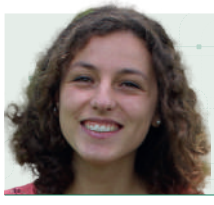
Solvants eutectiques profonds naturels

Les NaDES : un futur prometteur en cosmétique

LES EXPERTS



Emma CHEVE
Expertox



Raphaël GROUNET
Toxicologue Expertox



Dr Stephane PIRNAY
Pharm.D., Ph.D. Expertox,
Expert toxicologue,
Chevalier du mérite agricole



Lona GUILLEMIN
Expertox



© freshidea / Adobe Stock

L'intérêt et la demande des consommateurs pour des produits issus de procédés de fabrication respectueux de l'environnement, impliquant le développement d'une industrie tournée vers la soutenabilité, ont émergé ces dernières années. Les efforts se sont notamment concentrés vers la recherche de techniques plus durables et de formulations incluant des actifs naturels dans les domaines cosmétique et pharmaceutique. En s'alignant sur ces objectifs, des méthodes d'extraction mettant en œuvre de nouveaux types de solvants moins nocifs, tout en conservant l'efficacité des solvants d'origine pétrochimique ont été mises au point[1,2]. Dans ce contexte, les solvants eutectiques profonds naturels *(Natural Deep Eutectic Solvents-NaDES)* apparaissent comme une alternative prometteuse

En collaboration avec

Emma Chevé, Florian Gentelet, Marine Guillaume, Elodie Olivier, Florence Chapeland-Leclerc, Gwenaël Ruprich-Robert, Clara Vandamme (Laboratoire CiTCoM, UMR CNRS 8038, Université Paris Cité)

pour dissoudre les métabolites contenus dans une matrice végétale, obtenir des extraits originaux et mener à bien cette transition « verte »[3]. Que sont ces nouveaux solvants et comment pourraient-ils être utilisés en cosmétique ?

Caractéristiques des NaDES

Un système eutectique est un mélange de composés, qui, dans des proportions spécifiques, présente un point de fusion inférieur à celui de ses constituants pris individuellement[4]. Selon cette définition, des composés normalement solides à température ambiante peuvent, lorsque mis en contact, fournir un liquide. Ce changement d'état par modification des propriétés physicochimiques est rendu possible par établissement de liaisons hydrogène intermoléculaires[5]. La température et les proportions des différents métabolites sont des paramètres essentiels aux systèmes eutectiques. Les liquides obtenus peuvent permettre de dissoudre des composés naturels ou de synthèse, dont la solubilité dans l'eau est parfois faible[4].

Les solvants eutectiques profonds sont définis comme des mélanges eutectiques obtenus à partir d'au moins deux corps purs[6]. L'hypothèse de la formation de tels mélanges chez les plantes à partir de métabolites a été émise et auraient notamment pour rôle de faciliter le transport vers l'intérieur des cellules de composés moyennement solubles dans l'eau. Ainsi, lorsque des produits naturels (sucres, alcools, amino-acides, acides organiques, dérivés de la choline) forment des mélanges eutectiques profonds, ils sont nommés solvants eutectiques profonds naturels ou NaDES[1].

Des solvants aux multiples avantages

Reposant sur un comportement thermodynamique spécifique, les NaDES peuvent être considérés dans de nombreux cas comme une alternative aux solvants organiques classiques et aux liquides ioniques[4].

Tout d'abord, les composés qui les forment sont présents dans les végétaux ce qui en fait des ressources naturelles, biodégradables, biocompatibles et renouvelables par opposition aux solvants issus de la pétrochimie. Les NaDES sont en outre non-volatiles ce qui facilite leur manipulation, diminue les éventuelles contaminations aériennes et par conséquent les risques pour l'utilisateur, ainsi que les pertes de produits[4]. Leur préparation, un processus assez simple ne générant pas de déchets/coproduits, diminue l'impact environnemental des processus d'extraction. Les solvants obtenus sont d'une grande pureté ce qui assure meilleurs efficacité et contrôle-qualité[1].

Concernant leurs utilisations, ils permettent de contourner l'étape, très coûteuse et délicate, de la ▶▶▶



►►► séparation des actifs du solvant[2]. En effet, les propriétés biologiques des NaDES rendent l'incorporation directe des extraits aux formules « huile dans l'eau » envisageable sans avoir besoin de retirer préalablement le solvant. Les NaDES sont susceptibles d'augmenter la concentration en actifs, de stabiliser la formule sans ajouter de conservateurs de par leur activité anti-microbienne, de réduire le nombre d'ingrédients et d'améliorer l'activité biologique des produits finis[1]. Il est aussi à noter que leur addition aux mélanges ne modifie que très faiblement les propriétés rhéologiques et sensorielles de ces derniers[1,2]. Une étude récente a évalué in vivo sur un panel de volontaires la compatibilité, l'acceptabilité et l'activité antioxydante d'extraits de *S. muticum* préparés en utilisant de l'acide L-lactique et du fructose : les résultats biologiques et l'absence de détérioration de la flore cutanée font des NaDES des alternatives crédibles aux solvants traditionnels[2]. De plus, les hauts rendements obtenus montrent que le processus d'extraction demeure très efficace[1].

Un avantage supplémentaire des NaDES est leur adaptabilité vis-à-vis de différents protocoles et type d'extraits à obtenir. Ceci est possible grâce à, notamment, leur large gamme de solubilisation ou encore à la modulation de leurs propriétés par variation de la composition du mélange, visant à enrichir les extraits en certains types de composés[2].

Malgré les nombreux points positifs évoqués précédemment, la forte viscosité, causée par l'intense interaction par liaisons hydrogène entre les composants, représente le problème majeur posé par les NaDES. Ce phénomène peut toutefois être modulé en augmentant légèrement la température ou en diluant le mélange par addition d'un faible volume d'eau[7].

Utilisations dans l'industrie

Bien que constituant une thématique récente, les NaDES ont déjà fait l'objet d'applications nombreuses et variées. Ils peuvent être utilisés comme solvants d'extraction, comme éluants de chromatographie ou encore dans les formulations cosmétiques et pharmaceutiques en tant qu'excipients ou actifs.

En cosmétique, la principale application est celle de solvant d'extraction « vert », conduisant à des solutions directement incorporables aux excipients. Des mélanges chlorure de choline : acide lactique et acide malique : bétaïne ont notamment été mis en œuvre pour extraire des phlorotannins, protecteurs UV et anti-vieillissement de certaines crèmes solaires, de l'algue brune *Fucus vesiculosus*[8,9]. Des catéchines de *Camellia sinensis* – le thé – ont été extraites par un NaDES bétaïne : glycérol : glucose, sélectionné en raison des limites d'utilisation en cosmétique et des coûts de production associés aux autres composés envisagés. La stabilité des catéchines dans ces conditions a été démontrée, le solvant fonctionne aussi comme un actif, l'ensemble pouvant être directement ajouté lors de la préparation[10]. Le mélange glycérol : xylitol autorisé en cosmétique a été employé pour obtenir des extraits enrichis en isoquercétine de *Ginkgo biloba*, *Cinnamonum camphora* et *Cryptomeria japonica*[11].

Attention à la réglementation et à la toxicité

Néanmoins, si de nombreuses publications décrivent des extractions végétales par des NaDES, elles ne portent généralement que sur l'efficacité en tant que solvant et n'étudient que rarement les applications en cosmétique. En outre, seule une minorité parmi les nombreux mélanges décrits peuvent être utilisés dans ce cadre : en effet, le très strict Règlement cosmétique (EC) n°1223/2009 interdit l'utilisation de la plupart des NaDES décrits dans les publications[2, 3, 12]. À titre d'exemple, le chlorure de choline est interdit en cosmétique selon l'Annexe III de ce règlement[13, 12]. D'après une étude récente, seuls sept articles font référence à des NaDES incluant des composés autorisés en cosmétique en tant que solvants d'extraction et seulement deux[10 et 11] parmi les sept envisagent des applications cosmétiques à partir des extraits végétaux obtenus[2].

Par ailleurs, des recherches plus approfondies sur la toxicité des NaDES devraient aussi être menées afin de valider leur innocuité et d'autoriser plus largement leur incorporation dans des produits cosmétiques. Dans la mesure où les mélanges pourraient présenter une toxicité plus importante, tout du moins différente que celle de leurs composants pris individuellement à cause d'interactions entre les molécules, ce point semble incontournable avant utilisation[3,11]. En effet, dans une étude sur la toxicité aiguë du NaDES bétaïne : glycérol, les extraits ont montré chez le rat une surmortalité, un excès de consommation d'eau, une perte de poids, une hépatomégalie et un stress oxydatif du plasma[14].

Ainsi, la plus grande vigilance reste de mise afin de démontrer l'innocuité des différents mélanges considérés.

Conclusion

La recherche de nouveaux NaDES utilisables en cosmétique est un sujet d'actualité qui pourrait conduire à une meilleure acceptation de la chimie souvent perçue comme une science polluante.

Dans ce contexte, des travaux de R&D sont menés au sein de l'UMR CNRS 8038 CiTCoM (équipe produits naturels, analyses, synthèses), à la Faculté de Pharmacie de l'Université Paris Cité, en collaboration avec Expertox. Des investigations portant sur des espèces végétales cultivables, n'impactant ainsi pas les ressources naturelles, laissent présager une utilisation en cosmétique de certains métabolites en tant que NaDES.

Ces composés sont, selon les données actuelles, en accord avec les obligations réglementaires, toxicologiques et écotoxicologiques. ●

Bibliographie

1. Villa C, Caviglia D, Robustelli Della Cuna FS, Zuccari G, Russo E. NaDES Application in Cosmetic and Pharmaceutical Fields: An Overview. Gels. 28 janv 2024;10(2):107.
2. Santos JM, Jesus BC, Ribeiro H, Martins A, Marto J, Fitas M, et al. Extraction of macroalgae phenolic compounds for cosmetic application using eutectic solvents. *Algal Research*. avr 2024;79:103438.
3. Benoit C, Virginie C, Boris V. The use of NADES to support innovation in the cosmetic industry. In: Advances in Botanical Research [Internet]. Elsevier; 2021 [cité 27 juin 2024]. p. 309-32. Disponible sur: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0065229620300525
4. Liu Y, Friesen JB, McAlpine JB, Lankin DC, Chen SN, Pauli GF. Natural Deep Eutectic Solvents: Properties, Applications, and Perspectives. *J Nat Prod*. 23 mars 2018;81(3):679-90.
5. Choi YH, Van Spronsen J, Dai Y, Verberne M, Hollmann F, Arends IWCE, et al. Are Natural Deep Eutectic Solvents the Missing Link in Understanding Cellular Metabolism and Physiology? *Plant Physiology*. 5 août 2011;156(4):1701-5.
6. Mero A, Koutsoumpos S, Giannios P, Stavrakas I, Moutzouris K, Mezzetta A, et al. Comparison of physicochemical and thermal properties of choline chloride and betaine-based deep eutectic solvents: The influence of hydrogen bond acceptor and hydrogen bond donor nature and their molar ratios. *Journal of Molecular Liquids*. mai 2023;377:121563.
7. Dai Y, Witkamp GJ, Verpoorte R, Choi YH. Tailoring properties of natural deep eutectic solvents with water to facilitate their applications. *Food Chemistry*. nov 2015;187:14-9.
8. Obluchinskaya ED, Daurtseva AV, Pozharitskaya ON, Flisyuk EV, Shikov AN. Natural Deep Eutectic Solvents as Alternatives for Extracting Phlorotannins from Brown Algae. *Pharm Chem* J. 15 juin 2019;53(3):243-7.
9. Obluchinskaya E, Pozharitskaya O, Shevyrin V, Kovaleva E, Flisyuk E, Shikov A. Optimization of Extraction of Phlorotannins from the Arctic Fucus vesiculosus Using Natural Deep Eutectic Solvents and Their HPLC Profiling with Tandem High-Resolution Mass Spectrometry. *Marine Drugs*. 23 avr 2023;21(5):263.
10. Jeong KM, Ko J, Zhao J, Jin Y, Yoo DE, Han SY, et al. Multi-functioning deep eutectic solvents as extraction and storage media for bioactive natural products that are readily applicable to cosmetic products. *Journal of Cleaner Production*. mai 2017;151:87-95.
11. Jin Y, Jung D, Li K, Park K, Ko J, Yang M, et al. Application of Deep Eutectic Solvents to Prepare Mixture Extracts of Three Long-Lived Trees with Maximized Skin-Related Bioactivities. *Applied Sciences*. 26 juin 2019;9(13):2581.
12. Commission Européenne. Règlement (CE) n°1223/2009 du Parlement Européen et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques.
13. Radošević K, Ćurko N, Gaurina Srček V, Cvjetko Bubalo M, Tomašević M, Kovačević Ganić K, et al. Natural deep eutectic solvents as beneficial extractants for enhancement of plant extracts bioactivity. *LWT*. nov 2016;73:45-51.
14. Benlebna M, Ruesgas-Ramón M, Bonafos B, Fouret G, Casas F, Coudray C, et al. Toxicity of Natural Deep Eutectic Solvent Betaine:Glycerol in Rats. *J Agric Food Chem*. 20 juin 2018;66(24):6205-12.