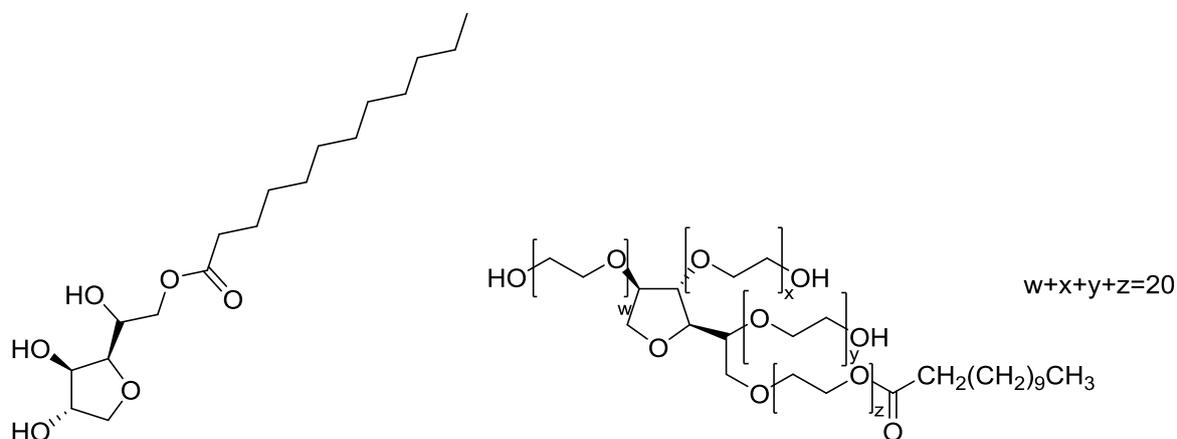


Figure 46 : Exemple de molécules de Span(R) 20 (gauche) et de Tween® 20 (droite)

Des organogels de lécithine ont été utilisés pour piéger un dérivé bromé de tetra-*p*-amidinophenoxy-neopentane (inhibiteur *in vitro* de la croissance des lignées cellulaires cancéreuses) dans le cadre du traitement de tumeurs cancéreuses au niveau de la peau (86). Des expériences *in vivo* ont été menées chez le rat, avec comme solvant de l'isopropyl palmitate (idéal pour un usage transdermique). Les conclusions de cette étude montrent qu'une application topique de l'organogel testé permet d'atteindre une concentration élevée de la molécule active au niveau cutané et sous-cutané, avec également une libération lente possible de la molécule active dans la circulation sanguine (86).

Une autre étude a été réalisée par une équipe hongroise pour une application topique d'un organogel constitué par un ester d'acide gras ajouté à du Miglyol® 812 (huile de coco fractionnée, Figure 47) chauffé à 70°C.

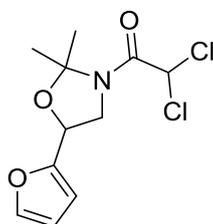


Figure 47 : Molécule de Miglyol® 812

Le composé actif dispersé dans l'organogel est le piroxicam (anti-inflammatoire non stéroïdien, Figure 48). L'effet anti-inflammatoire a été évalué *in vivo* chez le rat : trois gels ont été testés (avec différents dérivés d'esters d'acides gras) et les résultats obtenus montrent une inhibition significative

de l'œdème par rapport à la patte n'ayant pas reçu de traitement, ainsi qu'un effet systémique par absorption transdermique du piroxicam (87).

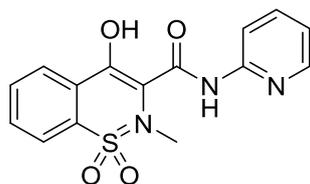


Figure 48 : Molécule de piroxicam

En addition au secteur pharmaceutique, le secteur cosmétique et notamment dermo-cosmétique connaît une croissance importante et les grands groupes investissent énormément dans le domaine de la recherche et du développement. Ce secteur permet d'identifier de nouveaux ingrédients ainsi que de nouvelles cibles pharmacologiques en passant par la conception de systèmes d'administration plus efficaces (88). Plusieurs stratégies ont été envisagées dans le domaine cosmétique afin de protéger l'agent actif (leur stabilité peut être altérée par le milieu de dispersion ou par le procédé de fabrication) mais aussi de le vectoriser pour atteindre le site d'action cible. En parallèle, la pénétration et la perméation à travers les différentes couches de la peau sont optimisées en utilisant des véhicules appropriés. Parmi les techniques développées, l'incorporation ou l'encapsulation des agents actifs dans des particules de tailles diverses sont proposées (88). Une étude modèle a été menée par l'équipe de Kirilov *et al.* sur des nanoparticules d'organogels dispersées dans l'eau : la molécule gélifiante employée est l'acide 12-hydroxystéarique (déjà mentionnée dans la partie sur les organogels à usage per os, Figure 40) avec comme solvants des huiles végétales. La molécule active incorporée dans le gel et servant de modèle pour l'incorporation de molécules hydrophobes est la molécule de 2-ethylhexyl-*p*-diméthylaminobenzoate (Figure 49), molécule ayant des propriétés d'écran solaire (89).

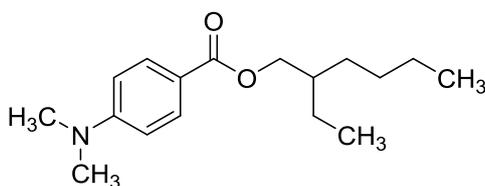


Figure 49 : Molécule de 2-ethylhexyl-*p*-diméthylaminobenzoate

La méthode de préparation est la méthode classique de préparation des organogels : la molécule gélifiante et la molécule active sont dissoutes dans différentes huiles, puis le mélange est homogénéisé à 52°C pendant 10 minutes avant d'être laissé refroidir à température ambiante. De l'eau et des agents émulsifiants (alcool polyvinylique et hyaluronate de sodium) sont ajoutés à l'organogel formé. Le mélange est chauffé à 52°C ($T > T_{\text{gel}}$) puis émulsifié par sonication avant d'être refroidi à température ambiante pour former une dispersion de particules d'organogels (89). En résultats de cette étude, différents gels ont pu être formulés avec une bonne stabilité dans le

temps. Les nanoparticules d'organogels ont amélioré la photoprotection et la photostabilité du filtre solaire ainsi que sa résistance à l'eau (89).

V. Organogels et ingénierie

Passons à présent à la partie relative à l'utilisation des organogels en tant que matériaux dans le domaine médical.

Dans le cadre de l'ingénierie tissulaire, des procédés non toxiques sont nécessaires pour la fabrication de structures de soutien (ou échafaudages tissulaires) avec des propriétés spécifiques. La médecine régénérative utilise notamment ces structures de soutien en raison de leur capacité de reconstruction tissulaire déclenchée par des signaux physico-chimiques. Ce type de procédés est encore peu employé à grande échelle, malgré leur intérêt évident car plusieurs problématiques restent à résoudre. Une des problématiques est de pouvoir contrôler les propriétés physiques de la structure de soutien tout en permettant sa production à une échelle industrielle et en répondant aux exigences des différentes autorités réglementaires (90).

À l'heure actuelle, ces échafaudages tissulaires sont principalement constitués de copolymères d'acide poly(lactique-co-glycolique), polymères synthétiques (90) dont l'utilisation pharmaceutique est approuvée par la Food and Drug Administration (FDA) grâce à leur biodégradabilité et biocompatibilité. Des solvants organiques sont utilisés dans le procédé pour dissoudre le polymère et lui donner sa forme, étape qui se réalise à haute température. Une température élevée entraîne la dégradation des polymères ainsi que l'apparition de résidus toxiques (90), ce qui en fait une technique peu appropriée à une utilisation sur le vivant. Peu de techniques sont aujourd'hui connues pour créer, à l'échelle microscopique, des structures similaires à la matrice extracellulaire. Il est donc nécessaire de mettre en place un procédé capable de fabriquer une matrice poreuse, constituée d'un réseau tridimensionnel de nanofibres enchevêtrées, avec de bonnes propriétés élastiques (90). Ce procédé doit être suffisamment simple pour permettre une production en quantité suffisante pour des études cliniques. Les organogels répondent à ces critères avec un procédé particulier de séparation des phases (90). Une étude de Punet *et al.* (2017), s'est intéressée au couple acide polylactique/lactate d'éthyle (Figure 50), le lactate d'éthyle étant un composé approuvé par la FDA et dont les produits de dégradation peuvent être métabolisés par le corps humain (90).

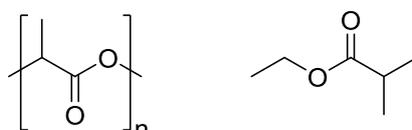


Figure 50 : Acide polylactique (gauche), lactate d'éthyle (droite)

Trois concentrations en gélifiants (couple acide polylactique/lactate d'éthyle) ont été testées : 4%, 7% et 10%. L'acide polylactique est dissout dans le lactate d'éthyle sous agitation à 54°C ; la solution est ensuite versée dans un moule et placée au froid jusqu'à gélification complète. Après formation du gel, ce dernier est retiré de son moule avant d'être placé dans de l'eau purifiée, déclenchant ainsi la diffusion du lactate d'éthyle dans l'eau et la précipitation de l'acide polylactique pour donner la structure formant une matrice fibreuse (90).

Les échafaudages de forme tubulaire sont sélectionnés comme matrice pour êtreensemencés avec des cellules endothéliales de la veine ombilicale humaine ; cet ensemencement se réalise dans la lumière des tubes d'acide polylactique. Une étude d'adhésion cellulaire a permis de montrer que les cellules s'attachent directement sur la structure formée après 24 heures (avec des techniques d'imagerie par fluorescence). Ces cellules sont capables de survivre, proliférer et développer une couche endothéliale continue après 13 jours de culture (90).

En conclusion, cette étude est la preuve du concept qu'un organogel, formulé à partir d'un solvant organique approuvé pour son utilisation chez l'homme, peut servir de matrice au développement cellulaire. Les organogels formés à partir d'acide polylactique donnent des nanoarchitectures très flexibles avec un module élastique réglable (90).

VI. Brevets

Après avoir vu différents exemples d'utilisation des organogels dans des applications biomédicales diverses, intéressons-nous à présent aux brevets relatifs aux organogels. Pour être breveté, l'innovation présentée doit être nouvelle, impliquer une activité inventive, apporter une solution technique à un problème technique et être susceptible d'application industrielle (91). Dans le cas particulier des organogels, les brevets déposés concernent surtout des procédés plutôt que des produits. Deux exemples de brevet vont être illustrés dans ce qui va suivre.

Cette sous-partie va donc se concentrer sur les brevets accordés en rapport avec les organogels. Comme mentionné dans ce mémoire, les sujets de recherche autour des organogels sont encore relativement récents et les preuves de concept sont amenées progressivement. Une recherche effectuée sur le site Espacenet (92) avec les mots-clés « organogel and pharmaceutical » nous donne les résultats suivants, par date de publication (Figure 51) :

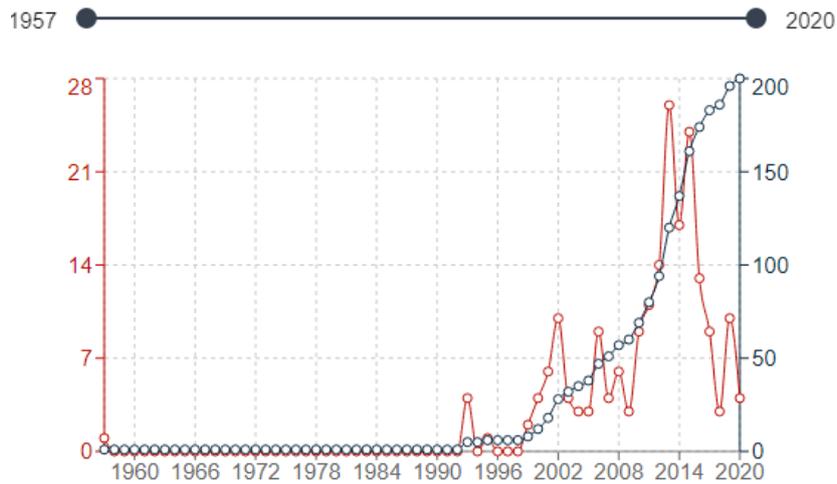


Figure 51 : Nombre de brevets en fonction de leur date de publication dans la base de données Espacenet

Mots-clés de la recherche : « organogel (title) AND pharmaceutical »

La courbe rouge représente le nombre de brevets publié au cours de l'année correspondante. La courbe bleue représente le nombre cumulé de brevets. En date du 15/05/2021, pas de brevets publiés pour l'année 2021. Le cumul des brevets avec ces mots-clés atteints les 200 brevets.

Ces résultats reflètent la même évolution que les résultats présentés en introduction par rapport au nombre de publications, avec un véritable essor au début des années 2000.

Le brevet publié le plus récemment concerne une demande internationale ; elle a pour référence et intitulé : « WO2020212946A1 Matrices d'organogel biocompatibles pour la préparation peropératoire d'un dépôt d'administration de médicament », en date du 22/10/2020.

Ce brevet concerne la préparation et l'administration péri- et intra-opératoires de dépôts de médicaments à matrice organogel pour l'administration locale d'agents actifs sur un site chirurgical ou une plaie traumatique. Il aborde la préparation et l'administration locale de dépôts de médicaments antimicrobiens ou anesthésiques sur un site chirurgical comprenant un ou plusieurs dispositifs médicaux implantables, tels que des dispositifs médicaux orthopédiques implantables. Il traite également de la préparation d'un dépôt local de médicament formé à partir d'une matrice organogel dans un environnement non stérile, et son application sur une plaie ouverte non stérile (93). Des applications similaires ont été testées avec des hydrogels en tant que véhicule d'administration, mais leur intérêt est limité dans ce type d'usage en raison d'une libération contrôlée et prolongée limitée avec un profil de libération immédiate, ce qui n'est pas le cas avec les organogels (93). Les molécules gélifiantes comprennent un ou plusieurs acides gras ou des sels ou des esters d'acide gras tandis que le solvant organique doit être biocompatible (93). Une étude a été réalisée sur le traitement d'un biofilm formé depuis plus de 72 heures et traité avec de la gentamicine (famille des aminoglycosides) en traitement local ou systémique. La gentamicine administrée via un organogel permet une diminution du biofilm de 4.6log alors que les autres modes d'administration ne permettent qu'une réduction de 2.3 ou 0.9log.

L'utilisation d'organogel comme matrice de libération dans ce type d'application permet une nette amélioration du traitement du biofilm.

Les organogels de lécithine sont largement mentionnés dans la littérature. Un brevet publié le 09/10/2020 concerne le procédé de fabrication des organogels de lécithine. Il s'agit d'une demande internationale qui a pour référence et intitulé : « WO2020203808A1 Nouveau procédé de production d'organogel de lécithine ».

Ce brevet concerne la découverte d'un procédé de production d'un organogel de lécithine dans lequel un principe actif hydrosoluble est efficacement et largement incorporé à l'intérieur d'une micelle inverse vermiculaire de lécithine ou en tant que partie de celle-ci. Le problème a été résolu par la découverte d'un procédé de production d'un organogel de lécithine comprenant les trois étapes indiquées ci-dessous. Dans une première étape, une émulsion de gel de lécithine comprenant un principe actif hydrosoluble est formée. Dans une seconde étape, l'eau est éliminée de l'émulsion de gel de lécithine obtenue dans l'étape précédente tandis que le résultat s'auto-organise en micelles inverses vermiculaires de lécithine. Dans une troisième étape, un matériau de base huileux est ajouté aux micelles inverses vermiculaires de lécithine obtenues dans l'étape précédente et un organogel de lécithine est obtenu (94). L'intérêt des organogels de lécithine vient de leur structure tridimensionnelle formée de micelles constituées de chaînes inversées de lécithine : l'intérieur des micelles étant hydrophile (94), il peut donc contenir un principe actif hydrophile (cas de la grande majorité des molécules actives les plus courantes). Le procédé le plus employé jusqu'à présent dans la formulation des organogels de lécithine entraînait une gélification trop rapide et donc une absorption très faible du principe actif hydrophile. Ce nouveau procédé permet de palier à cette problématique et ainsi d'incorporer un principe actif hydrophile en quantité plus importante (94). Ce brevet nous fournit un procédé intéressant dans le cadre de l'utilisation des organogels avec des molécules actives hydrophiles.

VII. Essais cliniques

À la suite des différents exemples d'applications biomédicales ainsi que les brevets relatifs à différents procédés, voyons à présent les applications concrètes chez l'homme à travers des exemples d'essais cliniques impliquant des organogels.

Une recherche effectuée sur le site Clinicaltrials (95) avec le mot-clé « organogel » fournit quatre résultats qui sont résumés dans le tableau suivant (Tableau XVIII).

Concernant l'essai de phase II sur la douleur neuropathique causée par la radiothérapie, il a été montré que l'association des trois molécules (amitriptyline, ketamine et lidocaïne) au sein d'un organogel est sûre à utiliser, avec une toxicité minimale et une bonne observance des patients. Cette association a réduit de manière significative plusieurs mesures de la douleur neuropathique associée à la dermatite radique. Cette étude pilote sur la gestion de la douleur pour la dermatite radique justifie une étude plus approfondie dans le cadre d'un essai contrôlé randomisé multicentrique de phase III, avec un recrutement dans plusieurs centres.

Les résultats de l'étude de phase III de gel topique pour le traitement et la prévention du phénomène de Raynaud ne sont pas encore exploitables par manque de données avec lesquelles comparer les résultats obtenus. D'autres essais sont menés et les résultats sont en attente de publication (96).

Concernant l'étude en laboratoire du MQX-503 dans le traitement de la maladie de Raynaud, le MQX-503 est une préparation de nitroglycérine piégée dans un organogel. Cette formulation est conçue pour être absorbée rapidement et permettre une vasodilatation locale de la peau. Le traitement avec le MQX-503 a provoqué une amélioration significative du flux sanguin de la peau par rapport au placebo, avec une bonne tolérance et sans effet secondaire (97).

Concernant la dernière étude sur le gel topique antifongique dans le traitement de la mycose des ongles, les résultats ne sont malheureusement pas disponibles.

Les études autour des organogels sont à ce jour encore à leur début et les preuves de concept chez l'homme restent encore à développer.

Tableau XVIII : Essais cliniques en rapport avec les organogels

Statut	Sujet de l'essai	Pathologie	Traitement	Nombre de patients inclus
Terminé	Douleur neuropathique causée par la radiothérapie (phase II)	Douleur neuropathique secondaire à une radiothérapie	Organogel de lécithine pluronique contenant : Amitriptyline topique 2%, ketamine 1% et lidocaïne 5%	22
Terminé	Étude de phase III de gel topique pour le traitement et la prévention du phénomène de Raynaud	Maladie de Raynaud	Organogel topique avec de la nitroglycérine	219
Terminé	Étude en laboratoire du MQX-503 dans le traitement de la maladie de Raynaud	- Maladie de Raynaud - Maladie de Raynaud secondaire à une sclérodémie - Maladie de Raynaud secondaire à une autre maladie auto-immune	Organogel topique avec de la nitroglycérine	37
Terminé	Gel topique antifongique pour la <i>Tinea Unguium</i>	Mycose des ongles	Organogel de naftifine, 2% Organogel de terbinafine, 2% Organogel de naftifine, 6% Organogel de terbinafine, 6%	75

VIII. Conclusion

En conclusion de cette partie sur les applications biomédicales des organogels, les sujets de recherche autour des organogels ayant débuté au début des années 2000, les applications sont encore à l'état de preuve de concept.

Cependant, diverses utilisations sont déjà envisagées. Contrairement aux autres formes pharmaceutiques classiques, les organogels ont l'avantage de pouvoir être administrés par de multiples voies : orale, parentérale et topique. Les organogels peuvent également être utilisés comme matériaux dans l'ingénierie tissulaire et cellulaire.

Des brevets ont été déposés afin de protéger ces nouveaux procédés en plein essor et des essais cliniques de phase II et de phase III commencent à se développer et donnent des résultats encourageants pour poursuivre sur cette voie.

Conclusion

La première mention de l'état de gel date de 1920 par Dorothy Jordan Lloyd. Cet état de la matière est resté relativement obscur et peu exploité jusqu'aux années 1990. Les technologies d'identification et de caractérisation plus récentes ont permis de développer les connaissances et propriétés de ces gels et ainsi de pouvoir mieux les caractériser et envisager des applications.

Parmi ces gels, les organogels occupent une place particulière en raison de leur composition comprenant un solvant organique. Contrairement aux hydrogels, la présence d'un solvant organique augmente les contraintes de formulation et limite une grande partie des applications.

La deuxième partie de ce mémoire constitue une illustration théorique et pratique des étapes à suivre au cours du développement d'un organogel. Les connaissances et techniques en place au Laboratoire de Chimie Physique Macromoléculaire (LCPM UMR 7375, Université de Lorraine) ont permis d'identifier des couples molécule gélifiante/solvant donnant des résultats très encourageants. D'autres études sont encore à mener afin d'étoffer ces résultats.

Toutes les techniques de caractérisation utilisées permettent de récolter un maximum d'informations afin de pouvoir, à terme, établir des corrélations et extrapoler le comportement de nouveaux couples molécule gélifiante/solvant.

La dernière partie relative aux applications biomédicales permet d'envisager le futur de ces organogels. Malgré la nouveauté de ce thème de recherche, de nombreuses applications sont envisagées et ce avec de multiples voies d'administration. Les premiers résultats *in vivo* montrent l'intérêt de continuer à développer ce type de médicament : les organogels permettent à la fois d'administrer des molécules hydrophiles ou lipophiles, ce qui en fait un excellent vecteur. De part sa composition hydrophobe, l'organogel présente un grand intérêt dans la libération prolongée des molécules actives pharmaceutiques. L'organogel peut également servir de matériau en ingénierie tissulaire et cellulaire. Toutes ces applications font de l'organogel une forme pharmaceutique très prometteuse.

Bibliographie

1. Marché mondial [en ligne]. 2020 [consulté le 8 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.leem.org/marche-mondial>
2. Roland Berger Strategy Consultants, LEEM. Etude de R.Berger - Production Pharmaceutique en France [en ligne]. 2012 [consulté le 18 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.leem.org/production>
3. Sangeetha NM, Maitra U. Supramolecular gels: Functions and uses. *Chem Soc Rev.* 2005;(34):821-36.
4. Gastaud P, Paoli V, Freton A. Le vieillissement du vitré. *Journal Français d'Ophtalmologie.* 2012;35(5):371-7.
5. Présentation du LCPM [en ligne]. [consulté le 9 mai 2020]. Disponible sur: <http://lcpm.univ-lorraine.fr/>
6. Nayak AK, Das B. Introduction to polymeric gels. In: *Polymeric gels: characterization, properties and biomedical applications.* Elsevier Publ. Co. Inc. Ed. Amsterdam, Pays-Bas; 2018. p. 3-27.
7. Lloyd, D.J. *Colloid Chemistry: Theoretical And Applied.* The Chemical Catalog Co Ed. Vol. 1. New York, Etats-Unis: Alexander, J. (ed.); 1926.
8. Bungenberg de Jong H. G. *Colloid Science II.* In: *Colloid Science: Reversible systems.* Elsevier Publ. Co. Inc. Ed. Amsterdam, Pays-Bas; 1949.
9. Hermans P. H. *Colloid Science II.* In: *Colloid Science: Reversible systems.* Elsevier Publ. Co. Inc. Ed. Amsterdam, Pays-Bas; 1949. p. 483-94.
10. Flory PJ. Introductory lecture. *Faraday Discuss Chem Soc.* 1974;57:7-18.
11. Terech P, Weiss RG. Low Molecular Mass Gelators of Organic Liquids and the Properties of Their Gels. *Chem Rev.* 1997;97(8):3133-60.
12. Vintiloiu A, Leroux J-C. Organogels and their use in drug delivery — A review. *Journal of Controlled Release.* 2008;125(3):179-92.
13. Audebert P, Miomandre F. Procédé sol-gel de polymérisation. *Techniques de l'ingénieur.* 2005;(ref. article : AM3048 V1):14.
14. *Pharmacopée Européenne.* 9ème édition. Conseil de l'Europe, Strasbourg, France; 2017.
15. Du X, Zhou J, Shi J, Xu B. Supramolecular Hydrogelators and Hydrogels: From Soft Matter to Molecular Biomaterials. *Chemical Reviews.* 2015;115(24):13165-307.
16. Lehn J-M. *Perspectives in Supramolecular Chemistry—From Molecular Recognition towards Molecular Information Processing and Self-Organization.* *Angewandte Chemie International Edition in English.* 1990;29(11):1304-19.

17. Luisi PL. Chemistry Constraints on the Origin of Life. *Israel Journal of Chemistry*. 2015;55(8):906-18.
18. Whitesides GM, Mathias JP, Seto CT. Molecular self-assembly and nanochemistry: a chemical strategy for the synthesis of nanostructures. *Science*. 1991;254(5036):1312-9.
19. Ahmadi F, Oveisi Z, Samani SM, Amoozgar Z. Chitosan based hydrogels: characteristics and pharmaceutical applications. *Res Pharm Sci*. 2015;10(1):1-16.
20. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine. Définition Collagène [en ligne]. 2021 [consulté le 14 févr 2021]. Disponible sur: <https://dictionnaire.academie-medecine.fr/index.php?q=collag%C3%A8ne>
21. Abdollahi M, Rezaei M, Jafarpour A, Undeland I. Sequential extraction of gel-forming proteins, collagen and collagen hydrolysate from gutted silver carp (*Hypophthalmichthys molitrix*), a biorefinery approach. *Food Chemistry*. 2018;242:568-78.
22. Gelée de Wharton [en ligne]. [consulté le 14 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.histology.be/atlas/HG/general/right/HG-Con-PdSF.htm>
23. Rathod HJ, Mehta DP. A Review on Pharmaceutical Gel. *International Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2015;33-47.
24. Weiss RG, Terech P. *Molecular gels - Materials with Self-Assembled Fibrillar Networks*. Springer Ed. New York, Etats-Unis; 2006.
25. Eelkema R, Pich A. Pros and Cons: Supramolecular or Macromolecular: What Is Best for Functional Hydrogels with Advanced Properties? *Advanced Materials*. 2020.
26. Abdallah DJ, Weiss RG. n-Alkanes Gel n-Alkanes (and Many Other Organic Liquids). *Langmuir*. 2000;16(2):352-5.
27. Takahashi A, Sakai M, Kato T. Melting Temperature of Thermally Reversible Gel. VI. Effect of Branching on the Sol-Gel Transition of Polyethylene Gels. *Polymer Journal*. 1980;12(5):335-41.
28. Kaur LP, Guleri TK. Topical Gel: A Recent Approach for Novel Drug delivery. *Asian Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences*. 2013;3(17):5.
29. Zheng Y, Hu Y, Cai S. Contact mechanics of a gel under constrained swelling. *Journal of the Mechanics and Physics of Solids*. 2019;124:427-45.
30. Brinker CJ, Scherer GW. *Sol-gel science: the physics and chemistry of sol-gel processing*. Chapitre 6. Boston: Academic Press; 1990.
31. Wichterle O, Lím D. Hydrophilic Gels for Biological Use. *Nature*. 1960;185(4706):117-8.
33. Hamidi M, Azadi A, Rafiei P. Hydrogel nanoparticles in drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2008;60(15):1638-49.
33. Peppas NA, Bures P, Leobandung W, Ichikawa H. Hydrogels in pharmaceutical formulations. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2000;50(1):27-46.

34. Varaprasad K, Raghavendra GM, Jayaramudu T, Yallapu MM, Sadiku R. A mini review on hydrogels classification and recent developments in miscellaneous applications. *Materials Science and Engineering: C*. 2017;79:958-71.
35. Czarnobaj K. Preparation and Characterization of Silica Xerogels as Carriers for Drugs. *Drug Delivery*. 2008;15(8):485-92.
37. Jones DS. *Pharmaceutics - Dosage form and design*. London: Pharmaceutical Press; 2008.
37. Kistler SS. Coherent Expanded-Aerogels. *J Phys Chem*. 1932;36(1):52-64.
38. García-González CA, Alnaief M, Smirnova I. Polysaccharide-based aerogels—Promising biodegradable carriers for drug delivery systems. *Carbohydrate Polymers*. 2011;86(4):1425-38.
39. Smirnova I, Gurikov P. Aerogels in Chemical Engineering: Strategies Toward Tailor-Made Aerogels. *Annual Review of Chemical and Biomolecular Engineering*. 2017;8(1):307-34.
40. Gesser HD, Goswami PC. Aerogels and related porous materials. *Chemical Reviews*. 1989;89(4):765-88.
41. Perrut M. Extraction par fluide supercritique. 1999;15.
42. Kumar A, Mishra R, Reinwald Y, Bhat S. Cryogels: Freezing unveiled by thawing. *Materials Today*. 2010;13(11):42-4.
44. Nuttelman CR, Rice MA, Rydholm AE, Salinas CN, Shah DN, Anseth KS. Macromolecular monomers for the synthesis of hydrogel niches and their application in cell encapsulation and tissue engineering. *Progress in Polymer Science*. 2008;33(2):167-79.
44. Abdallah DJ, Weiss RG. Organogels and Low Molecular Mass Organic Gelators. *Advanced Materials*. 2000;12(17):1237-47.
45. Escuder B, Miravet JF. *Functional Molecular Gels*. Royal Society of Chemistry; 2013.
46. Rubinstein M, Colby RH. *Polymer Physics*. Oxford University Press Ed.: Oxford, Royaume-Uni; 2003.
47. Phalippou J, Kocon L. Élaboration des gels et des aérogels. *Techniques de l'ingénieur*. 2004;(ref. article : J2230 V1).
48. Tomasini C, Castellucci N. Peptides and peptidomimetics that behave as low molecular weight gelators. *Chem Soc Rev*. 2013;42(1):156-72.
49. Pelletier I, Pézolet M. Compression-Induced Stereocomplexation of Polylactides at the Air/Water Interface. *Macromolecules*. 2004;37(13):4967-73.
50. Tsuji H. Poly(lactide) Stereocomplexes: Formation, Structure, Properties, Degradation, and Applications. *Macromolecular Bioscience*. 2005;5(7):569-97.
51. Chung HJ, Park TG. Self-assembled and nanostructured hydrogels for drug delivery and tissue engineering. *Nano Today*. 2009;4(5):429-37.

52. Slaughter BV, Khurshid SS, Fisher OZ, Khademhosseini A, Peppas NA. Hydrogels in Regenerative Medicine. *Advanced Materials*. 2009;21(32-33):3307-29.
53. Fuhrhop JHinrich, Helfrich Wolfgang. Fluid and solid fibers made of lipid molecular bilayers. *Chem Rev*. 1993;93(4):1565-82.
54. Hanabusa K, Suzuki M. Development of low-molecular-weight gelators and polymer-based gelators. *Polymer Journal*. 2014;46(11):776-82.
55. Mayr J, Saldías C, Díaz DD. Release of small bioactive molecules from physical gels. *Chem Soc Rev*. 2018;47(4):1484-515.
56. Esposito CL, Kirilov P, Roullin VG. Organogels, promising drug delivery systems: an update of state-of-the-art and recent applications. *Journal of Controlled Release*. 2018;271:1-20.
57. Sahoo S, Kumar N, Bhattacharya C, Sagiri SS, Jain K, Pal K, et al. Organogels: Properties and Applications in Drug Delivery. *Designed Monomers and Polymers*. 2011;14(2):95-108.
58. Willmann H, Walde P, Luisi PL, Gazzaniga A, Stroppolo F. Lecithin Organogel as Matrix for Transdermal Transport of Drugs. *JPharmSci*. 1992;81(9):871-4.
59. Aboofazeli R, Zia H, Needham TE. Transdermal Delivery of Nicardipine: An Approach to In Vitro Permeation Enhancement. *Drug Delivery*. 2002;9(4):239-47.
60. Hoffman SB, Yoder AR, Trepanier LA. Bioavailability of transdermal methimazole in a pluronic lecithin organogel (PLO) in healthy cats. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 2002;25(3):189-93.
61. Upadhyay KK, Tiwari C, Khopade AJ, Bohidar HB, Jain SK. Sorbitan Ester Organogels for Transdermal Delivery of Sumatriptan. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2007;33(6):617-25.
62. Murdan S, Bergh B van den, Gregoriadis G, Florence AT. Water-in-sorbitan monostearate organogels (water-in-oil gels). *JPharmSci*. 1999;88(6):615-9.
63. Murdan S, Gregoriadis G, Florence AT. Sorbitan monostearate/polysorbate 20 organogels containing niosomes: a delivery vehicle for antigens? *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1999;8(3):177-85.
64. Plourde F, Motulsky A, Couffin-Hoarau A-C, Hoarau D, Ong H, Leroux J-C. First report on the efficacy of l-alanine-based in situ-forming implants for the long-term parenteral delivery of drugs. *Journal of Controlled Release*. 2005;108(2):433-41.
65. Sagiri SS, Behera B, Rafanan RR, Bhattacharya C, Pal K, Banerjee I, et al. Organogels as Matrices for Controlled Drug Delivery: A Review on the Current State. *Soft Materials*. 2014;12(1):47-72.
66. Basha BN, Prakasam K, Goli D. Formulation and evaluation of Gel containing Fluconazole-Antifungal Agent. *International Journal of Drug Development and Research*. 2011;3(4).
69. Platzer N, Dallery L. Résonance magnétique nucléaire - Aspects théoriques. 2006.

68. Shapiro YE. Structure and dynamics of hydrogels and organogels: An NMR spectroscopy approach. *Progress in Polymer Science*. 2011;36(9):1184-253.
69. Gardette J-L. Caractérisation des polymères par spectrométrie optique. *Techniques de l'ingénieur*. 1998;(ref. article : AM3271 V1):22.
71. Guenet J-M. Gels: A Definition. In: *Organogels* [en ligne]. Cham: Springer International Publishing; 2016 [consulté le 4 juill 2018]. p. 7-15. Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-33178-2_2
71. Ferry JD. *Viscoelastic Properties of Polymers*. New York, Etats-Unis: John Wiley & Sons; 1980.
72. Dupuis D. Mesure de la viscosité - Viscosimètres et rhéomètres. *Techniques de l'Ingénieur*. 2008;20.
73. Dallemagne G. Fluides hydrauliques - Facteurs d'influence. *Techniques de l'Ingénieur*. 1999;23.
74. Scher J. Rhéologie, texture et texturation des produits alimentaires. *Techniques de l'Ingénieur*. 2006;21.
76. Nguyen H, Nguyen Ngoc D. Incompressible Non-Newtonian Fluid Flows. 2012 [consulté le 30 nov 2020]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/224829292_Incompressible_Non-Newtonian_Fluid_Flows
77. Chhabra RP. Non-Newtonian Fluids: An Introduction. In: Krishnan JM, Deshpande AP, Kumar PBS, éditeurs. *Rheology of Complex Fluids* [en ligne]. New York, NY: Springer New York; 2010 [consulté le 30 déc 2020]. p. 3-34. Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-1-4419-6494-6_1
77. Murdan S. Organogels in drug delivery. *Expert Opinion on Drug Delivery*. 2005;2(3):489-505.
78. Nigar Kadar Mujawar, Sangramsinh Laxman Ghatage, Veerendra C. Yeligar. Organogel: Factors and its importance. *International Journal of pharmaceutical, chemical and biological sciences*. 2014;4(3):758-73.
79. Bastiat G, Leroux J-C. Pharmaceutical organogels prepared from aromatic amino acid derivatives. *J Mater Chem*. 2009;19(23):3867-77.
80. Murdan S, Andrysek T, Son D. Novel gels and their dispersions—oral drug delivery systems for ciclosporin. *International Journal of Pharmaceutics*. 2005;300(1):113-24.
81. Iwanaga K, Sumizawa T, Miyazaki M, Kakemi M. Characterization of organogel as a novel oral controlled release formulation for lipophilic compounds. *International Journal of Pharmaceutics*. 2010;388(1):123-8.
82. Hatefi A, Amsden B. Biodegradable injectable in situ forming drug delivery systems. *Journal of Controlled Release*. 2002;80(1):9-28.
83. Plourde F, Motulsky A, Couffin-Hoarau A-C, Hoarau D, Ong H, Leroux J-C. First report on the efficacy of l-alanine-based in situ-forming implants for the long-term parenteral delivery of drugs. *Journal of Controlled Release*. 2005;108(2):433-41.

84. Gao Z, Crowley WR, Shukla AJ, Johnson JR, Reger JF. Controlled Release of Contraceptive Steroids from Biodegradable and Injectable Gel Formulations: In Vivo Evaluation. *Pharm Res.* 1995;12(6):864-8.
85. Behera B, Patil V, Sagiri SS, Pal K, Ray SS. Span-60-based organogels as probable matrices for transdermal/topical delivery systems. *Journal of Applied Polymer Science.* 2012;125(2):852-63.
86. Nastruzzi C, Gambari R. Antitumor activity of (trans)dermally delivered aromatic tetra-amidines. *Journal of Controlled Release.* 1994;29(1):53-62.
87. Péntzes T, Blazsó G, Aigner Z, Falkay G, Erős I. Topical absorption of piroxicam from organogels—in vitro and in vivo correlations. *International Journal of Pharmaceutics.* 2005;298(1):47-54.
88. Kirilov P, Le CAK, Rabehi H, Rum S, Villa C, Haftek M, et al. Organogels for cosmetic and dermo-cosmetic applications – classification, preparation and characterization of organogel formulations - PART 1. *Household and Personal Care Today.* 2015;10:15.
89. Kirilov P, Rum S, Gilbert E, Roussel L, Salmon D, Abdayem R, et al. Aqueous dispersions of organogel nanoparticles – potential systems for cosmetic and dermo-cosmetic applications. *International Journal of Cosmetic Science.* 2014;36(4):336-46.
90. Punet X, Levato R, Bataille I, Letourneur D, Engel E, Mateos-Timoneda MA. Polylactic acid organogel as versatile scaffolding technique. *Polymer.* 2017;113:81-91.
91. Les critères de brevetabilité [en ligne]. INPI.fr. 2015 [consulté le 15 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.inpi.fr/fr/comprendre-la-propriete-intellectuelle/le-brevet/les-criteres-de-brevetabilite>
92. Espacenet [en ligne]. [consulté le 16 mai 2021]. Disponible sur: <https://worldwide.espacenet.com/>
93. Armbruster David A, Bikram-Liles Malavosklis, Florek Charles, Jain Sanjay, Julien Junior, Kerr Sean Hamilton. Biocompatible organogel matrices for intraoperative preparation of a drug delivery depot. WO2020212946, 2020.
94. Monma Souichi, Hatanaka Daisuke, Ichimaru Keiko. Novel method for producing lecithin organogel. WO2020JP14114, 2020.
95. ClinicalTrials.gov [en ligne]. [consulté le 16 mai 2021]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>
96. Gladue H, Maranian P, Paulus HE, Khanna D. Evaluation of test characteristics for outcome measures used in Raynaud’s phenomenon clinical trials. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013;65(4):630-6.
97. Hummers LK, Dugowson CE, Dechow FJ, Wise RA, Gregory J, Michalek J, et al. A multi-centre, blinded, randomised, placebo-controlled, laboratory-based study of MQX-503, a novel topical gel formulation of nitroglycerine, in patients with Raynaud phenomenon. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2013;72(12):1962-7.

I. Annexe 1 : Photographies de l'étude de vieillissement

Dans cette annexe seront présentées les photographies prises à intervalle régulier lors de l'étude de vieillissement des gels (paragraphe I.2.1.4).

I.1. Série dans le nonane

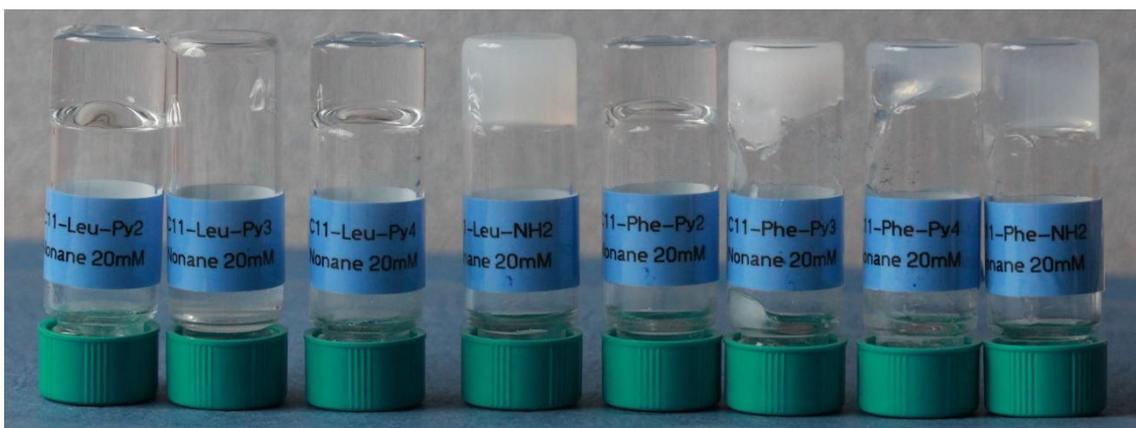


Figure 52 : Série nonane - 1 heure

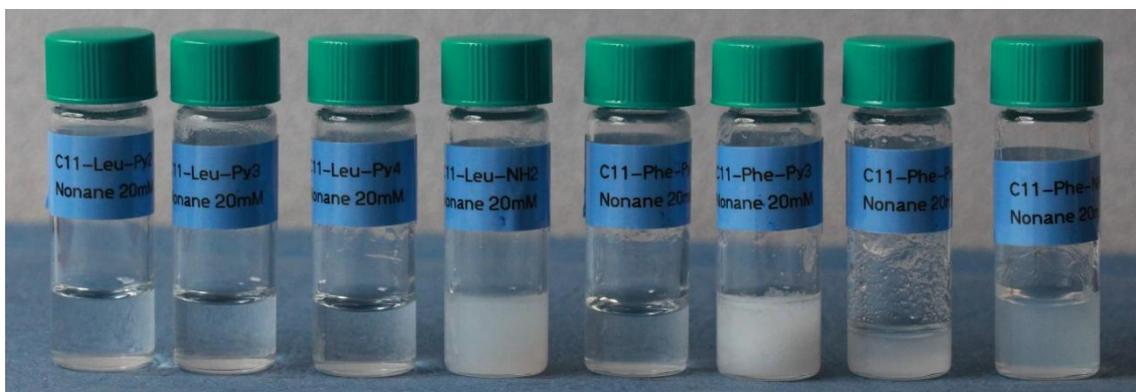


Figure 53 : Série nonane - 2 heures

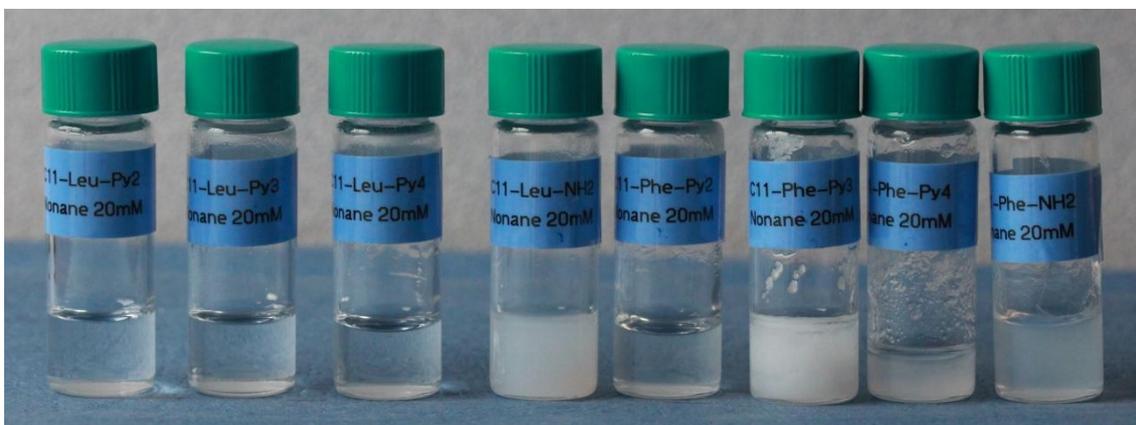


Figure 54 : Série nonane - 3 heures

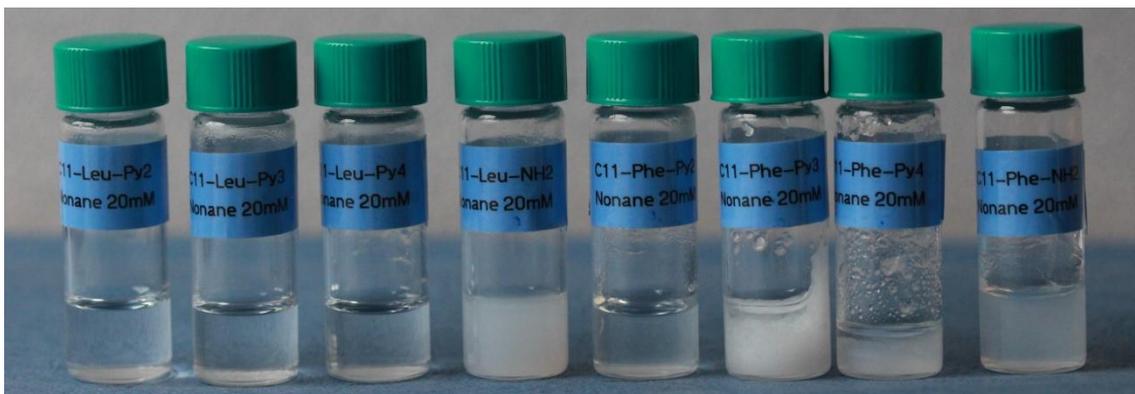


Figure 55 : Série nonane - 6 heures

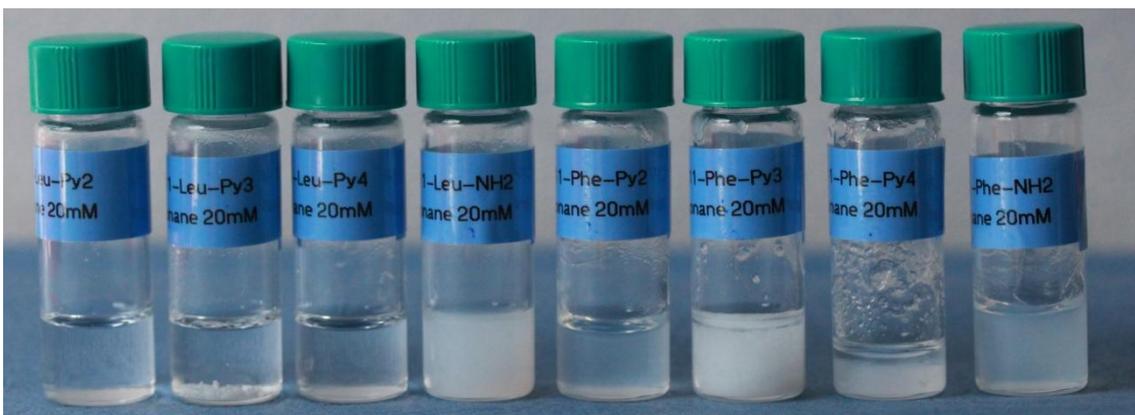


Figure 56 : Série nonane - 24 heures

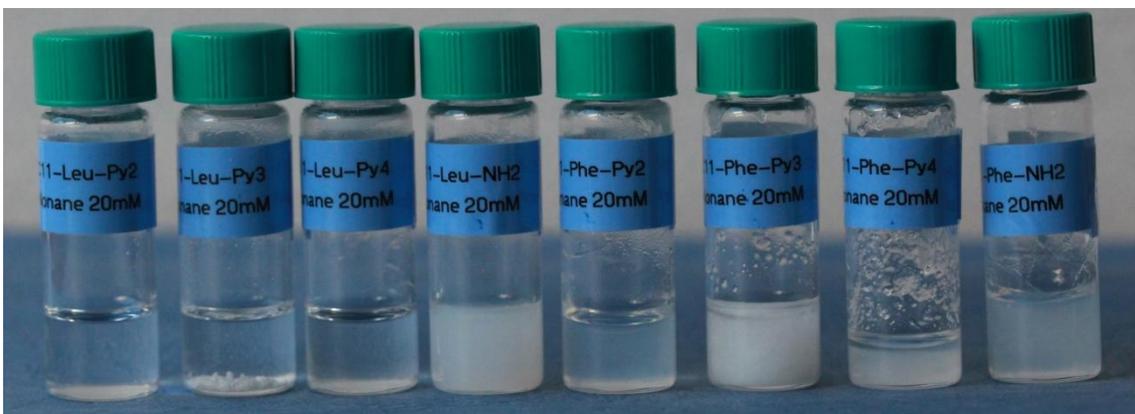


Figure 57 : Série nonane - 30 heures

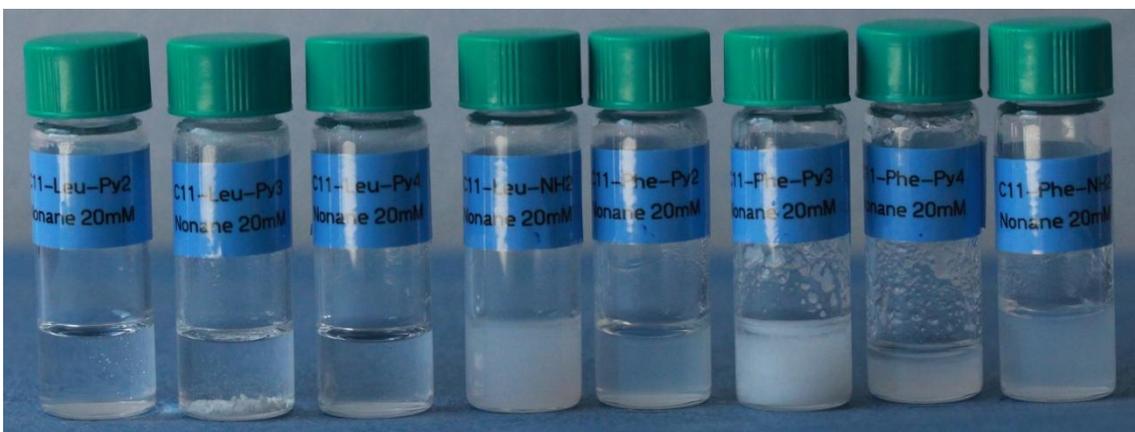


Figure 58 : Série nonane - 50 heures

I.2. Série dans le décane

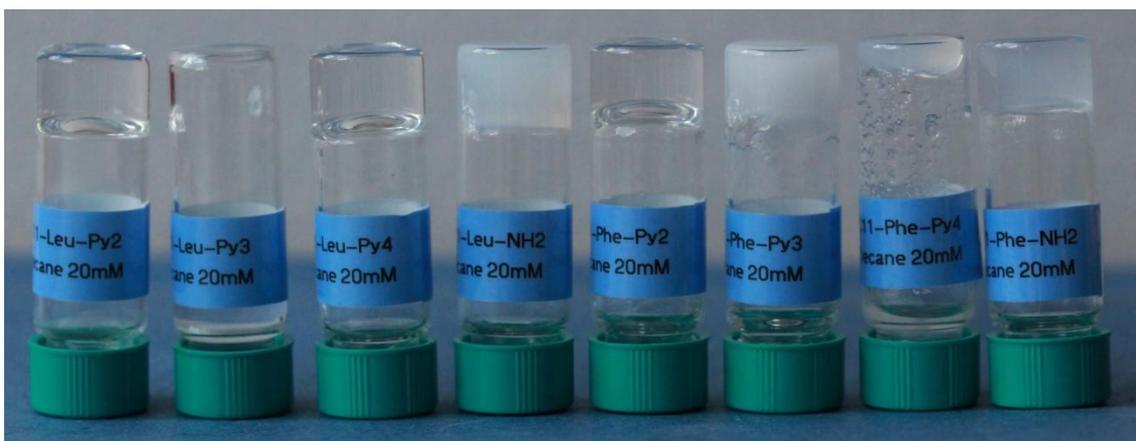


Figure 59 : Série décane - 1 heure



Figure 60 : Série décane - 2 heures

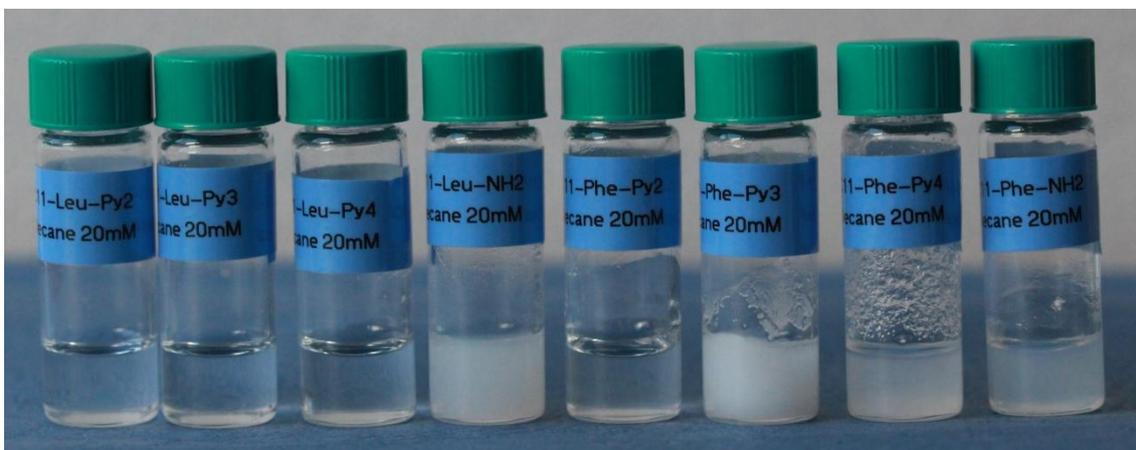


Figure 61 : Série décane - 3 heures

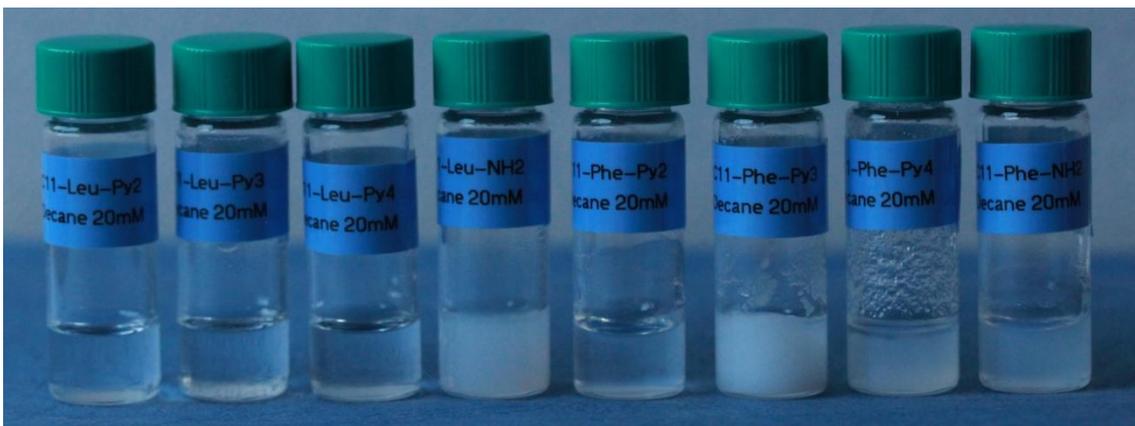


Figure 62 : Série décane - 18 heures

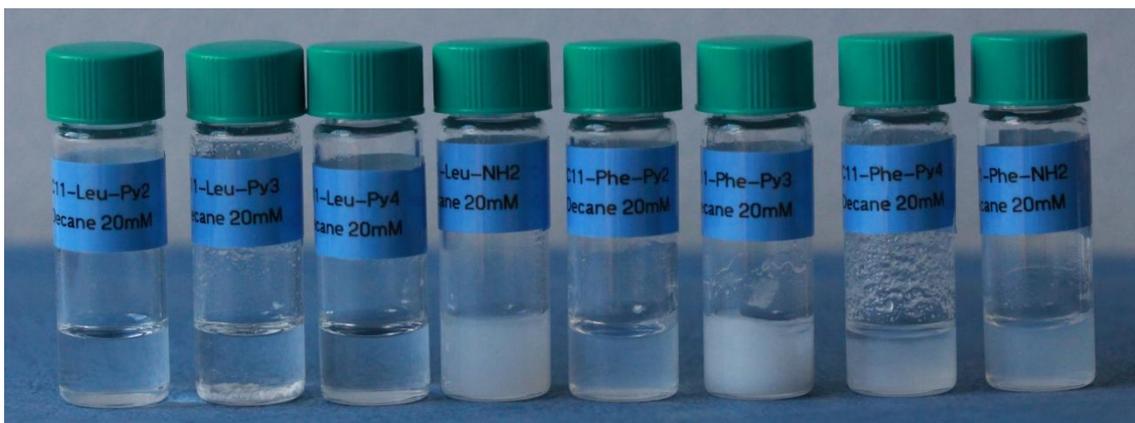


Figure 63 : Série décane - 25 heures



Figure 64 : Série décane - 43 heures

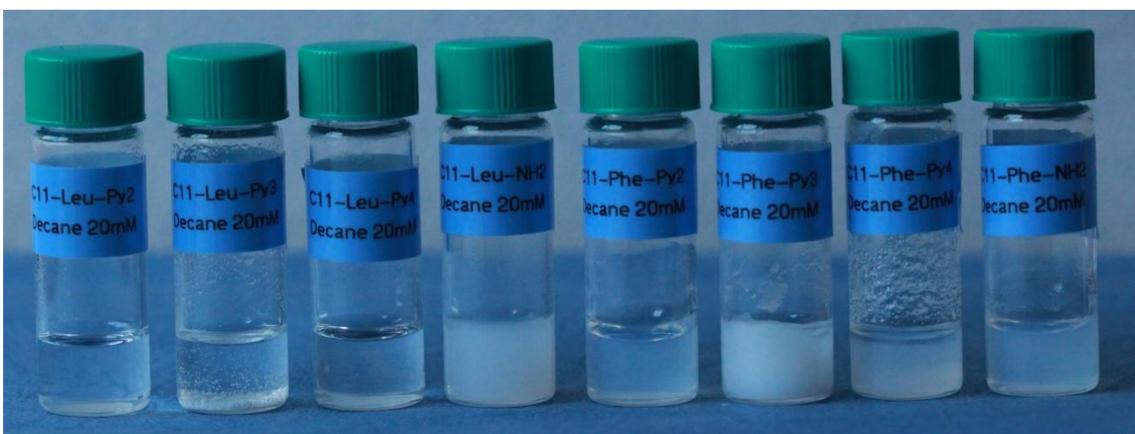


Figure 65 : Série décane - 66 heures

I.3. Série dans le undécane

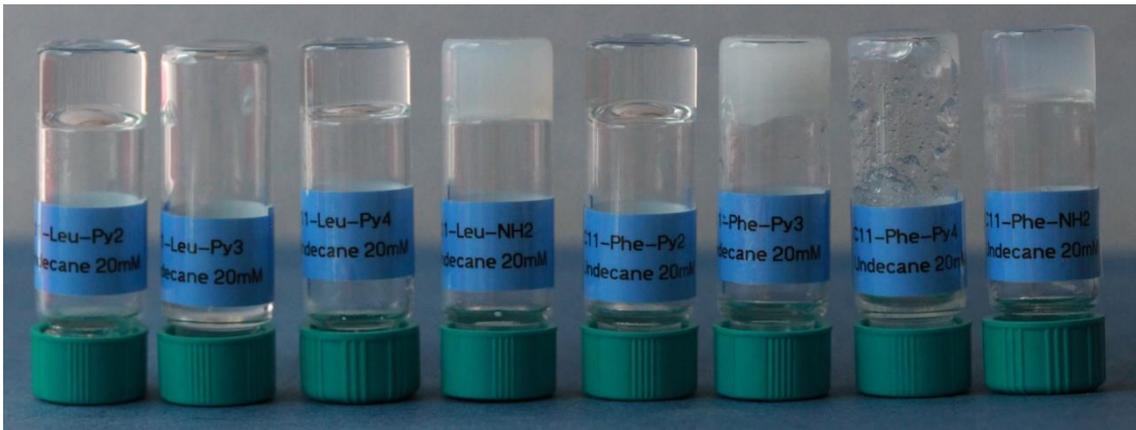


Figure 66 : Série undécane - 1 heure

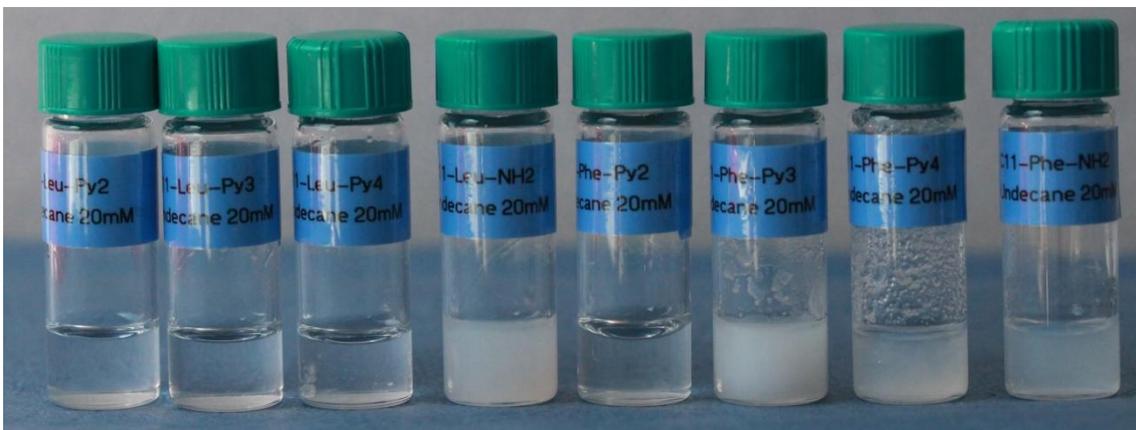


Figure 67 : Série undécane - 2 heures



Figure 68 : Série undécane - 3 heures



Figure 69 : Série undécane - 6 heures



Figure 70 : Série undécane - 24 heures



Figure 71 : Série undécane - 30 heures



Figure 72 : Série undécane - 50 heures

I.4. Série dans le dodécane

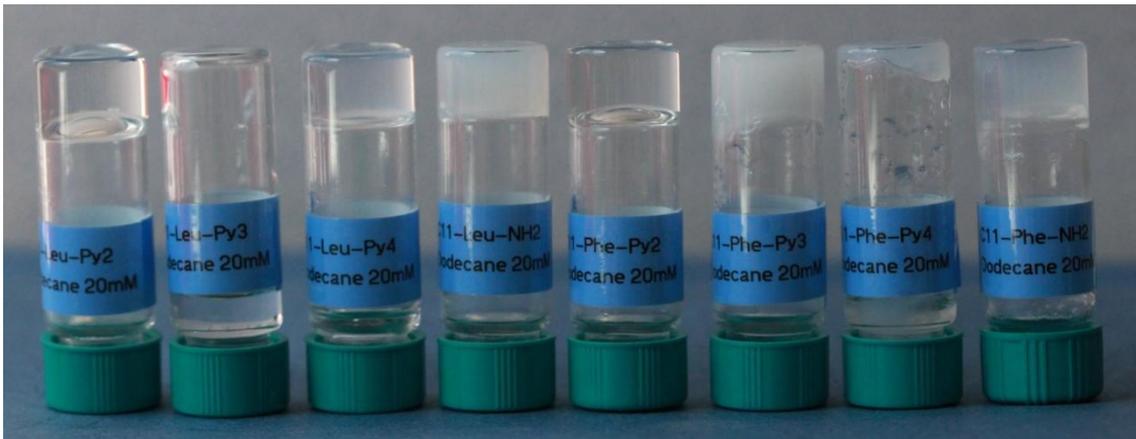


Figure 73 : Série dodécane - 1 heure

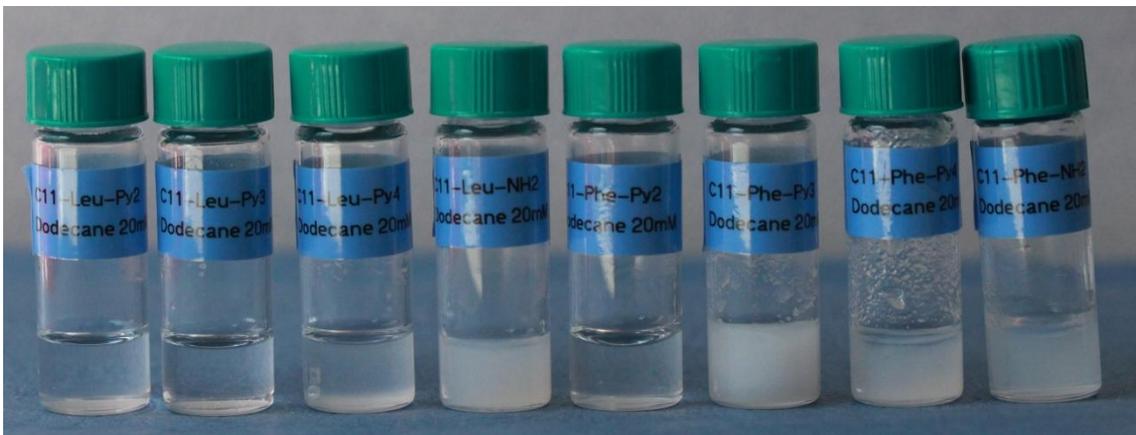


Figure 74 : Série dodécane - 2 heures

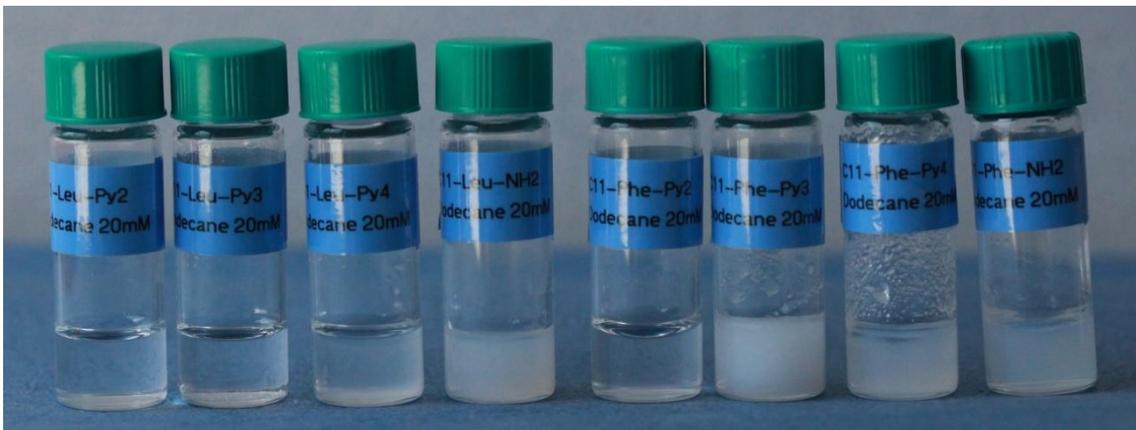


Figure 75 : Série dodécane - 3 heures

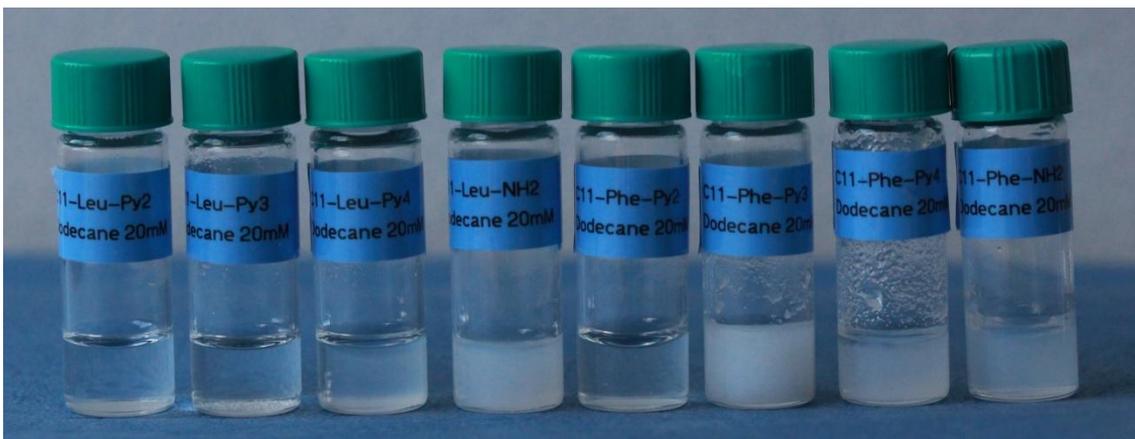


Figure 76 : Série dodécane - 6 heures



Figure 77 : Série dodécane - 24 heures

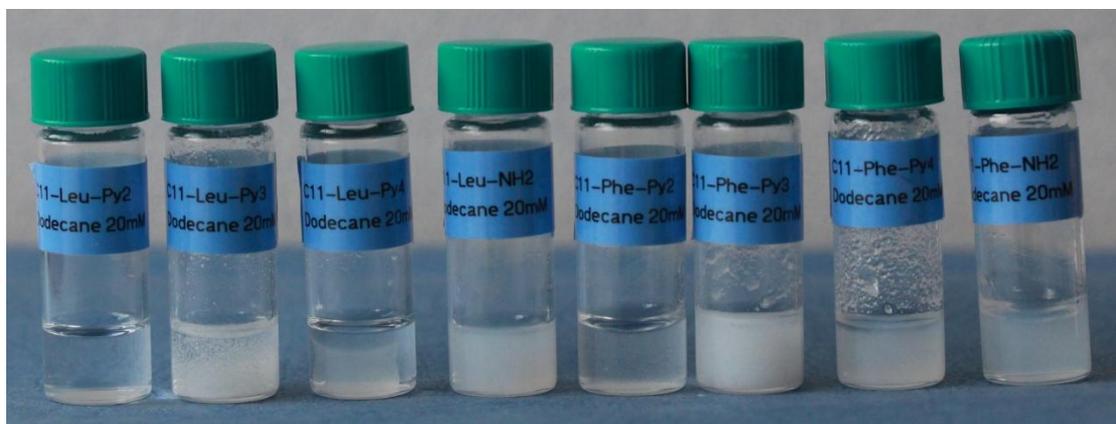


Figure 78 : Série dodécane - 29 heures



Figure 79 : Série dodécane - 50 heures

DEMANDE D'IMPRIMATUR

FACULTE DE PHARMACIE

06 OCT. 2021

Date de soutenance : 21 Octobre 2021

ARRIVEE

<p align="center">DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</p> <p>présenté par : Eline PIQUARD</p> <p>Sujet : Formulation d'organogels supraoculaires et applications biomédicales</p> <p>JURY :</p> <p>Président : Mme. Ariane BOUDIER, Professeur Directeur : M. Guillaume PICKAERT, Maître de Conférences Co-directeur : M. Michel BOISBRUN, Maître de Conférences Juge : Mme Christèle GERARDIN, Professeur</p>	<p align="center">Vu, Nancy, le 9 Septembre 2021</p> <p align="center">Le co-directeur M. BOISBRUN</p> <p>Le Président du Jury : A. BOUDIER Directeur de Thèse : G. PICKAERT</p> <p>Mme.  M. </p>
<p align="center">Vu et approuvé, Nancy, le 21.09.2021</p> <p align="center">Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center"> Pr. RUPRECHT DUKAL</p>	<p align="center">Vu, Nancy, le 30 SEP. 2021</p> <p align="center">Le Président de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center"></p> <p>N° d'enregistrement : 11992 C</p>

TITRE

Formulation d'organogels supramoléculaires et applications biomédicales

Thèse soutenue le 21 Octobre 2021

Par Eline PIQUARD

RESUME :

Les organogels, et particulièrement les organogels supramoléculaires sont un sujet de recherche en pleine expansion depuis le début des années 2000. Malgré certains aspects restants encore obscurs, la caractérisation des organogels s'affine grâce à l'utilisation de différentes technologies et la combinaison des données générées. Les couples molécule gélifiante/solvant entrants dans la formulation des organogels sont, pour la plupart, découverts de manière empirique. Les phases de développement sont encore à leurs prémices et nécessitent donc des étapes de screening. Dans ce travail, nous avons étudié les caractéristiques et classifications communément admises dans la littérature à ce jour, avant d'aborder en détail les organogels supramoléculaires, sujet de ce mémoire. Les différentes formulations expérimentées restent très théoriques et permettent d'étudier les différents comportements des gels ainsi que récolter les premières informations de caractérisation. À la suite de cette étude théorique, les applications biomédicales ont été abordées plus en détails afin de démontrer tout l'intérêt de la recherche autour des organogels. Diverses applications sont déjà envisagées et testées in vivo en couvrant un large spectre de voies d'administration : formes orales, formes injectables, usage topique. Les organogels possèdent également des applications en ingénierie tissulaire et cellulaire, en tant que matériaux. Au vu de ces nombreuses applications et de sa facilité de production, des brevets encadrent déjà certains procédés de formulation et des études cliniques de phase II et de phase III ont été menées chez l'homme.

MOTS CLES : organogels supramoléculaires, formulation, caractérisation, applications biomédicales

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature	
Guillaume PICKAERT	Laboratoire de Chimie Physique Macromoléculaire, UMR-7375, ENSIC, Université de Lorraine	Expérimentale	X
		Bibliographique	X
Michel BOISBRUN	Laboratoire Lorrain de Chimie Moléculaire, UMR-7053, Faculté des sciences et Technologie, Université de Lorraine	Thème	3

Thèmes

- | | |
|---|--|
| <p>① - Sciences fondamentales
3 - Médicament
5 - Biologie</p> | <p>2 - Hygiène/Environnement
4 - Alimentation - Nutrition
6 - Pratique professionnelle</p> |
|---|--|