

**Conception et développement de  
formulations innovantes d'antidotes  
contre des intoxications par des  
agents chimiques de guerre**

## Résumé

L'inefficacité des antidotes commercialisés contre les agents neurotoxiques (VX, sarin...) souligne la nécessité de développer des alternatives thérapeutiques. Dans ce contexte, de nouveaux antidotes hybrides, portant un motif 3-hydroxy-2-pyridinaldoxime, ont été conçus. Parmi eux, la JDS364.HCl a montré une efficacité prometteuse de réactivation *in vitro* de l'acétylcholinestérase inhibée par les agents neurotoxiques mais a présenté une faible stabilité en solution aqueuse. Pour surmonter cette limitation, ce projet a conduit au développement et à la caractérisation de formulations innovantes, associant la JDS364.HCl avec des cyclodextrines (CD). Ces formulations ont empêché la précipitation de l'antidote en solution aqueuse, amélioré sa stabilité plasmatique et limité les interactions avec les constituants sanguins. Après administration intraveineuse des complexes JDS364.HCl : HP- $\beta$ -CD chez des souris SWISS, l'antidote a atteint le cerveau, sa cible thérapeutique. Cette formulation de complexes JDS364.HCl : HP- $\beta$ -CD a finalement permis d'obtenir une meilleure protection contre le VX *in vivo* par rapport à un traitement avec la JDS364.HCl non formulée. Des optimisations restent toutefois nécessaires pour limiter la métabolisation et la toxicité de l'antidote et ainsi renforcer son efficacité thérapeutique.

Mots clés : antidote formulé, agent neurotoxique organophosphoré, réactivateur de l'acétylcholinestérase, cyclodextrine

## Résumé en anglais

The limited efficacy of marketed antidotes against nerve agents (e.g. VX, sarin) highlights the urgent need to develop therapeutic alternatives. In this context, novel hybrid antidotes, bearing a 3-hydroxy-2-pyridinaldoxime moiety, have been designed. Among them, the compound JDS364.HCl showed promising *in vitro* reactivation efficacy of acetylcholinesterase inhibited by nerve agents, but poor stability in aqueous medium. To address this limitation, this project led to the development and characterization of innovative formulations combining JDS364.HCl with cyclodextrins (CD). These formulations prevented antidote precipitation in aqueous medium, enhanced plasma stability, and reduced interactions with blood components. Moreover, following intravenous administration of the JDS364.HCl: HP- $\beta$ -CD complexes to SWISS mice, the antidote reached the brain, its therapeutic target. This formulation ultimately provided better protection against VX *in vivo* than the non-formulated JDS364.HCl. However, further optimization is still required to reduce the metabolism and toxicity of the antidote, thereby enhancing its therapeutic efficacy.

Keywords: formulated antidote, organophosphorus nerve agents, acetylcholinesterase reactivator, cyclodextrin