

# Innovations pour une approche transdisciplinaire de la formulation et de la vectorisation de molécules

*Biotechnologies, Biomédicaments, Cosmétiques, Nutraceutiques et Agriculture*

**16-17 Octobre 2024**

**Biocitech Paris-Romainville**

Session **#Conférence plénière**

**Nanomédicaments : d'où venons-nous et où allons-nous ?**

**Patrick COUVREUR, Université Paris-Saclay**

L'utilisation des nanotechnologies pour l'encapsulation de molécules à activité pharmacologique (appelées nanomédicaments) a considérablement amélioré leur distribution dans l'organisme après administration. En provoquant la libération du principe actif directement au sein des cellules et des tissus malades, ces nanovecteurs permettent de réduire la toxicité des traitements tout en renforçant leur efficacité thérapeutique. Ils protègent également les molécules fragiles d'une dégradation rapide et favorisent leur pénétration à l'intérieur des cellules. Les nanomédicaments ont permis des avancées significatives dans divers domaines thérapeutiques, notamment en oncologie, dans les maladies infectieuses, et certaines pathologies neurologiques. Récemment, ils ont même joué un rôle crucial dans des innovations majeures, telles que l'introduction sur le marché du premier vaccin à ARNm contre le Covid-19, et ont amélioré certaines méthodes d'imagerie et de diagnostic. Selon les pays et les indications thérapeutiques, on compte actuellement entre 40 et 60 nanomédicaments disponibles sur le marché, avec plus d'une centaine en phase d'essais cliniques. L'exposé se propose de détailler les caractéristiques et les fonctions des différentes générations de nanovecteurs, depuis leur développement initial jusqu'à aujourd'hui, tout en explorant les perspectives offertes par ces technologies pour la production de protéines thérapeutiques, pour l'édition génomique (CRISPR/Cas9), ainsi que pour le blocage des points de contrôle immunitaires en oncologie. L'avenir des vésicules extracellulaires et des exosomes comme vecteurs de médicaments sera également abordé.



# Innovations pour une approche transdisciplinaire de la formulation et de la vectorisation de molécules

*Biotechnologies, Biomédicaments, Cosmétiques, Nutraceutiques et Agriculture*

16-17 Octobre 2024

Biocitech Paris-Romainville

Session #1 - Formulation des APIs et des Biomédicaments

**Nanoformulation des analogues nucléosidiques et acides nucléiques**

Hervé HILLAREAU, [Université Paris-Saclay](#)

Résumé non parvenu

# Innovations pour une approche transdisciplinaire de la formulation et de la vectorisation de molécules

*Biotechnologies, Biomédicaments, Cosmétiques, Nutraceutiques et Agriculture*

16-17 Octobre 2024

Biocitech Paris-Romainville

## Session #1 - Formulation des APIs et des Biomédicaments

### Synthetic biology and formulation of antimicrobial peptides

**Philippe GABANT, Syngulon Belgium**

La biologie de synthèse permet de produire par fermentation de précision des ingrédients naturels. Pour beaucoup d'applications la solution ne se trouve pas dans un produit unique mais bien dans une formule précise d'ingrédients. Comment la biologie de synthèse permet-elle aujourd'hui d'adresser cette problématique et arrive à sortir du dogme « un produit un gène un microbe » ? Ceci est la question technologique qui sera abordée dans cette présentation en l'illustrant par la production de mélanges de bactériocines pour lutter de manière précise contre des microorganismes résistants aux antibiotiques.

# Innovations pour une approche transdisciplinaire de la formulation et de la vectorisation de molécules

*Biotechnologies, Biomédicaments, Cosmétiques, Nutraceutiques et Agriculture*

**16-17 Octobre 2024**

**Biocitech Paris-Romainville**

## **Session #1 - Formulation des APIs et des Biomédicaments**

**Stratégie de préformulation et de formulation des principes actifs pour augmenter leur biodisponibilité orale**

**Sonia LOMBARDO, Seqens**

La biodisponibilité orale est un paramètre critique dans le développement de nouveaux médicaments. Cette présentation se concentre sur les stratégies mises en œuvre pour améliorer cette caractéristique. Après une revue des défis liés à l'absorption intestinale, nous aborderons l'importance de la phase de préformulation pour caractériser les propriétés physico-chimiques des principes actifs. Différentes approches de formulation seront ensuite présentées pour améliorer la perméabilité et la solubilité des principes actifs.

# Innovations pour une approche transdisciplinaire de la formulation et de la vectorisation de molécules

*Biotechnologies, Biomédicaments, Cosmétiques, Nutraceutiques et Agriculture*

**16-17 Octobre 2024**

**Biocitech Paris-Romainville**

## Session #2 - Cosmétiques

**Le challenge de la formulation des biologics : approches formulatoires spécifiques pour maintenir la stabilité et la performance**

**François-Baptiste SCHATZ, L'Oréal**

Cette présentation a pour but d'expliquer le défi que représente la formulation des BIOLOGICS, mais aussi de donner des approches formulatoires permettant de maintenir leurs stabilités et performances.

Tout d'abord nous détaillerons ce que sont les BIOLOGICS, leur intérêt pour l'OREAL et la cosmétique.

Puis nous présenterons la complexité de formuler avec ce type de composés.

Enfin, nous proposerons trois pistes pour contourner cette complexité :

- La formulation standard en phase continue aqueuse
- La Formulation en forme sèche
- L'encapsulation."

# Innovations pour une approche transdisciplinaire de la formulation et de la vectorisation de molécules

*Biotechnologies, Biomédicaments, Cosmétiques, Nutraceutiques et Agriculture*

**16-17 Octobre 2024**

**Biocitech Paris-Romainville**

## Session #2 - Cosmétiques

### **L'encapsulation d'actifs en cosmétologie vers l'encapsulation sur base de chlorophylle**

**Pierre DALIGAUX** **Éric BUCHY**, **Laboratoires ERIGER**

L'encapsulation est un processus par lequel on emprisonne une molécule active dans une enveloppe de matériaux afin de produire des particules de différentes tailles allant de l'échelle nanométrique à l'échelle millimétrique. L'objectif peut être la protection de l'actif, le contrôle de sa libération ou la formulation de la molécule active. De nombreuses technologies d'encapsulation ont été développées ces dernières années, liposomes, microsphères ou nanosphères qui présentent toutes des avantages et des inconvénients. Différents critères sont à prendre en compte pour évaluer le potentiel de chaque technologie notamment les méthodes de production, le taux de charge, la toxicité et l'aspect réglementaire.

Parmi ces procédés d'encapsulation, la technologie Phytovec® basée sur l'utilisation de la chlorophylle, permet d'encapsuler une large gamme de molécules actives à une forte concentration. Elle permet ainsi une protection des actifs dans le temps notamment vis-à-vis des UV.

La vitamine A, bien connue dans les domaines cosmétique, pharmaceutique et nutraceutique pour son efficacité mais aussi pour son instabilité, est un composé modèle pour l'étude du procédé d'encapsulation. L'amélioration significative de la stabilité des formulations obtenues ainsi que l'efficacité observée in vivo à faible dose ont permis de démontrer le potentiel de la technologie Phytovec®. Le concept a été élargi à d'autres actifs cosmétiques à potentiel ainsi qu'à des actifs pharmaceutiques comme les antibiotiques.

Mots-clés : encapsulation, Vitamine A, chlorophylle, cosmétiques

# Innovations pour une approche transdisciplinaire de la formulation et de la vectorisation de molécules

*Biotechnologies, Biomédicaments, Cosmétiques, Nutraceutiques et Agriculture*

**16-17 Octobre 2024**

**Biocitech Paris-Romainville**

## Session #2 - Cosmétiques

### **Conception et Caractérisation d'un Masque Sec Cosmétique Innovant à Base de Polymères d'origine Biotechnologique**

**Angélique BARREAU, Lallemand**

Les avancées récentes dans l'industrie cosmétique se concentrent sur la durabilité, avec un rôle crucial des polymères pour la stabilité, la sensorialité et l'efficacité des produits. Les polysaccharides, extraits de plantes et d'algues, sont de plus en plus remplacés par des polysaccharides biotechnologiques pour préserver les ressources naturelles.

Des recherches en partenariat avec l'université de Picardie Jules Verne ont permis de caractériser les propriétés filmogènes des souches de levures, notamment les  $\beta$ -1,3-glucane et  $\beta$ -1,6-glucane de *Saccharomyces cerevisiae*. Ces travaux ont mené à de premières formulations de films bioactifs qui ont été poursuivis en collaboration avec la société Technature pour développer des masques secs cosmétiques. Ces masques utilisent plus de 50% d'ingrédients biotechnologiques, incluant des fractions de levure de  $\beta$ -glucanes et un exopolysaccharide sulfaté.

La synergie entre la fraction de levure et l'exopolysaccharide sulfaté offre une biodisponibilité exceptionnelle. Cette combinaison forme des films fins qui modifient les paramètres de surface, inhibent la prolifération des bactéries pathogènes et optimisent l'hydratation de la peau.

Les EPS Lallemand, par exemple, ont démontré une capacité à inhiber la formation de biofilms pathogènes jusqu'à 60% à partir de 100 ppm, grâce à leurs propriétés viscoélastiques et filmogènes. De plus, les EPS sulfatés offrent des propriétés anti-inflammatoires, anti-radicalaires, anti-pollution et anti-âge grâce à leur pouvoir de chélation des radicaux libres responsables du photovieillissement.

En résumé, les collaborations avec l'université de Picardie Jules Verne puis avec Technature ont permis de développer des masques secs innovants. La matrice active de ces masques, enrichie en fractions de levure, assure une excellente biodisponibilité, offrant ainsi une efficacité et une protection pour la peau.

# Innovations pour une approche transdisciplinaire de la formulation et de la vectorisation de molécules

*Biotechnologies, Biomédicaments, Cosmétiques, Nutraceutiques et Agriculture*

**16-17 Octobre 2024**

**Biocitech Paris-Romainville**

## **Session #2 - Cosmétiques**

### **Impact de l'innovation sur l'évaluation de la sécurité cosmétique**

**Corinne BENOLIEL, Institut Scientis**

La réglementation cosmétique exige que les produits cosmétiques soient sûrs pour la santé humaine dans des conditions normales et raisonnablement prévisibles d'utilisation. Avant de mettre un produit cosmétique sur le marché, une évaluation de la sécurité doit être réalisée et signée un évaluateur de la sécurité communément appelé « toxicologue ». Pour ce, un faisceau de données doit être compilé. Une Valeur Toxicologique de Référence, généralement issue d'une étude animale, doit être notamment déterminée pour chaque substance identifiée dans le but de calculer une marge de sécurité. L'expérimentation animale sur les ingrédients et produits finis cosmétiques étant interdite depuis de nombreuses années, comment évaluer la sécurité des ingrédients cosmétiques innovants, des molécules vectorisées ?

# Innovations pour une approche transdisciplinaire de la formulation et de la vectorisation de molécules

*Biotechnologies, Biomédicaments, Cosmétiques, Nutraceutiques et Agriculture*

**16-17 Octobre 2024**

**Biocitech Paris-Romainville**

## Session #3 - Nutraceutiques et nutrition animale

### Phospholipids for enteral nutrition

**Christoph HEUBERGER, Lipoid AG, Switzerland**

Enteral nutrition is a method of providing nutrition to individuals who are unable to consume food orally. This could be due to various reasons such as a medical condition, surgery, or difficulty swallowing. With enteral nutrition, nutrients are administered directly into the gastrointestinal tract via tube feeding. The aim is to ensure the supply of the necessary nutrients, fluids and calories while maintaining the integrity of the intestine. There are different types of enteral nutrition formulas available, ranging from standard formulas to specialized formulas designed for specific medical conditions. These formulas contain a balanced combination of macronutrients (carbohydrates, proteins, and fats), micronutrients (vitamins and minerals), and sometimes fibres. Phospholipids, the main constituents of natural lecithin, are part of any cell membrane. They are essential for the digestion and absorption of fats and lipophilic compounds. They can solubilize lipophilic substances in aqueous media as well as encapsulate within hydrophilic nutrients with a phospholipid bilayer. Phospholipids provide the essential basis for products in pharmaceutical applications, food supplements, and high-end cosmetic products. In this presentation, we will explore the possibilities of using phospholipids for various functions in enteral nutrition. They not only serve as an emulsifier to help stabilizing various nutrients in the formulation, but also provide essential fatty acids, choline<sup>1</sup> and support health functions<sup>2</sup>. Phospholipids can strengthen the intestine barrier and support liver health<sup>3</sup>. Moreover, preliminary studies have shown that by using highly purified phospholipids instead of raw lecithin, the absorption of nutrients is improved, and less diarrhoea could be seen in patients<sup>4</sup>.

#### References and Citations

[1] EFSA panel on dietetic products, nutrition and allergies (NDA), Scientific opinion on the substantiation of health claims related to choline. EFSA Journal, 9(4), 2056 (2011).

[2] Küllenberg, D., Taylor, L., et al., Health effects of dietary phospholipids. Lipids in Health and Disease, 11(1), 3 (2012).

[3] Gundermann, K.-J., Gundermann, S., et al., Essential phospholipids in fatty liver: a scientific update. Clinical and Experimental Gastroenterology 9, 105 – 117 (2016).

[4] Akashi T, Muto A, Takahashi Y, Nishiyama H. Enteral Formula Containing Egg Yolk Lecithin Improves Diarrhea. J Oleo Sci. 2017 Sep 1;66(9):1017-1027

# Innovations pour une approche transdisciplinaire de la formulation et de la vectorisation de molécules

*Biotechnologies, Biomédicaments, Cosmétiques, Nutraceutiques et Agriculture*

**16-17 Octobre 2024**

**Biocitech Paris-Romainville**

## Session #3 - Nutraceutiques et nutrition animale

### Formulation de polyphénols : exemple de la formulation de propolis

**Fernando LEAL-CALDERON, Université de Bordeaux**

La propolis présente de nombreux bienfaits pour la santé humaine. Pour faciliter sa consommation orale et élargir la cible des consommateurs potentiels (enfants, femmes enceintes,...), nous avons conçu des dispersions de propolis dans l'eau, sans alcool, à utiliser comme nutraceutique (complément alimentaire). □1□

Un extrait de propolis a d'abord été obtenu par macération dans une solution hydroalcoolique riche en éthanol. L'eau étant un non-solvant pour la propolis, son ajout provoque la précipitation de cette dernière. Nous avons exploré le diagramme de phases ternaire de l'eau, de la propolis et de l'éthanol afin d'identifier la ligne séparant la région monophasée, où la propolis est complètement dissoute, de la région biphasée, où une solution concentrée de propolis coexiste avec une solution diluée. Des gouttelettes riches en propolis ont été produites au cours du processus de séparation de phases, sous agitation mécanique induite par un dispositif rotor-stator ou un microfluidiseur, et elles ont été stabilisées à l'aide de gomme arabique en tant qu'émulsifiant. L'éthanol a finalement été éliminé par distillation sous pression réduite.

Il a été possible d'obtenir des dispersions de propolis de taille micronique et submicronique. Elles contiennent entre 1,75 et 10,5 % en poids de polyphénols par rapport à la masse totale.

[1] Monteil et al. (2022). Method to prepare aqueous propolis dispersions based on phase separation. Food Chemistry, 389, 133072.

# Innovations pour une approche transdisciplinaire de la formulation et de la vectorisation de molécules

*Biotechnologies, Biomédicaments, Cosmétiques, Nutraceutiques et Agriculture*

**16-17 Octobre 2024**

**Biocitech Paris-Romainville**

## **Session #3 - Nutraceutiques et nutrition animale**

### **Emulsification des lipides comme voie d'amélioration de la biodisponibilité des acides gras oméga 3 à longue chaîne**

**Leslie COUEDELO, ITERG dpt Nutrition et biochimie des lipides**

Malgré le manque de données relatives à la biodisponibilité des oméga 3, quelques travaux ont toutefois pu mettre en évidence l'intérêt de l'émulsification des huiles vis-à-vis de la digestion et de l'absorption des oméga 3. Les émulsions lipidiques sont généralement stabilisées par des surfactants, qui peuvent être de différente nature et qui n'exerceront pas le même effet sur l'absorption des acides gras. Par exemple, l'utilisation de caséine ou de tween dans des émulsions lipidiques semblent limiter l'absorption intestinale des acides gras. A contrario, la lécithine comme source de phospholipides pour stabiliser les émulsions, favoriserait la biodisponibilité des acides gras grâce à une lipolyse gastro intestinale améliorée. En effet, l'existence de gouttelettes lipidiques préformées lors de l'émulsification favorise l'action des enzymes digestives et la solubilisation des hydrolysats lipidiques, ce qui in fine facilite leur absorption intestinale. Or les caractéristiques interfaciales des gouttelettes lipidiques sont différentes selon la nature des surfactants utilisés pour émulsionner les lipides, et jouent un rôle primordial sur la digestibilité des globules gras et la biodisponibilité des acides gras qui les composent. Comme les études dans le domaine sont disparates et font souvent référence aux PL, il est important à ce jour d'élargir le champ de ces études en vue de suivre l'impact de la formulation de l'émulsion (en fonction de la nature des émulsifiants) et de sa structure (propriétés interfaciales, taille des gouttelettes) sur la digestibilité des lipides et leur impact sur la biodisponibilité d'acides gras d'intérêt tels que les oméga-3.

Les effets négatifs rapportés d'une part pour les émulsifiants synthétiques et la possibilité d'améliorer la biodisponibilité des lipides d'intérêt d'autre part, encouragent les industriels à rechercher des alternatives à ces composés et à favoriser l'utilisation de molécules "clean-label".

# Innovations pour une approche transdisciplinaire de la formulation et de la vectorisation de molécules

*Biotechnologies, Biomédicaments, Cosmétiques, Nutraceutiques et Agriculture*

**16-17 Octobre 2024**

**Biocitech Paris-Romainville**

## Session #4 - Agriculture

### Application en agriculture des rhamnolipides, des tensioactifs biosourcés

**Elise PIERRE, Université de Compiègne**

Les rhamnolipides sont des glycolipides produits naturellement par des bactéries du genre *Pseudomonas* et *Burkholderia*. Ces molécules tensioactives sont envisagées depuis plusieurs années pour des applications en agriculture du fait de leurs propriétés à la fois de stimulation des mécanismes naturels de défense des plantes et leurs propriétés antimicrobiennes directes. Leur faible toxicité et leur biodégradabilité renforcent cet intérêt. Produits par fermentation, ils ont montré une efficacité pour lutter contre plusieurs maladies sur vigne, colza, tomate, pois, maïs... Leur mode d'action, ciblant la membrane des micro-organismes, leur confère un faible risque d'apparition de résistances. Au-delà de leur intérêt en biocontrôle, pour réduire l'usage de pesticides de synthèse, des données récentes leur confèrent également des propriétés de biostimulation avec un effet favorable sur la croissance des plantes et leur tolérance aux stress abiotiques. Les rhamnolipides peuvent également contribuer à améliorer la santé et la qualité des sols agricoles et à la formulation de produits destinés à l'agriculture. Ainsi, les rhamnolipides sont des tensioactifs biosourcés qui pourraient contribuer à réduire les intrants dans les cultures dans le contexte actuel de recherche d'agriculture plus durable.

# Innovations pour une approche transdisciplinaire de la formulation et de la vectorisation de molécules

*Biotechnologies, Biomédicaments, Cosmétiques, Nutraceutiques et Agriculture*

16-17 Octobre 2024

Biocitech Paris-Romainville

## Session #4 - Agriculture

### Formulating with microbials

#### Ryan MCDONALD, *Croda*

There are many hurdles to overcome when attempting to produce an efficacious microbial biopesticide. It is both the properties of the microorganism as well as the formulation it is delivered through which can impact efficacy a field. Formulation selection should be made based on the biological properties of the microorganism as well as on the application target.

Generally, when formulating a microorganism, water-based formulations are avoided to reduce the likelihood of premature germination, however in some cases SCs can be considered.

Microbial formulations can be applied through foliar spray, within the soil or as a seed treatment – each of these require different formulation approaches to create a viable, efficacious biopesticide. Due to the challenges with obtaining efficacy with a biopesticide, the addition of adjuvants to a formulation is often considered. Selecting adjuvants to improve penetration, increase spreadability or enhance rainfastness can be significant in making a biopesticide formulation efficacious. Adjuvants can also be included to protect the microorganism from external stresses such as UV, drought or from other pesticides in combo formulations.



# Innovations pour une approche transdisciplinaire de la formulation et de la vectorisation de molécules

*Biotechnologies, Biomédicaments, Cosmétiques,  
Nutraceutiques et Agriculture*

**16-17 Octobre 2024**

**Biocitech Paris-Romainville**

**Session #4 - Agriculture**

**La microencapsulation : la clé pour vectoriser des actifs naturels au champs**

**Karen CHAITOU, [Kapsera](#)**

Résumé non parvenu

# Innovations pour une approche transdisciplinaire de la formulation et de la vectorisation de molécules

*Biotechnologies, Biomédicaments, Cosmétiques, Nutraceutiques et Agriculture*

**16-17 Octobre 2024**

**Biocitech Paris-Romainville**

## Session #4 - Agriculture

### **Yphen: encapsulating the best of nature**

#### **Carmen MIRABELLI, YpHen**

How can a small startup position and be competitive in the ecosystem of microbial active principles vectorization? At Yphen, we are testing the technoeconomic hypothesis that a successful vector should carry intrinsic properties as a soil organic amendment. Our mission is to remediate and cure the soil, which increasingly faces the challenges of anthropic degradation, while formulating targeted soil organic matter (SOM) boosters. Thanks to the development of soil diagnostic systems based on spectroscopy or metagenomics, these precision approaches are not so farfetched. Yphen strives to offer a biologically relevant and economic viable solution to the soil remediation and agriculture markets (both traditionally price sensitive) with precision approaches that, because of their medium to long-term benefit for the soil and the environment, could be eligible for economic incentives for adopters such as voluntary carbon or biodiversity credits.