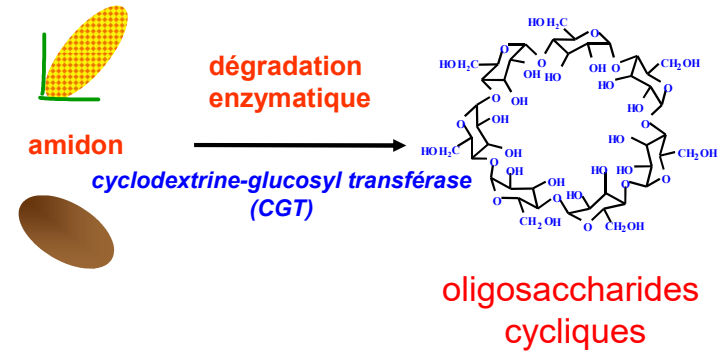


M2 Pharmacotechnie et Biopharmacie (2024-2025)

## Cyclodextrines et systèmes dispersés

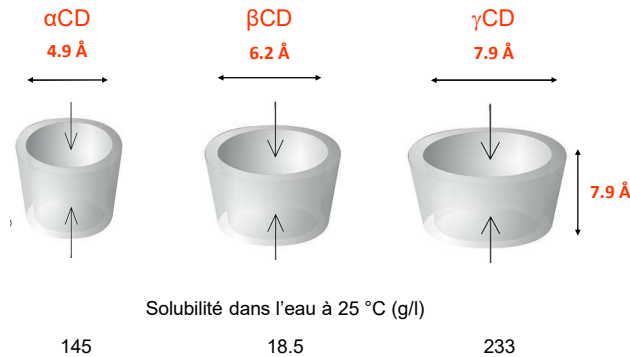
Pr. Amélie BOCHOT  
amelie.bochot@universite-paris-saclay.fr

## Origine et nature des cyclodextrines



## Cyclodextrines naturelles

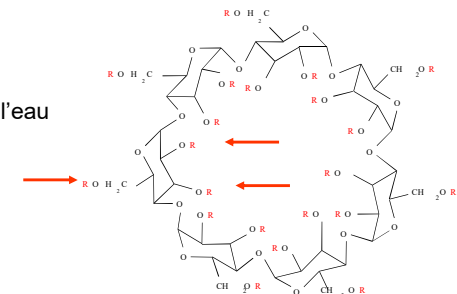
$\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ -cyclodextrines : 6, 7 or 8 unités glucopyranose



## Principales CD modifiées chimiquement

Méthyl  $\beta$ CD -CH<sub>3</sub> (Dimeb; Rameb)  
 Hydroxypropyl $\beta$ CD -CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>3</sub> (HP $\beta$ CD)  
 Sulfobutylether $\beta$ CD -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SO<sub>3</sub>Na (SBE7CD): anionique

Très solubles dans l'eau



## Caractéristiques physicochimiques des CD

Cyclodextrin	MS <sup>a</sup>	MW (g/mol) <sup>b</sup>	LogP <sub>oct/water</sub> <sup>c</sup>	S <sub>water</sub> (mg/ml) <sup>d</sup>	F <sub>oral</sub> <sup>e</sup>	t <sub>1/2</sub> (h) <sup>f</sup>	f <sub>unchanged with urine</sub> <sup>g</sup>
α-Cyclodextrin (αCD)	Not applicable	972.8	-13	130		Unavailable	Unavailable
β-Cyclodextrin (βCD)	Not applicable	1135	-14	18.5		Unavailable	Unavailable
2-hydroxypropyl-βCD (HPβCD)	0.65	1400	-11	> 600		1.9	0.95
Sulfobutylether βCD sodium salt (SBEβCD)	0.9	2163	< -10	> 500		1.6	0.95
Randomly methylated βCD (RMβCD)	1.8	1312	-6	> 600		Unavailable	Unavailable
γ-Cyclodextrin (γCD)	Not applicable	1297	-17	249		Unavailable	Unavailable
2-hydroxypropyl γCD (HPγCD)	0.6	1576	-13	> 500		Unavailable	Unavailable
Sugammadex sodium salt	1.0	2178	-16	Highly water soluble		1.7	1.0

Jansook et al., *International Journal of Pharmaceutics*, 2018, 535 : 272-284

5

## Cyclodextrines et Pharmacopées

Aspect réglementaire très important

Table 4. Regulatory overview of CDs as pharmaceutical excipients.

CD	EP Monograph	USP-NF monograph
αCD	Alfadex	Alfadex
βCD	Betadex	Betadex
γCD	Gammadex	Gammadex
HPβCD	Hydroxypropyl Betadex	Hydroxypropyl Betadex
HPγCD	n/a	n/a
SBEβCD	n/a	Betadex sulfobutyl ether sodium
SBEγCD	n/a	n/a
RMβCD	n/a	n/a

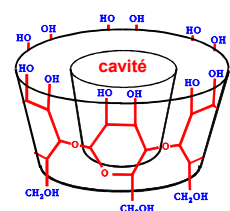
- Guideline-1: "Cyclodextrins used as excipients" – EMA/CHMP/333892/2013, 2017
- Guideline-2: "Questions and answers on cyclodextrins used as excipients in medicinal products for human use" – EMA/CHMP/495747/2013, 2017, Oct. 9th).

Pilotez and Loftsson, *Annales Pharmaceutiques Françaises*, 2024

6

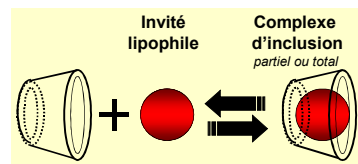
## Cyclodextrines : encapsulation moléculaire

6, 7, 8 unités  
glucopyranose α-, β- and γ-CD



Tronc conique creux  
**Hydrophile** à l'extérieur  
**+ cavité centrale lipophile**

Aptitude à l'inclusion dans  
un **environnement aqueux**



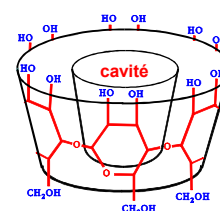
CD **masque** les propriétés de la  
molécule incluse

Transporteur de molécules

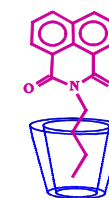
7

## Cyclodextrines : encapsulation moléculaire

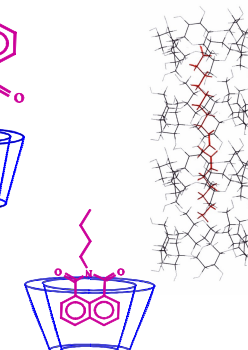
6, 7, 8 unités  
glucopyranoses α-, β- and γ-CD



Tronc conique creux  
**Hydrophile** à l'extérieur  
**+ cavité centrale lipophile**



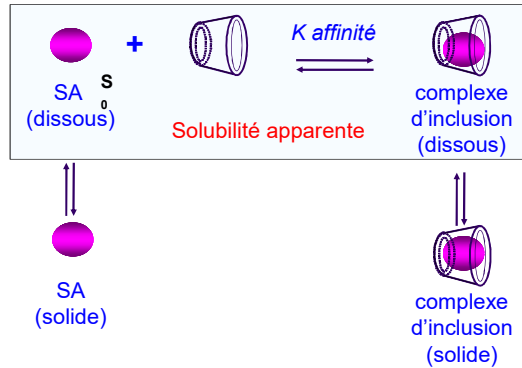
αCD



βCD (or γCD)

8

## Cyclodextrines : encapsulation moléculaire



9

## Applications des cyclodextrines

↑ solubilité apparente de SA faiblement solubles dans l'eau



Complexes d'inclusion souvent plus solubles que le composé pur

solution/suspension

Formulations sans ou moins de solvant organique

toxicité réduite

Compromis entre pH/ toxicité/ solubilité pour les bases faibles



Alopexy  
Ozalin  
Voltaren ophta  
Indocilyle  
Indobiotic  
Allergiflash  
Sporanox  
Vfend  
Abilyf  
Kyprolis  
Larotrectinib  
Levofree  
Noxafil  
Prevymis  
Progiron  
Trametinib ...

10

## Applications des cyclodextrines

2. Augmentation de LA VITESSE DE DISSOLUTION



Molécules de Classes 2 et 4



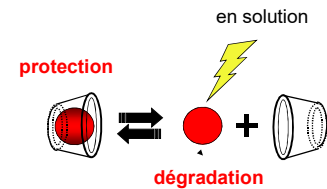
NUROFENFLASH 400 mg poudre pour solution buvable

11

## Applications des cyclodextrines

PROTECTION contre

- Oxydation
- Hydrolyse
- Lumière
- Evaporation



Stabilité à état solide > état liquide  
Attention effet dépend du complexe

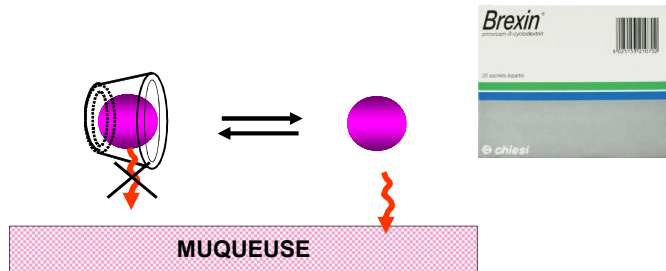


12

## Applications des cyclodextrines

### 4. DIMINUTION des effets indésirables :

Brexin, Cycladol, Indocollyre, Indobiotic...



13

## Applications des cyclodextrines

### 4. DIMINUTION effets indésirables :

Développement d'une solution orale de vinorelbine destinée aux enfants et adolescents touchés par le rhabdomyosarcome

Empêcher mucites et toxicité oro-pharyngée

Adaptée à cette population

Améliorer la PK

→ Complexation de la vinorelbine par de la SBE7βCD

Dr François-Xavier Legrand (IGPS) et Maxime Annereau (IGR) 14

## Applications des cyclodextrines

### 4. DIMINUTION effets indésirables :

Développement d'une solution orale de vinorelbine destinée aux enfants et adolescents touchés par le rhabdomyosarcome

Compound	Role	Amount (% w/v)
Vinorelbine ditartrate	API	2
SBE-β-CD	Protective Agent	15.2
Sucralose	Sweetener	1
Maltodextrin	Taste Masker	1
Water	Solvent	Q.S.

- Prise en charge de 8 enfants depuis mai 2024
- Statut de préparation hospitalière : fabrication par le département de pharmacie de Gustave Roussy
- Discussion en cours sur l'inclusion de cette formulation dans l'essai Clinique FaR-RMS (NCT04625907).

Dr François-Xavier Legrand (IGPS) et Maxime Annereau (IGR) 15

## Applications des cyclodextrines

### 5. ELIMINATION des

- Odeurs et saveurs désagréables
- Substances sécrétées par la peau et les cheveux

- Déodorant
- Shampoing
- Bases lavantes
- Fond de teint
- Masque purifiant
- Bain de bouche



16

## Applications des cyclodextrines

### Amélioration de la PERMÉABILITÉ

→ Interactions avec les membranes biologiques

Chol, phospholipides



Désorganisation des membranes  
Libération de Chol, protéines

Effet sur le passage paracellulaire

Surtout CD Méthylées et  $\alpha$ CD



### Molécules de Classes 3 et 4



estradiol + Me $\beta$ CD (retiré du marché)



glucagon +  $\beta$ CD : Baqsimi 2019

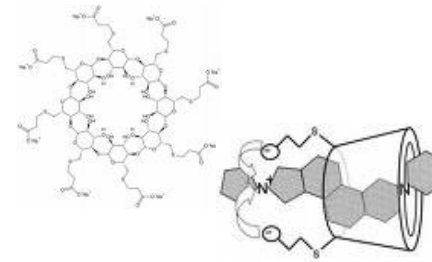
17

## Autres applications des cyclodextrines

Elimination des curares résiduels en anesthésie/réanimation



$\gamma$ CD modifiée (Sugammadex)



Complexation du rocuronium  
ou du vécuronium



2009

$K : 10^6 M^{-1}$

18

## Médicaments commercialisés en France

33 spécialités différentes contenant des cyclodextrines

- $\alpha$ CD
- $\beta$ CD
- HP $\beta$ CD (parentérale, orale, oculaire)
- Sulfobutyléther  $\beta$ CD
- $\gamma$ CD
- Sugammadex ( $\gamma$ CD modifiée)

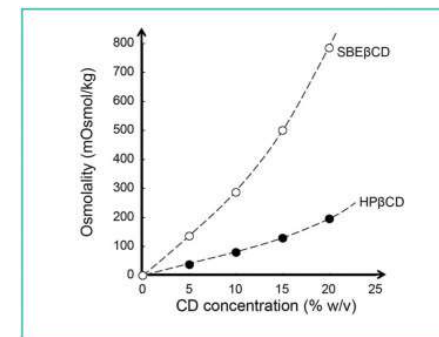
En Suisse 1 HP $\gamma$ CD



- Collyre
- Comprimé
- Comprimé effervescent
- Comprimé à sucer
- Gélule
- Lotion cutanée
- Lyophilisat
- Solution buvable
- Solution injectable
- Suspension injectable
- Poudre nasale
- Poudre solution injectable

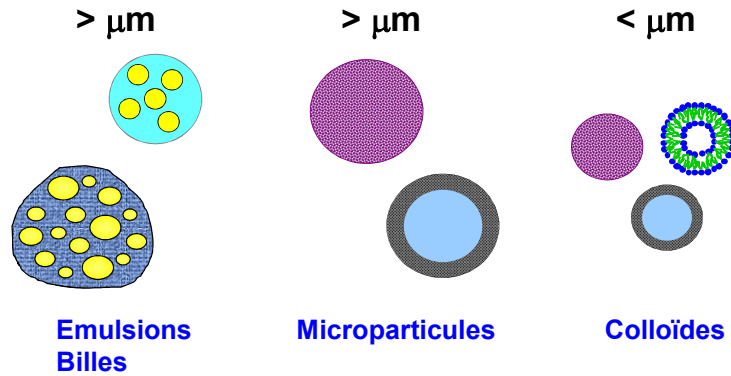
19

## Osmolalité de solutions aqueuses contenant des CDs



20

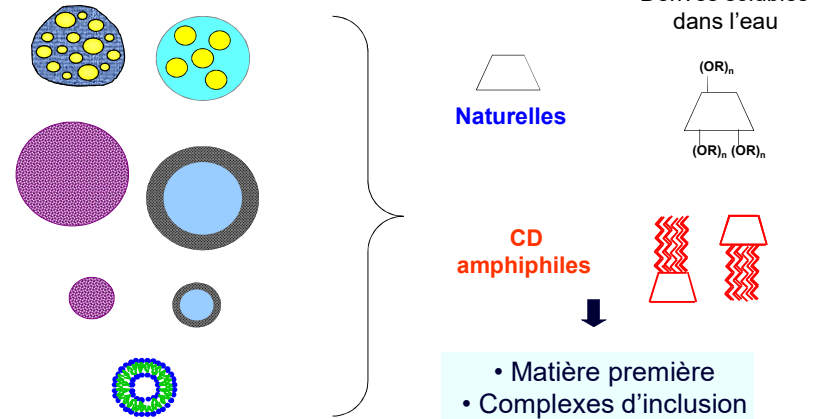
## Différents types de systèmes dispersés contenant des cyclodextrines



Trichard et al., in dispersed systems Chapter 15, pages 423-449. In Cyclodextrins and Their Complexes: Chemistry, Analytical Methods, Applications Edited by Helena Dodziuk. Wiley-VCH (2006); Gharib et al., Carbohydr Polym 2015; Dufour et al., IJP 2015; Bonnet et al. Drug Discov Today, 2015

21

## Différents types de systèmes dispersés contenant des cyclodextrines

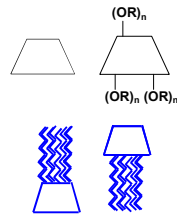


22

## Cyclodextrines et systèmes dispersés

### Matières premières

- Billes
- Microparticules
- Nanoparticules



### Complexes d'inclusion

- Emulsions
- Microparticules
- Liposomes
- Nanoparticules



Taux d'encapsulation  
Libération contrôlée  
Stabilité  
Effets secondaires

23



S.C. Yu

## Emulsions

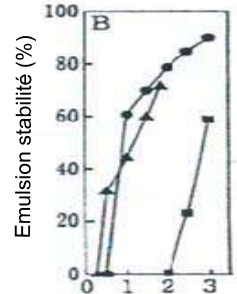
CD utilisées pour complexes d'inclusion  
CD-Triglycérides (TG)

Pr. Amélie Bochot  
Amelie.bochot@universite.paris-saclay.fr

24

## Les Cyclodextrines naturelles peuvent stabiliser des émulsions O/W et O/W/O (Shimada et al, 1991,1992; Yu et al., 2003)

$\alpha$ ,  $\beta$  and  $\gamma$ -CD with soybean oil-water systems (1:1, v/v)



Effet de la concentration en CD sur la stabilité de l'émulsion

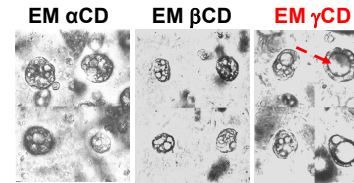
### Propriétés émulsionnantes

- $\alpha$ -CD
- ▲  $\beta$ -CD
- $\gamma$ -CD

↓  
 $\alpha = \beta > \gamma$

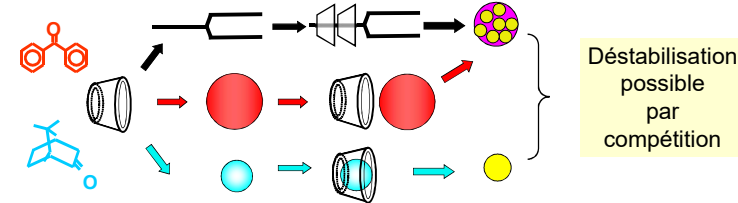
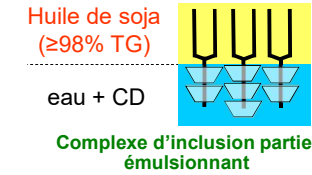
25

## Formulations d'émulsions simples O/W et multiples O/W/O avec des CD naturelles



### Mécanisme?

(Shimada et al, 1991,1992)



(Yu et al., STP Pharma Sciences 1999 et 2001; IJP 2003)

26



## « Billes »

CD utilisées comme matériau

Pr. Amélie Bochot  
Amelie.bochot@universite.paris-saclay.fr



L. Trichard

M. Hamoudi

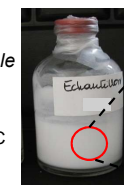
27

## Billes à base de CD naturelle et d'huile

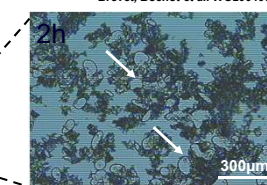
Brevet, Bochot et al. WO2004066906



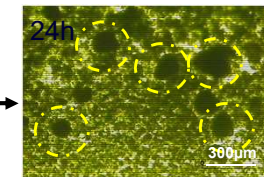
agitation orbitale externe  
200 rpm, 28°C



globules huileux et matière solide



globules et particules

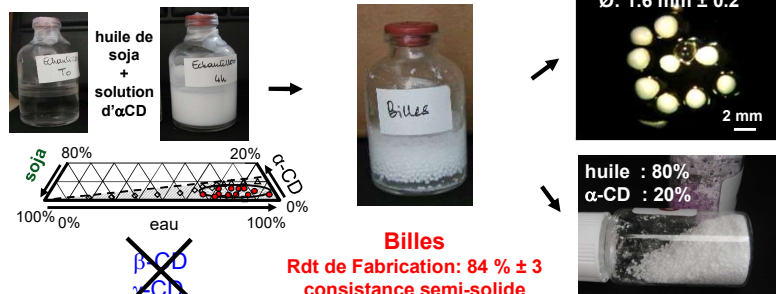


particules

28



## Billes à base de CD naturelle et d'huile

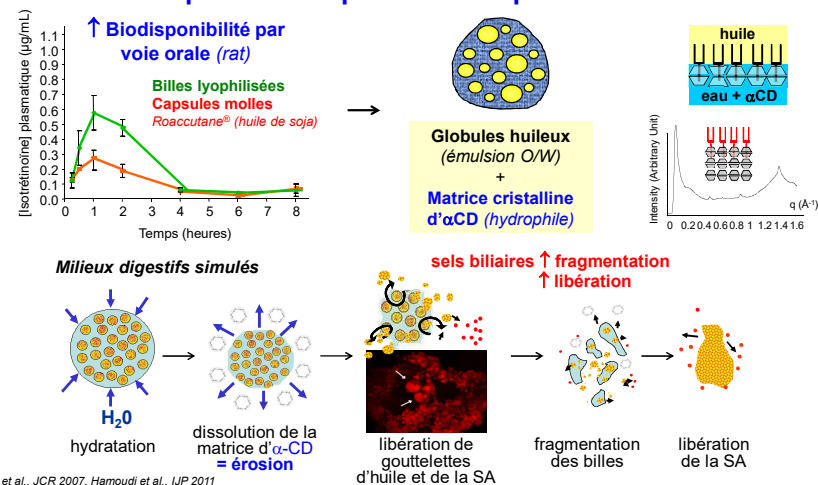


**Nouvelle technique de microencapsulation adaptée aux SA lipophiles (isotrétinoïne, adapalène, diazépam, indométacine, progestérone...)**  
Pas de solvant organique, de TA, de chauffage, équipement sophistiqué...

Yu et al., STP Pharma Sciences 1999 et 2001; IJP 2003; Bochet et al., WO2004066906; Bochet et al., IJP 2007, Trichard et al., JCR 2007, IJP 2008, Pharm Res 2008, IDDS 2011, Hamoudi et al., IJP 2011, ICR 2012, Curr Top Med Chem 2014

29

## Intérêt des billes pour les SA peu solubles par voie orale

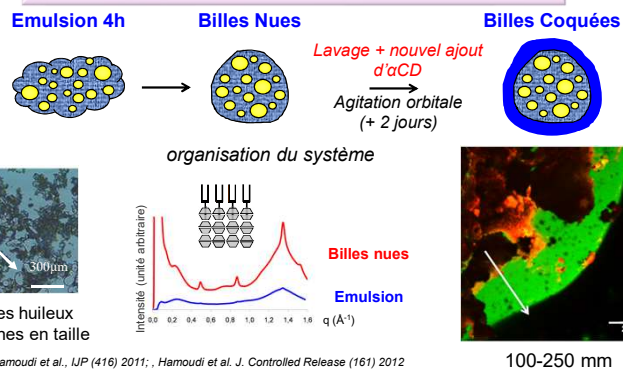


Trichard et al., JCR 2007, Hamoudi et al., IJP 2011

30

## Modulation de la libération : approche système

Même formulation **qualitative** et **quantitative** de départ  
+ même procédé de fabrication  
= 3 systèmes

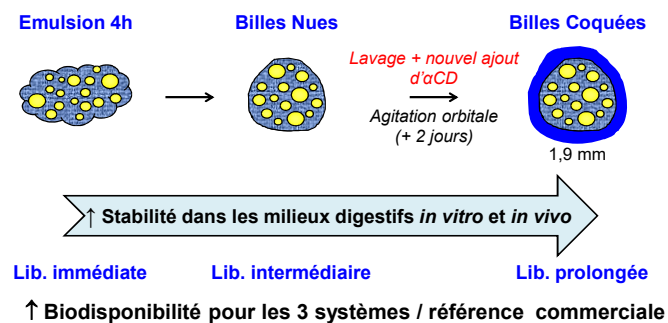


Bochet et al., IJP (339) 2007, Hamoudi et al., IJP (416) 2011; Hamoudi et al. J. Controlled Release (161) 2012

31

## Modulation de la stabilité et de la libération

Même formulation **qualitative** et **quantitative** de départ  
+ même procédé de fabrication  
= 3 systèmes



Bochet et al., 2007; Hamoudi et al., IJP 2011; Hamoudi et al., JCR 2012

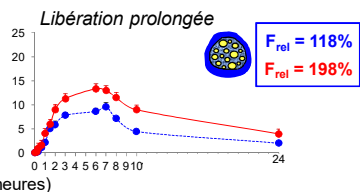
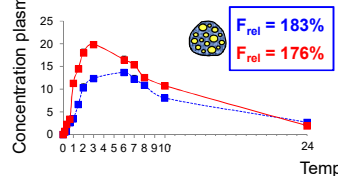
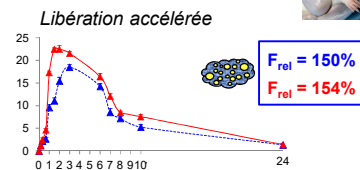
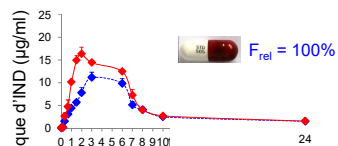
32



## Modulation de la libération par voie orale *in vivo*

molécule modèle indométacine

rat à jeun/rat nourri



Effet nourriture sur la biodisponibilité de l'IND → ↑C<sub>max</sub>, ↑ASC, ↓T<sub>max</sub>

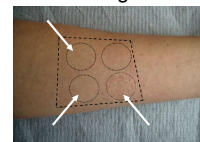
Hamoudi et al., *J. Controlled Release* (161) 2012

33

## Potentiels des billes d'adapalène pour l'application cutanée

(Collaboration with Pr. R.H. Guy and Dr. B. Delgado-Charro, University of Bath, UK)

Billes non chargées = tolérance

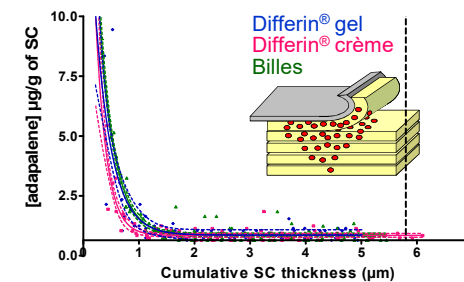


Hydrogel Gel alcoolique = desquamation



Quantification de l'adapalène dans le SC par Tape-stripping

conditions non occlusives 24 hrs



- Libération de l'Adapalène
- Pénétration dans les 1<sup>ers</sup> µm du SC pour toutes les formulations

Trichard et al., *Pharm Res.* (2008), 25 (2), 435-40.

34

## Microparticules

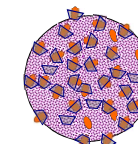
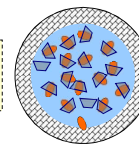
= Microsphères et Microcapsules

CD utilisées comme matériau  
ou  
Complexes CD-SA

35

## Microparticules Polymériques (>µm)

Ethylcellulose  
poly(ε-caprolactone)



PAA  
PLGA  
silicone  
chitosan

- CD Naturelles et dérivés solubles
- Complexes d'inclusion

### Intérêt

- Taux de chargement élevé
- Stabilité de la SA
- Modulation de la libération

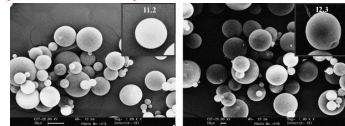
T. Loftsson et al., *J. Microencapsulation*, 9, 375-382, 1992  
T. Utsuki et al., *J. Control. Rel.*, 40, 251-260, 1996  
J. Filipovic-Grcic et al., *Int. J. Pharm.*, 135, 183-190, 1996  
J. Filipovic-Grcic et al., *Eur. J. Pharm. Sci.*, 9, 373-379, 2000  
D. C. Bibby et al., *Int. J. Pharm.*, 180, 161-168, 1999  
D. C. Bibby et al., *Int. J. Pharm.*, 287, 243-250, 1999...

36

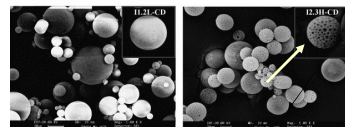
## Microsphères de PLGA contenant de l'HP $\beta$ CD et de l'Insuline méthode par double émulsion

But : obtenir de grosses particules poreuses pour la voie pulmonaire

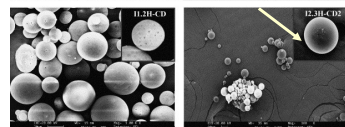
MS d'insuline sans HP $\beta$ CD



HP $\beta$ CD  $\uparrow$  porosité des MS : effet osmotique mais n'altère pas l'insuline par rapport au NaCl

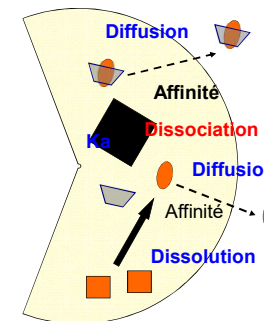


Obtention de particules non poreuses avec NaCl dans phase aqueuse externe



## Microparticules polymériques (> $\mu$ m)

Libération modifiée : hypothèses



### Polymères hydrophiles

- Libération par gonflement
- CD: vitesse d'hydratation

### Polymères hydrophobes

- Libération par diffusion/érosion
- CD: diffusion de la SA (constante de stabilité)
- Affinité pour le polymère
- Porosité: effet osmotique

## Colloïdes

Nanosphères, Nanocapsules et Liposomes

## Nanoparticules

- Nanoparticules polymériques
- Nanoparticules polymériques auto-assemblées
- Nanoparticules à base de cyclodextrines amphiphiles

## Nanoparticules polymériques

### Complexes CD-SA

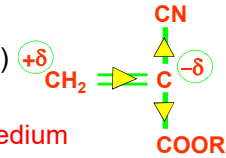
Pr. Gilles Ponchel  
gilles.ponchel@universite-paris-saclay.fr



41

## Polymeric nanospheres

- Advantages of poly(alkyl cyanoacrylate)
  - Biodegradable polymer
  - Anionic polymerisation in aqueous medium
- Drawback of poly(alkyl cyanoacrylate)
  - **Poor loading capacity** for poorly water-soluble drugs



Use of cyclodextrins

42

## Poly(alkylcyanoacrylate) nanoparticles

### Anionic polymerization in the presence of cyclodextrin

ACA monomère  
cyclodextrine  
(ou inclusion préformée)

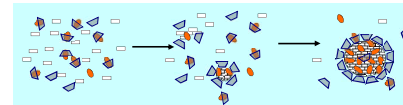
TA

pH ~ 2

réaction très rapide (sec)

43

## Nanosphères de poly(alkylcyanoacrylate)



### Polymérisation Anionique

- milieu aqueux
- PA hydrophobe

	sans CD	HPβCD
Diamètre (nm)	275	103
Potentiel Zéta (mV)	- 30	- 9
Progesterone (μmol/g)	2,5	70

### Intérêt de la CD

- ↓ Ø
- ↑ chargement

A. Monza da Silveira, 1998

44

## Nanosphères de poly(alkyl cyanoacrylate)

Nanoparticules blanches

Influence de la nature de la cyclodextrine

CD	Diamètre (nm)	ζ potentiel (mV)	CD teneur (µg/mg NS)
β-CD	369	- 25	360
γ-CD	286	- 23	240
HP β-CD	103	- 9	247
HP γ-CD	87	- 3	220
sans	275	- 30	

Large amount of CD combined to nanoparticles  
Partly on nanoparticle surface

## Nanosphères de poly(alkyl cyanoacrylate)

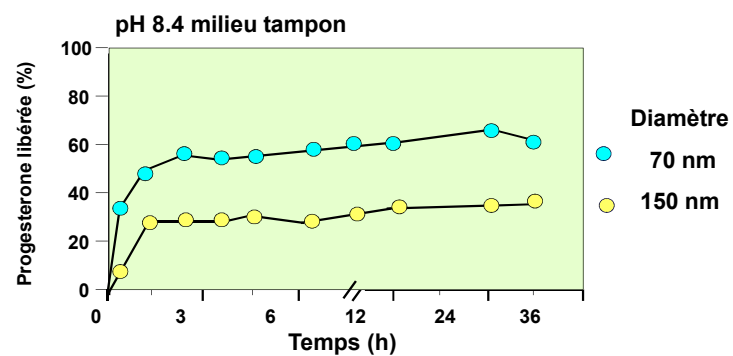
Nanoparticules chargées

Stéroïdes/PIBCA/HPβCD

Steroïdes	Drug loading (µmol/g)		Drug loading X
HP β-CD	-	+	
Hydrocortisone	6	42	7
Prednisolone	0.3	43	130
Spirolactone	18	127	7
Testosterone	7	67	8.5
Megestrol acet.	0.6	3.6	6
Danazol	1	33	33
Progesterone	2.5	70	28

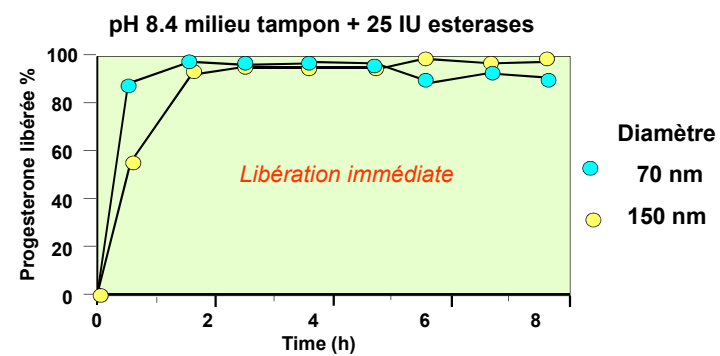
## Nanosphères de poly(alkylcyanoacrylate)

Progesterone libérée à partir de nanosphères de PIBCA/HPβCD



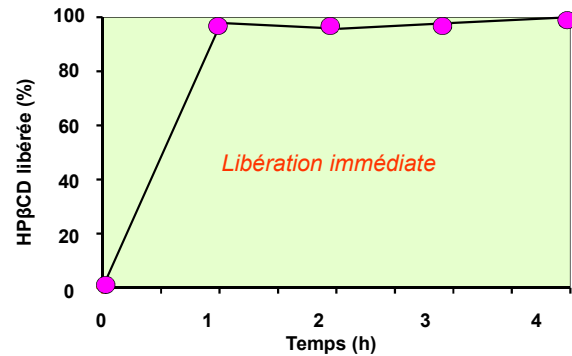
## Nanosphères de poly(alkylcyanoacrylate)

Progesterone libérée à partir de nanosphères de PIBCA/HPβCD



## Nanosphères de poly(alkylcyanoacrylate)

HP $\beta$ CD libérée à partir de nanosphères de PIBCA/HP $\beta$ CD



A. Monza da Silveira Thèse Université Paris-Sud, 1998

49

## Nanoparticules polymériques auto-assemblées

Nouveau matériau et complexes CD-SA

Dr. Ruxandra Gref

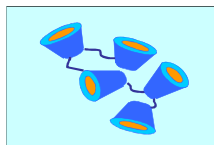
Ruxandra.gref@universite-paris-saclay.fr



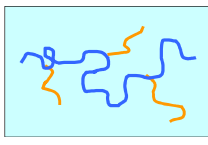
50

## Polymère de $\beta$ CD = système associatif

Polymère de  $\beta$ CD



Dextran modifié

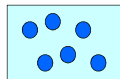


dextran

chaînon  
lauryle (C<sub>12</sub>)

Système associatif

Nanosphères

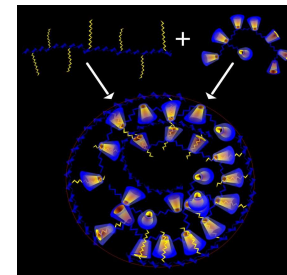


Procédé sans solvant !!!

(Brevet Gref et al., 2002)

51

## Composition optimale : nanoparticules stables

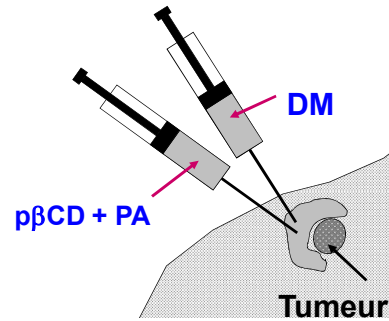


- formation instantanée, conditions douces (TA, eau)
- $\varnothing$  ~100 nm ; rendement > 91 % pds
- NP stables (dilution,  $\uparrow$ T, cisaillement) ; lyophilisation directe
- Chargement en PA: complexes préformés ou post chargement

Gref et al., J. Cont. Rel. 111 (2006) 316-324

52

## Formation des gels *in situ*



- Administration *in-situ* au niveau d'une tumeur
- Système à libération contrôlée (IM, SC...)

## Nanoparticules à base de cyclodextrines amphiphiles

### Nouveau matériau et complexes CD-SA

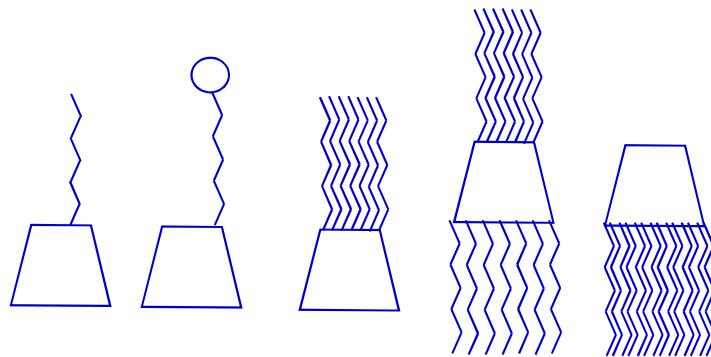


Pr. Dominique Duchêne  
Dr. Sylviane Lesieur  
Pr. Erem Memisoglu-Bilensoy



## Nanoparticules de cyclodextrines amphiphiles

### Cyclodextrines amphiphiles



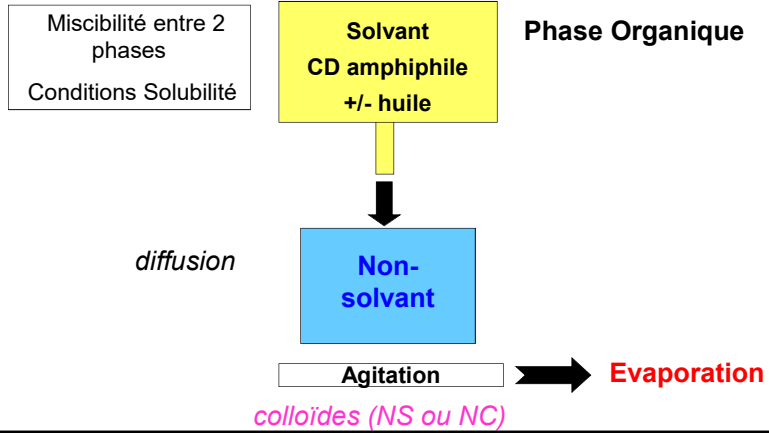
sucette N. Bellanger *et al*  
bilboquet J. Lin *et al*  
méduse F. Djedaini *et al*  
bouquet J. Cancelli *et al*  
jupe P. Zhang *et al*

## Nanoparticules de cyclodextrines amphiphiles

- CD non commercialisées
- Chimie complexe
- Insolubles dans l'eau
- Propriétés tensio-actives
- Groupements hydrolysables *in vivo*
- Pb de pureté des molécules synthétisées

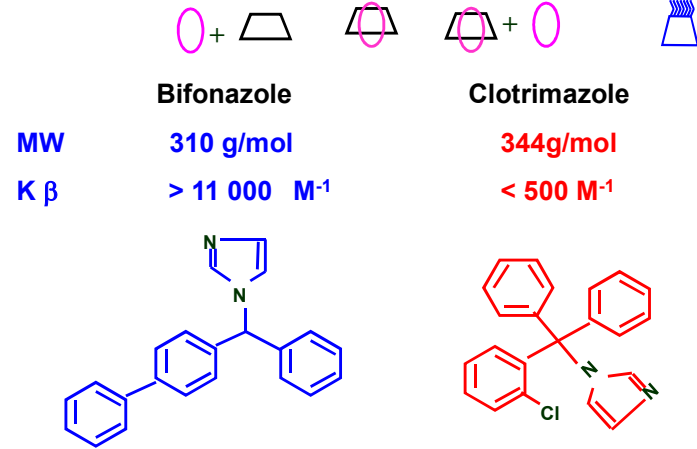


## Nanoprécipitation (Brevet Fessi et al. 1986) : nanocapsules ou nanosphères



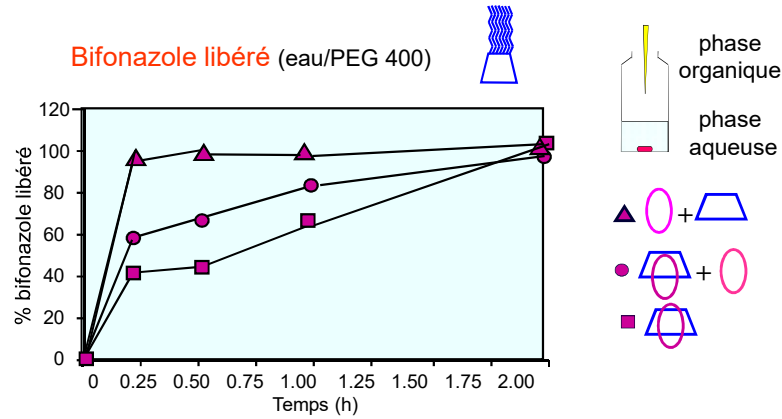
57

## Nanosphères de CD Amphiphiles



58

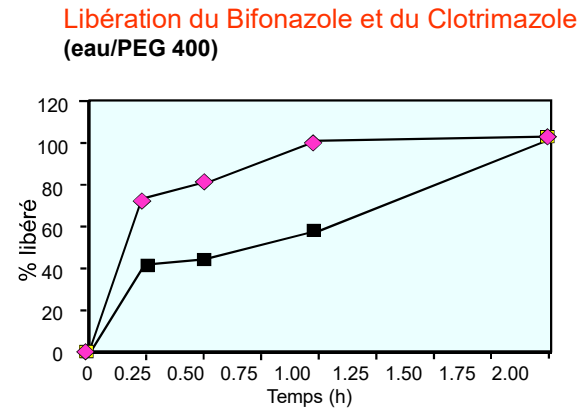
## Nanosphères de CD Amphiphiles



E. Memisoglu et al, Pharm. Res., 20 (2003) 117-125

59

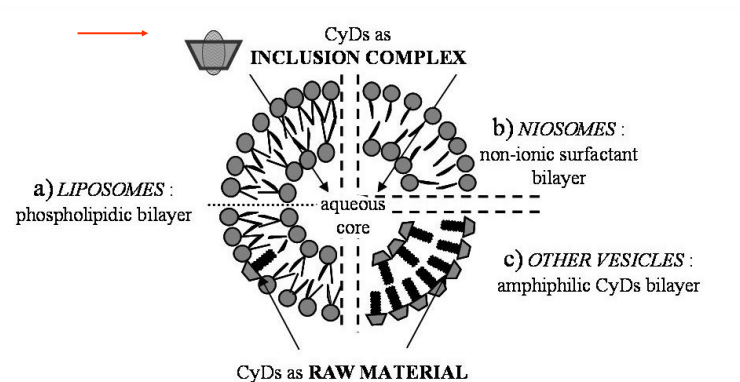
## Nanosphères de CD Amphiphiles



E. Memisoglu et al, Pharm. Res., 20 (2003) 117-125

60

## Liposomes



Laury Trichard et al., Cyclodextrins in dispersed systems Chapter 15 pages 423-449  
In Cyclodextrins and Their Complexes: Chemistry, Analytical Methods, Applications Edited by Helena Dodziuk, Wiley-VCH, May 2006

61

## Liposomes et cyclodextrines (G. Gregoriadis)

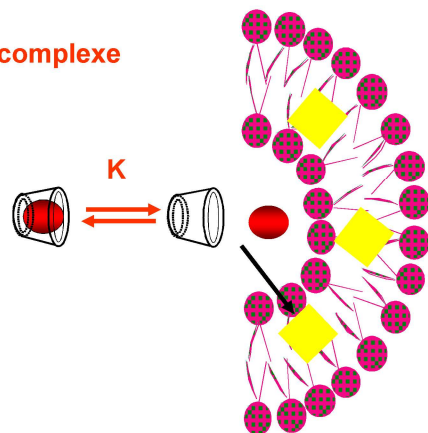


- **↑ de l'encapsulation de molécules peu solubles dans l'eau** (B. McCormack et al, *Int.J.Pharm.*, **162**, 59- 69, 1998)
- **↑ de la stabilité de molécules photosensibles** (Y.L. Loukas et al, *J.Phys.Chem.*, **99**, 11035-11040, 1995; Y.L. Loukas et al, *Pharm.Sci.*, **2**, 523-527, 1996)
- **↑ de  $C_{max}$  ou AUC** (K.K. Chakraborty et al, *J.Liposomes Research*, **11**, 1-14, 2001; D.G. Fatouros et al, *Eur.J.Pharm.Sci.*, **13**, 287-296, 2001)

62

## Liposomes et cyclodextrines (G. Gregoriadis)

**Déstabilisation du complexe et de la membrane**



63

## Pour finir

**Surprising patents!**



perfumed litter



perfumed bathtub



filter cigarettes

64



Thirty years with cyclodextrins  
Dominique Duchêne\*, Amélie Bochot



Merci de votre attention !

Questions ?