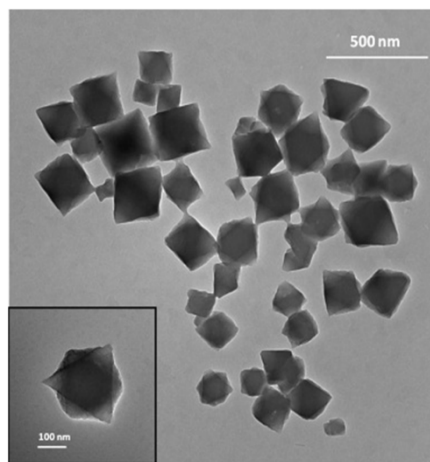
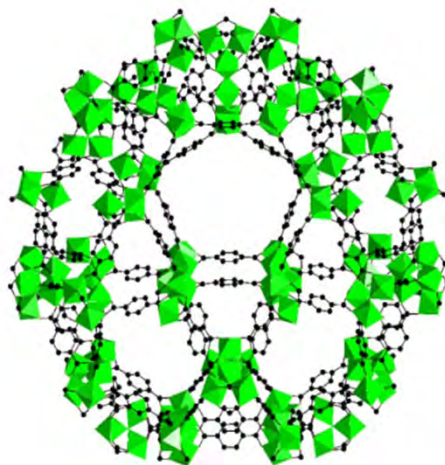




Modification de surface de nanoparticules de carboxylates de fer poreux pour la vectorisation



NanoMedecine Flagship

NanoSaclay Labex : NanoMedecine Flagship

➤ **Institut Lavoisier de Versailles:**
**Synthèse de nanoparticules de MOFs,
dégradation, biodistribution, toxicité...**

➤ **Faculté de Pharmacie Châtenay:**
**Encapsulation de PA d'intérêts
Modification de surface...**

➤ **CEA Saclay – IRAMIS/LCSI:**
**Modification de surface, fonctionnalisation,
Analyse de surface...**



P. Horcajada



C. Serre



R. Gref



P. Couvreur

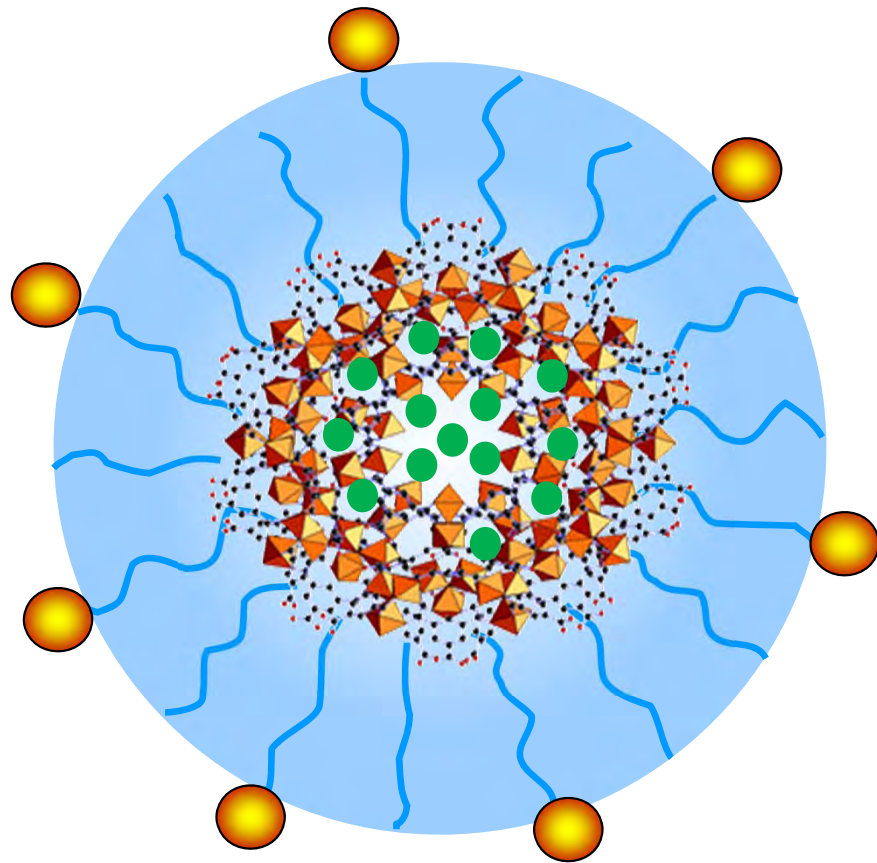


T. Berthelot



P. Viel

Objectifs de ce projet phare NanoMedecine :

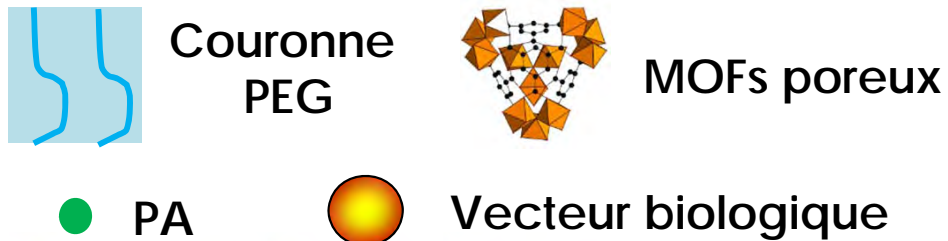


Système composé de :

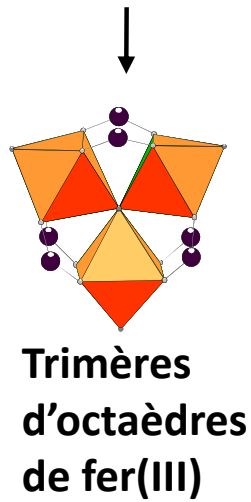
- 1- MOFs au fer poreux (encapsulation PA)
- 2- Couronne PEG (furtivité)
- 3- Vecteur biologique (Vectorisation)

Compétences requises pour ce projet:

- Synthèse de nanoparticules de MOFs
- Modification de surface de nano-objets
- Vectorisation à partir de nano-objets
- Analyse de surface des nano-objets
- Encapsulation de PA
- Etudes *In vitro* et *in vivo*

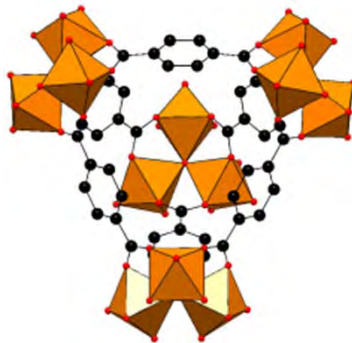
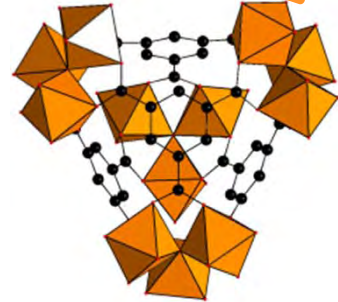


MOFs rigides



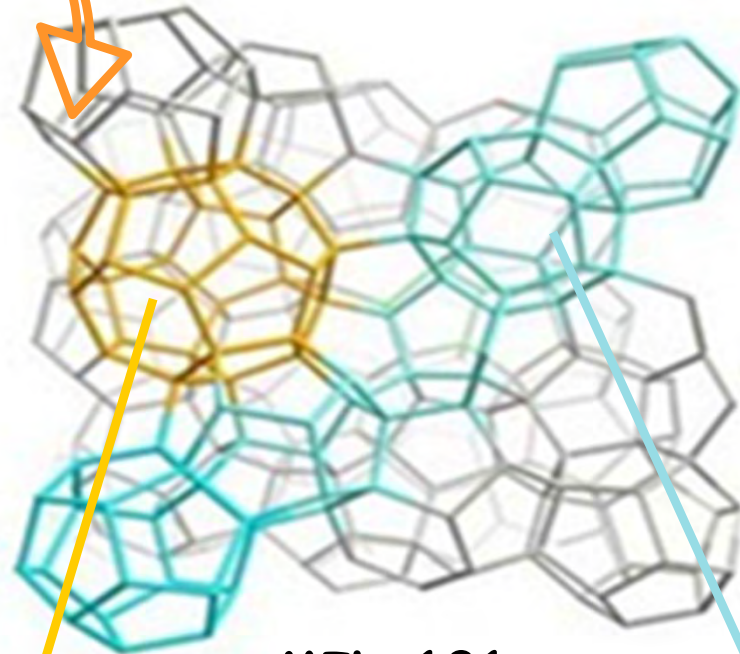
MIL : Material From Institut Lavoisier

1,3,5 BTC
1,4 BDC



Super-tétraèdre Hybride

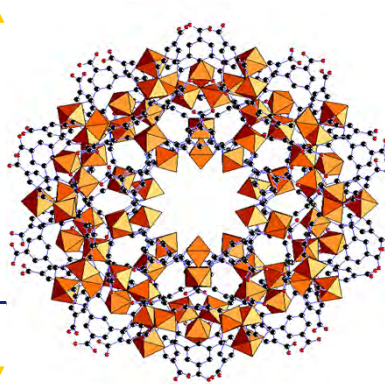
MIL-100
 $S_L=2800 \text{ m}^2/\text{g}$; $V_p=1.6 \text{ cm}^3/\text{g}$
 $a=72.9 \text{ \AA}$ S.G. F $d-3m$ $V=388\ 000 \text{ \AA}^3$



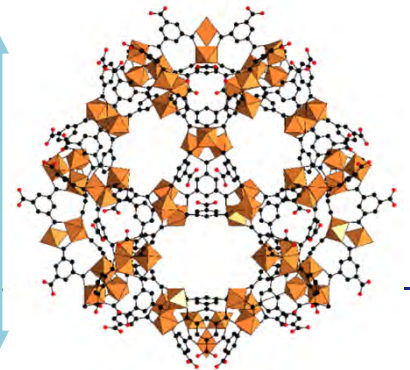
MIL-101
 $S_L=5900 \text{ m}^2/\text{g}$; $V_p=2.0 \text{ cm}^3/\text{g}$
 $a=88.7 \text{ \AA}$ S.G. F $d-3m$ $V=702\ 000 \text{ \AA}^3$

P. Horcajada et al, *Chem. Commun.* 2008
 G. Férey, et al, *Science*, 2005

~29-34 Å



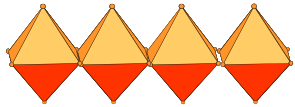
~25-29 Å



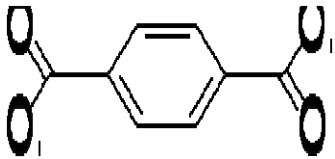
MOFs FLEXIBLES

C. Serre et al., *JACS* 2002

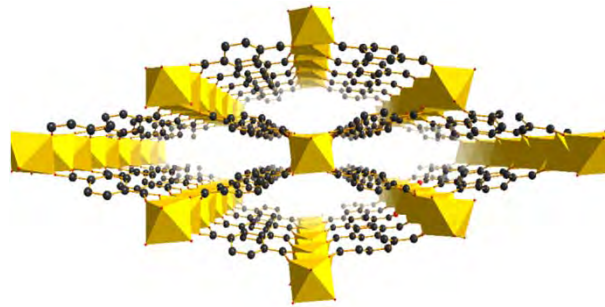
MIL-53



Iron chains



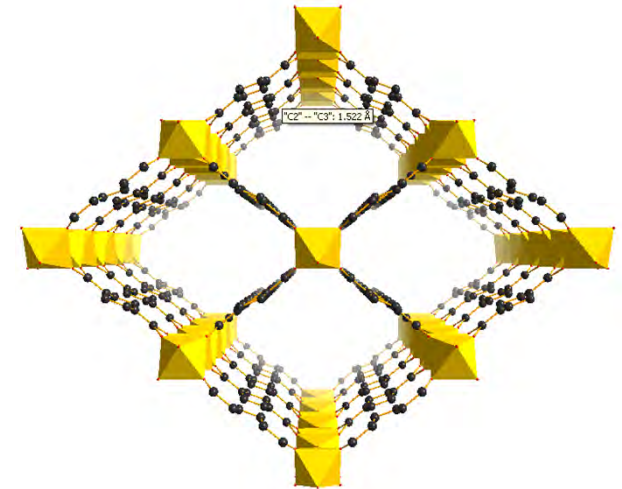
Pores 1D



MIL53-*narrow pore*

$V \sim 1000 \text{ \AA}^3$

solvant
→
←
Séchage

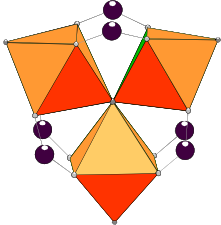


MIL53-*large pore*

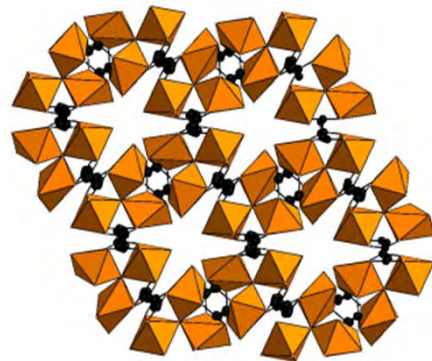
$V \sim 1500 \text{ \AA}^3$

Série MIL-88

Iron trimers

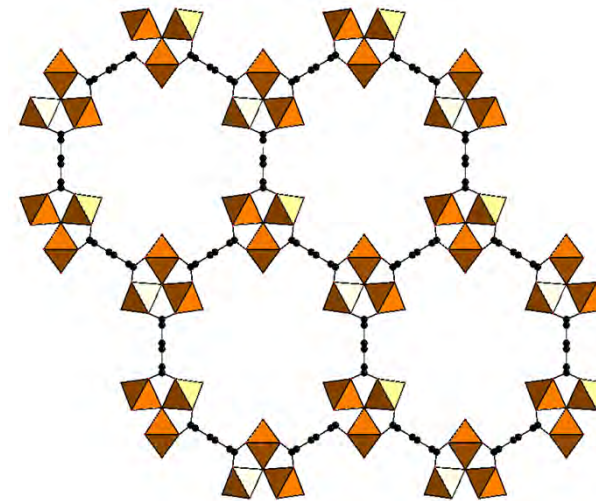


Pores 3D



$V \sim 900-2500 \text{ \AA}^3$

solvant
→
←
séchage

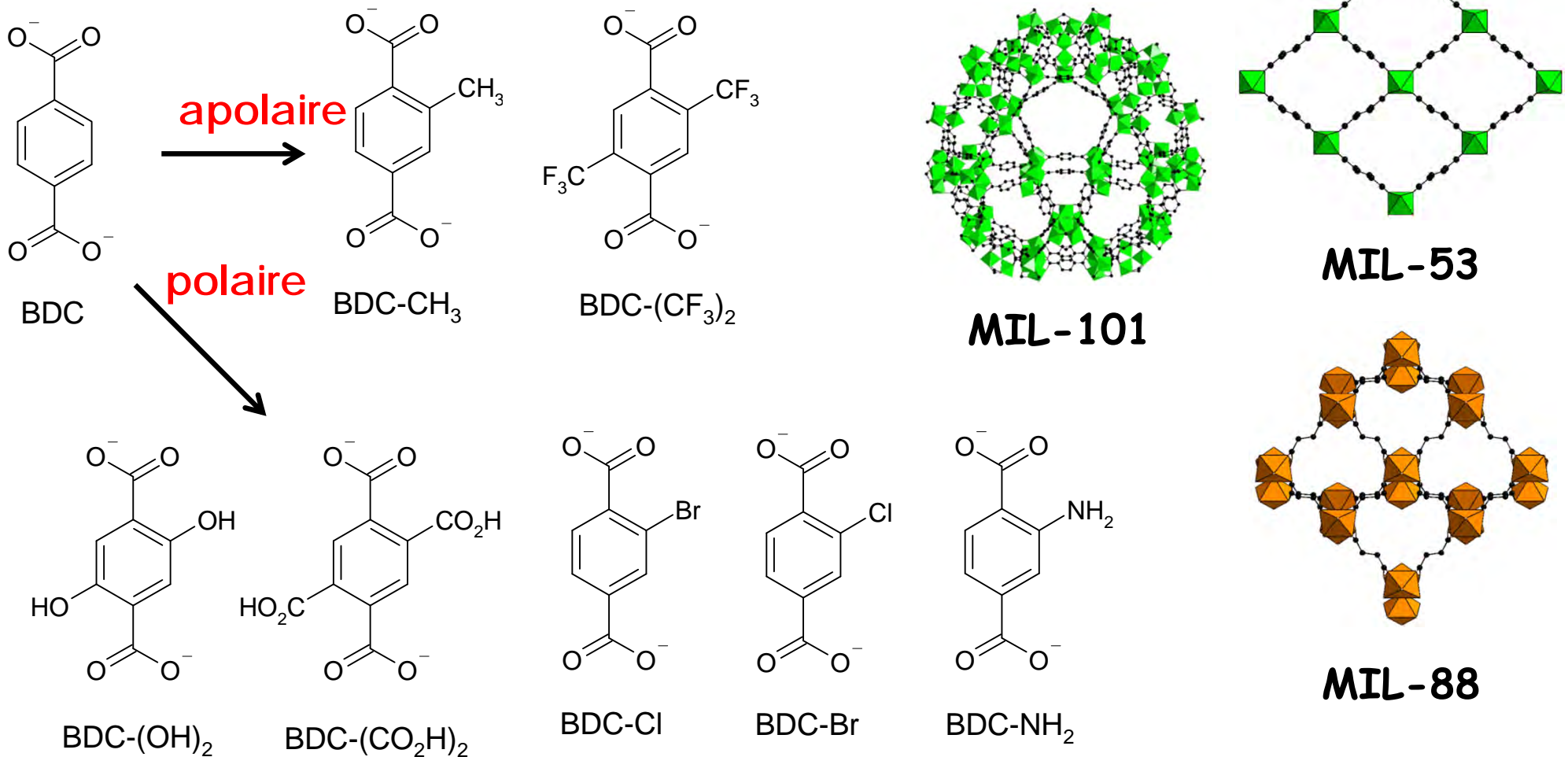


$V \sim 2100-8300 \text{ \AA}^3$

C. Serre et al.,
Science 2007

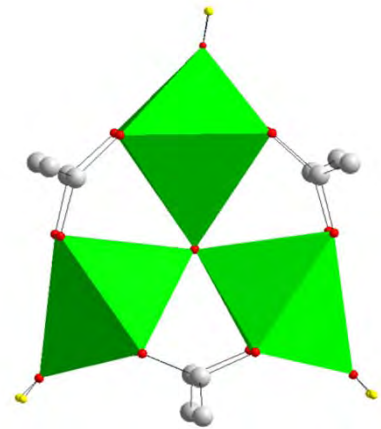
FONCTIONNALISATION

Dérivés téréphthalates de fer(III)



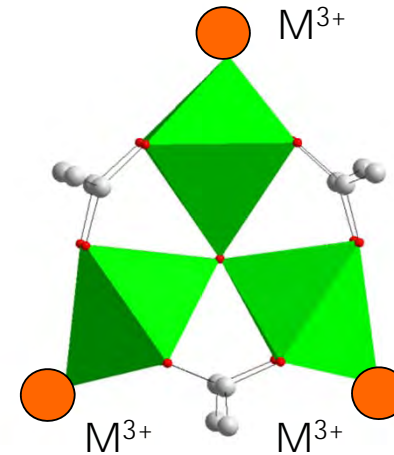
T. Devic, C. Serre, P. Horcajada et al., *J. Am. Chem. Soc.* 2010, 2011, *Dalton Trans* 2011

SITES METALLIQUES ACCESSIBLES



*Carboxylates
de fer trimériques*

Déshydratation
 $T > 100^\circ\text{C}$



*Sites Fer(III) pentaédrique
insaturés*

Sites forts: centres acides de Lewis

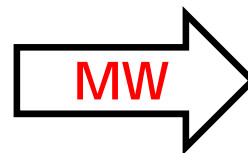
→ Interaction favorisée avec bases de Lewis !

*A. Vimont et al., J. Am. Chem. Soc., 2006
S. Bourrelly et al., Langmuir 2008*

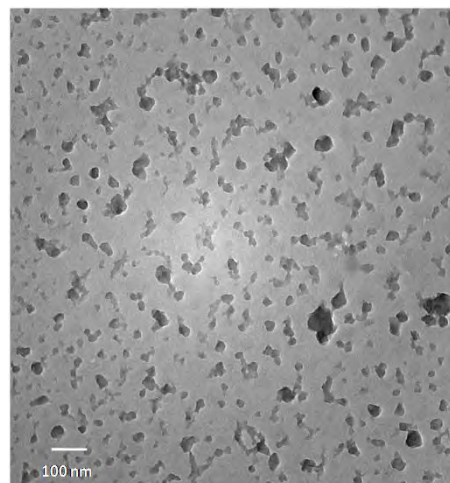
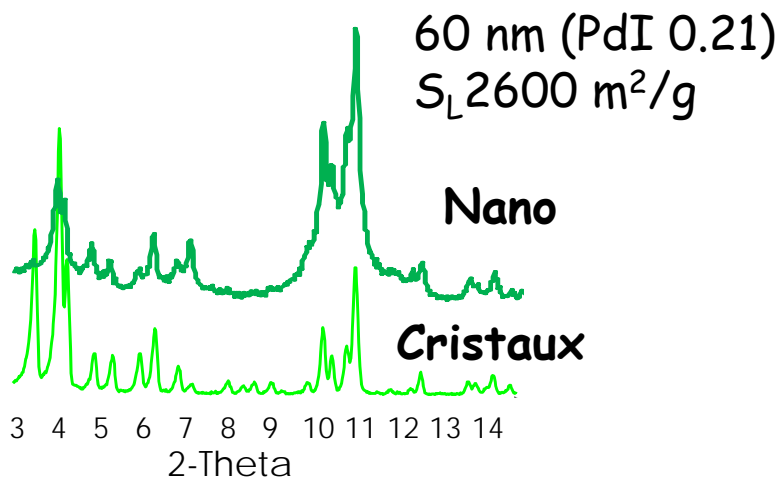
SYNTHESE DE NANOPARTICULES

✓ Optimisation des conditions de synthèse:

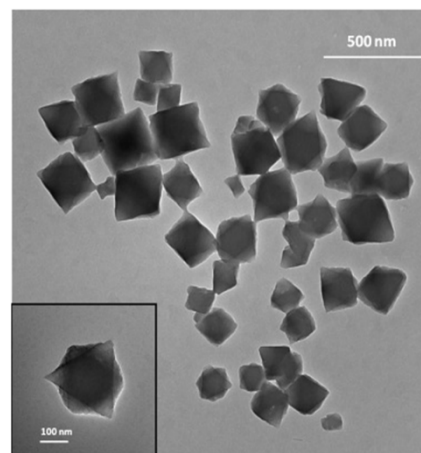
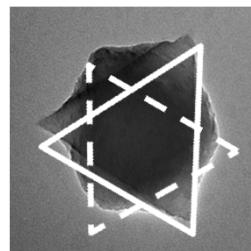
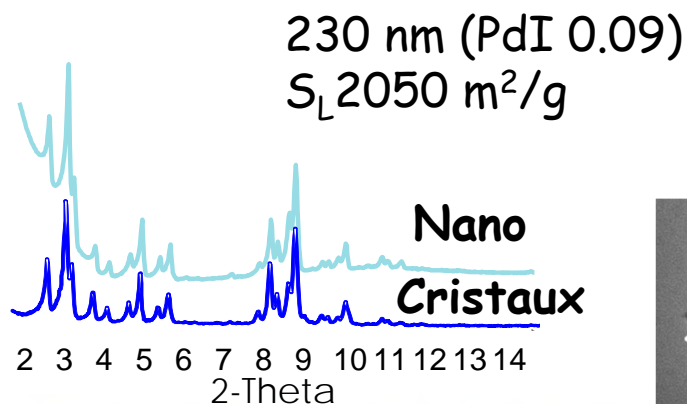
- * solvants peu toxiques
- * < 200nm → éviter embolie
- * protection PA → activité



Rapide (1-60 min)
H₂O, EtOH
NPs monodisperses
Contrôle de la taille (30-250nm)
Rendement élevé



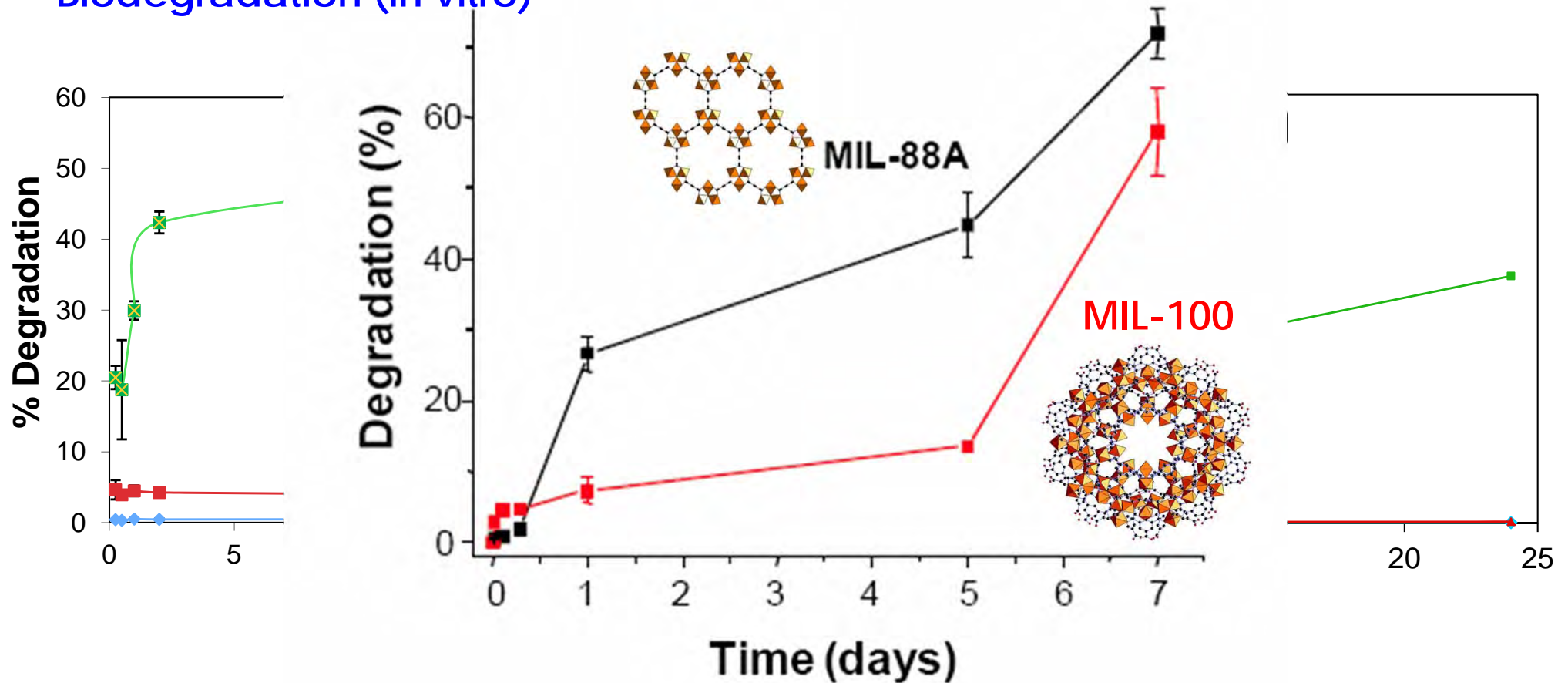
MIL-100



MIL-101_NH₂

BIODEGRADABILITE DES NANOMOFS

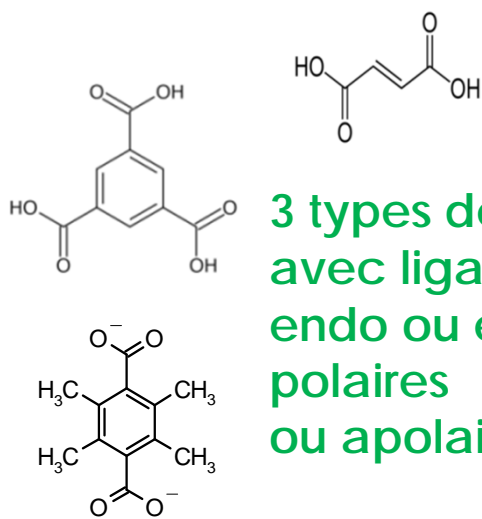
Biodégradation (in vitro)



Carboxylates de fer plus stables en conditions acides
Biodégradable en milieu neutre PBS

P. Horcajada et al., *Nature Mater.*, 2010. Chalati et al., *Nanomedicine*, 2011, in press

TOXICITE AIGUE



Paramètres sériques (foie)

Fonction du foie préservée
Pas d'inflammation

Toxicité Aigue in vivo

Comportement, croissance animaux

Normal

Quantification du fer dans les organes

Accumulation mais normal après 7j

Morphologie et histologie organes

Pas d'inflammation ou nécrose
Accumulation Fe dans foie et rate (réversible)

Détermination Fe et ligand dans urines

Excès excrété par urines (endogène recyclé)

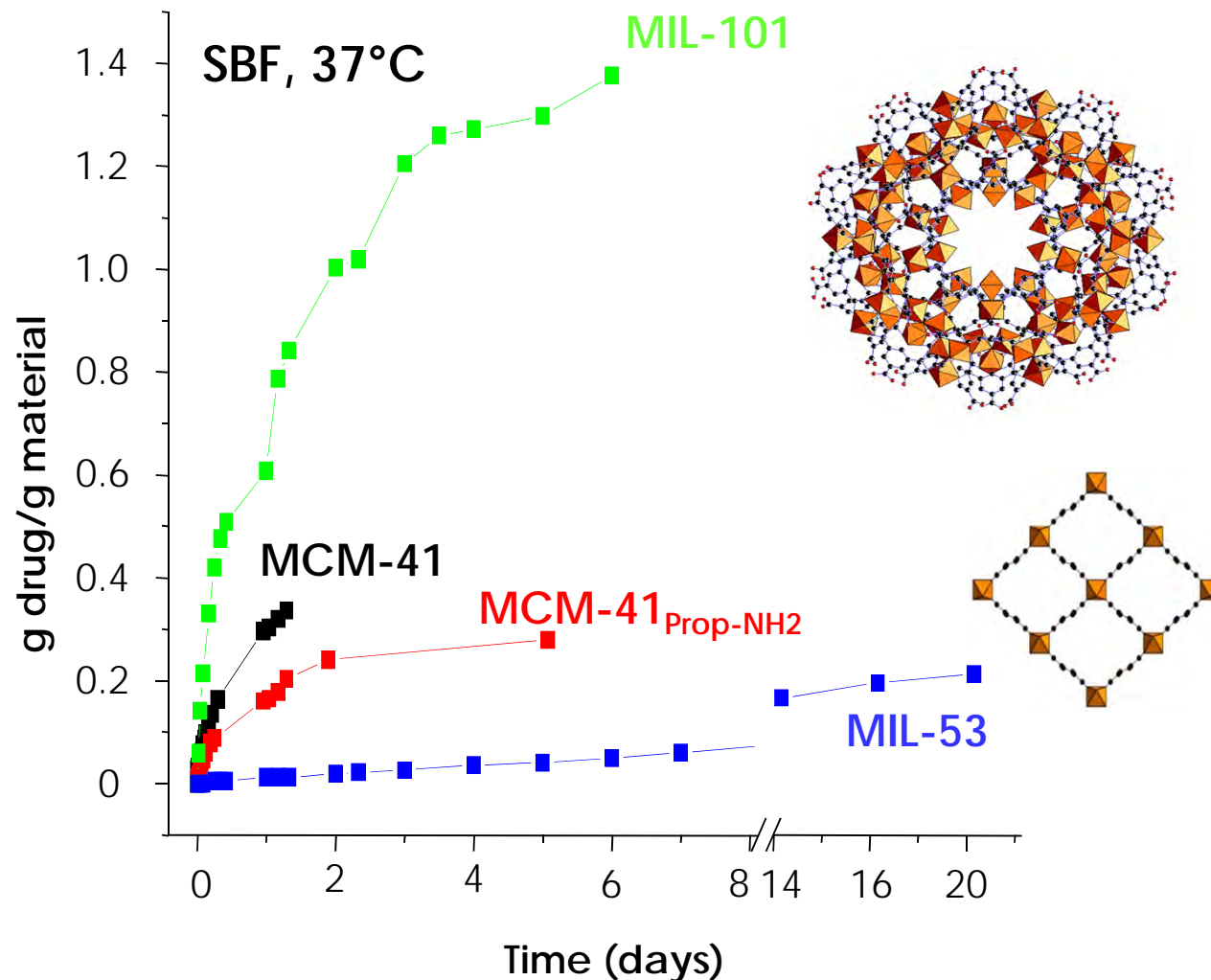
Stress oxydatif et CYP450

Faible stress dû au fer
Ligand pas métabolisé (polarité)

ENCAPSULATION à partir des MOFs

Molécule modèle
(Ibuprofen)

Pastilles MOFs
micrométriques



MOFs mésoporeux : large capacité d'adsorption

MOFs microporeux flexibles : capacité plus faible mais libération + lente

NANOENCAPSULATION DE PRINCIPES ACTIFS D'INTERET

Métabolites actifs triphosphatés
Formes actives des analogues nucléosidiques

Gemcitabine *Anticancéreux*

Traitement de tumeurs solides
(pancréas, poumon, sein...)

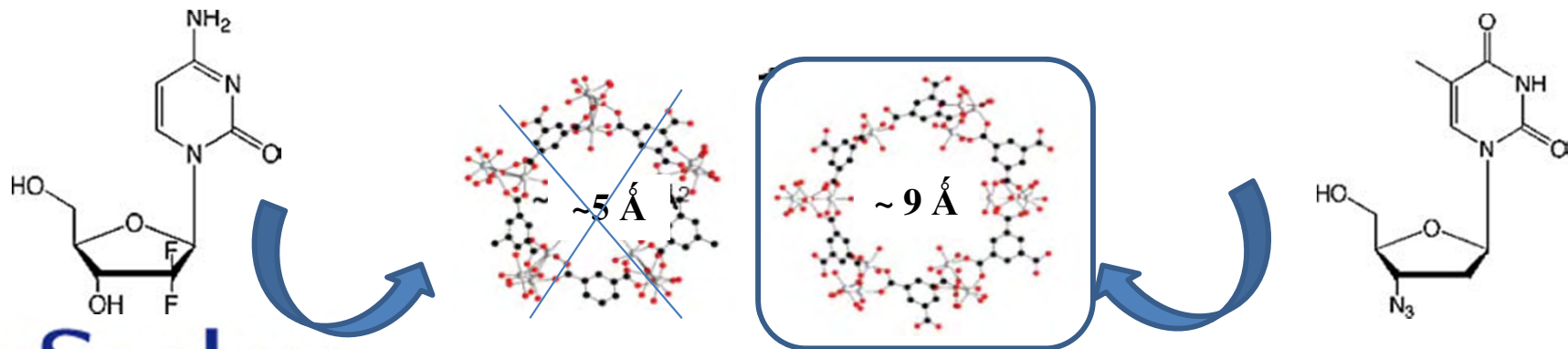
Azidothymidine *Antirétroviral*

Traitement du SIDA

Problématique commune

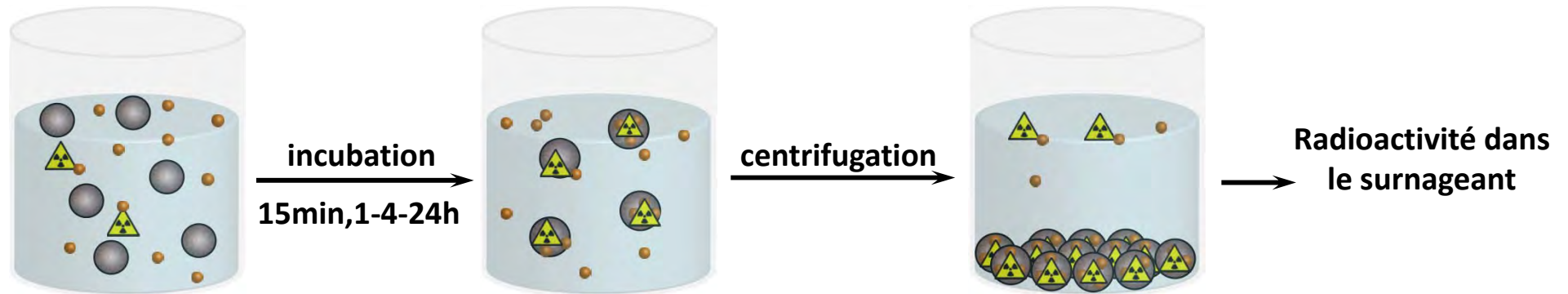
- Instables dans de milieux biologiques
- Très hydrophiles, ne pénètrent pas dans les cellules

Intérêt de mettre au point des vecteurs appropriés



NANOENCAPSULATION DE PRINCIPES ACTIFS D'INTERET

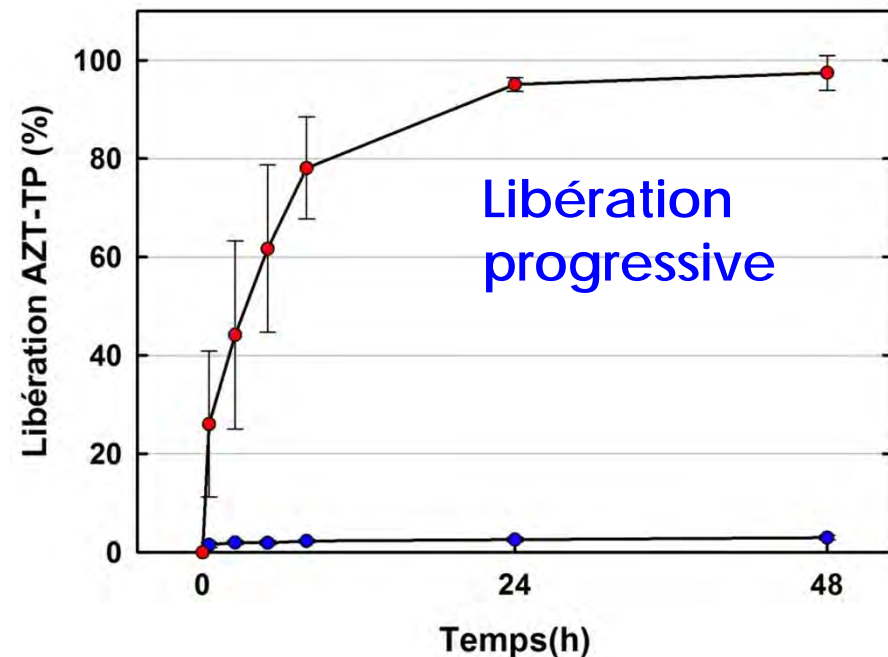
Méthode douce d'encapsulation



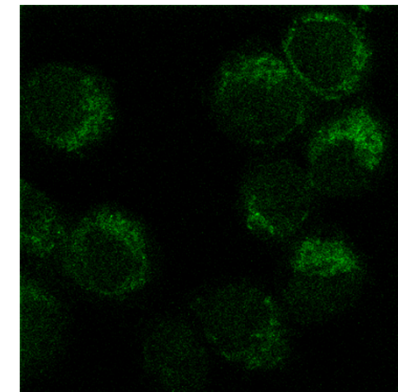
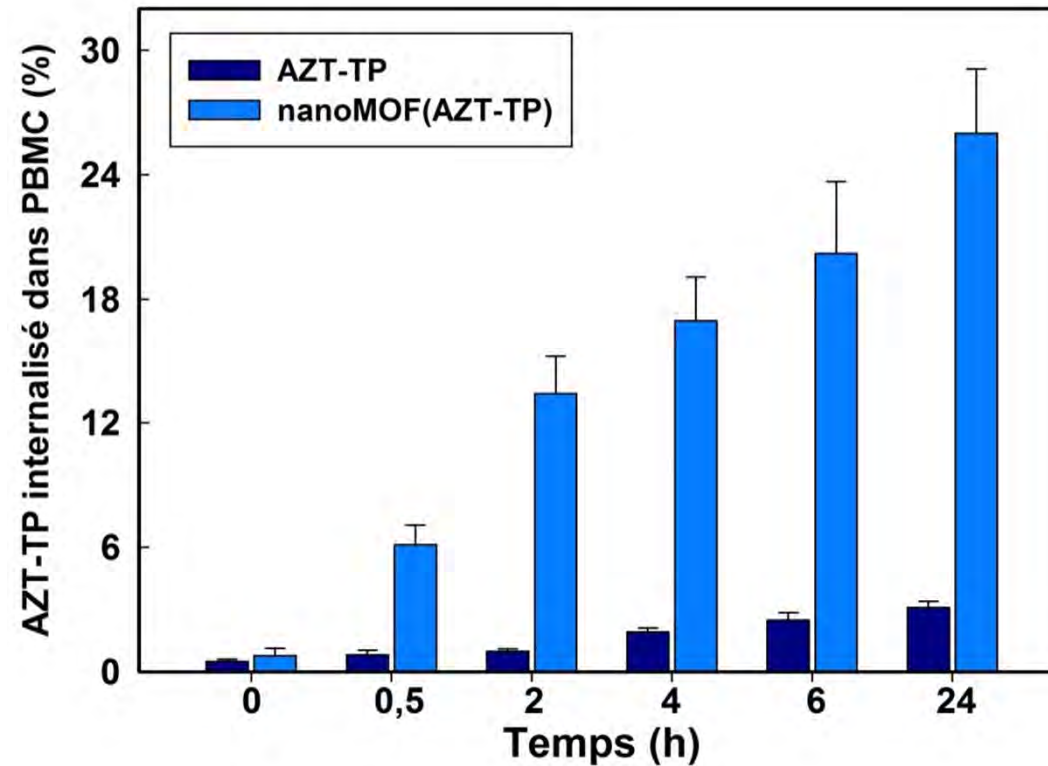
Excellent rendement d'encapsulation (~100%) en < 15 min

Les nanoMOFs agissent comme de véritables « éponges »

Charges en principe actif record (~20% pds)



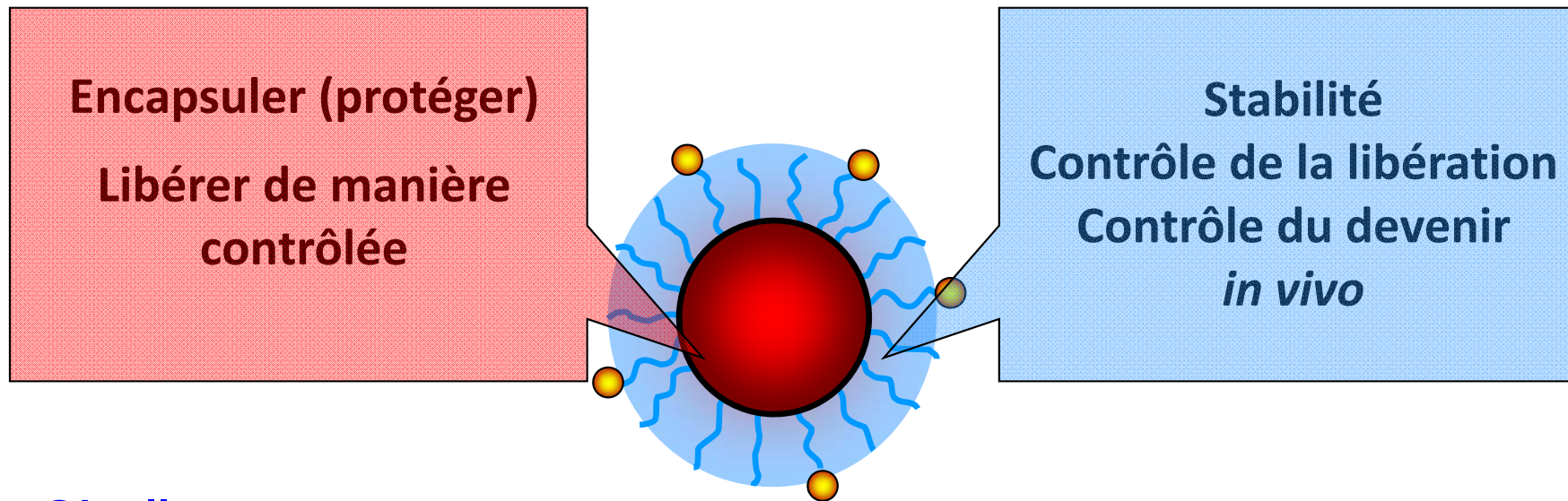
NANOENCAPSULATION DE PRINCIPES ACTIFS D'INTERET



L'AZT-TP ne pénètre pas dans les cellules mononucléaires extraites du sang de donneurs, contrairement aux nanoMOFs

Effet anti-HIV : inhibition de 90% de la réplication virale

NANOPARTICULES COEUR-COURONNE



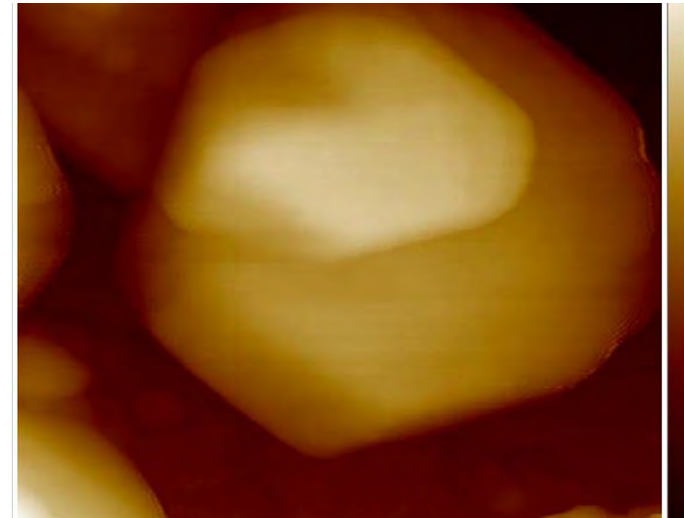
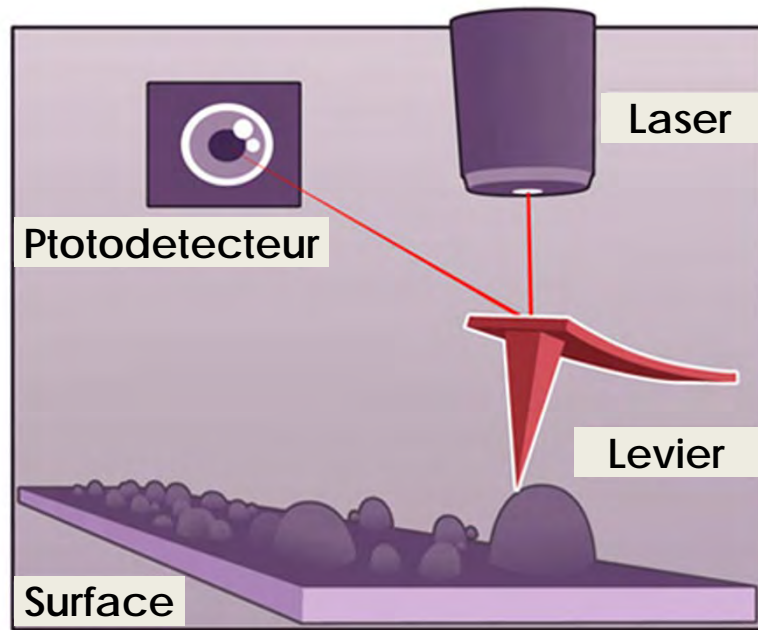
Challenges :

Dégradation rapide de certains nanoMOFs
Présence de pores de grande taille

➡ Intérêt d'une méthode de greffage rapide
collaboration LCSJ, IRAMIS

➡ Développement de méthodes de caractérisation appropriées
collaboration LIONS, IRAMIS

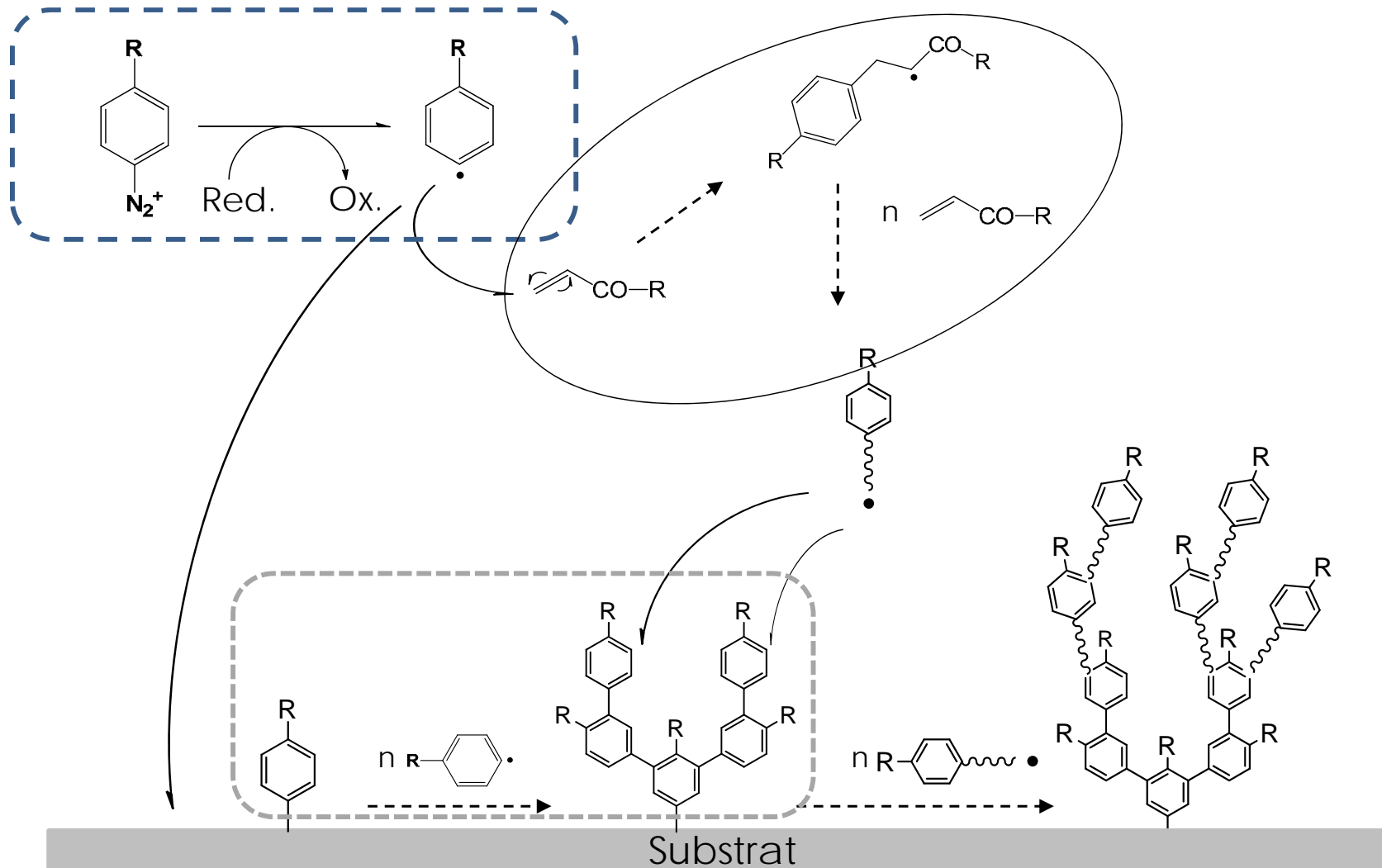
CARACTERISATION DE SURFACE : microscopie à force atomique



1. Topographie de la surface
Trimésate de Fer

2. **Mesure directe de la force d'interaction entre la surface et la pointe**
➡ Propriétés mécaniques de la nanoparticule
3. **Modification de la pointe** (groupements phosphate, sulfate... ou ligand)
➡ Influence de la nature chimique de la surface

Procédé GraftFast™: Mécanisme



Mevellec, V. *et al*, *Chem. Mat.*, 2007. 19(25), 6323-6330.
Mevellec, V. *et al*, 2008. Patent WO2008078052.

Procédé GraftFast™: Modification de Nano Objet

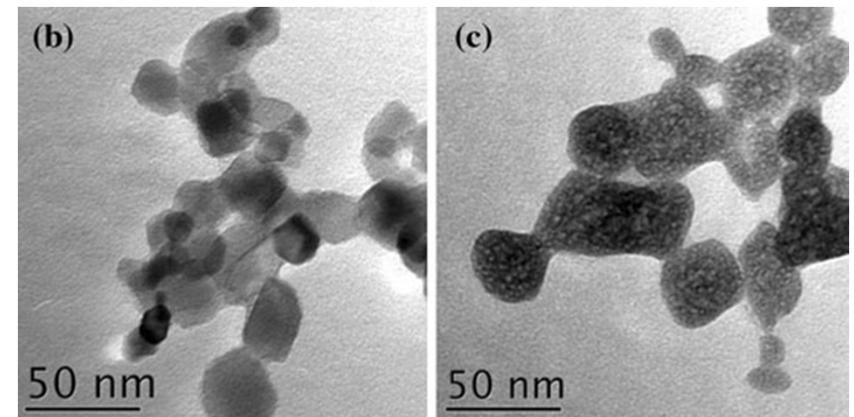
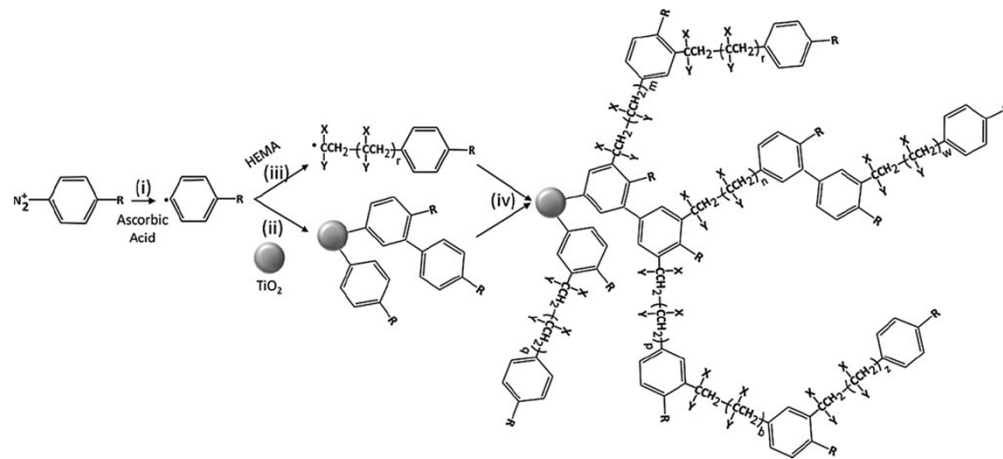


Fonctionnalisation de nanotube de carbone:



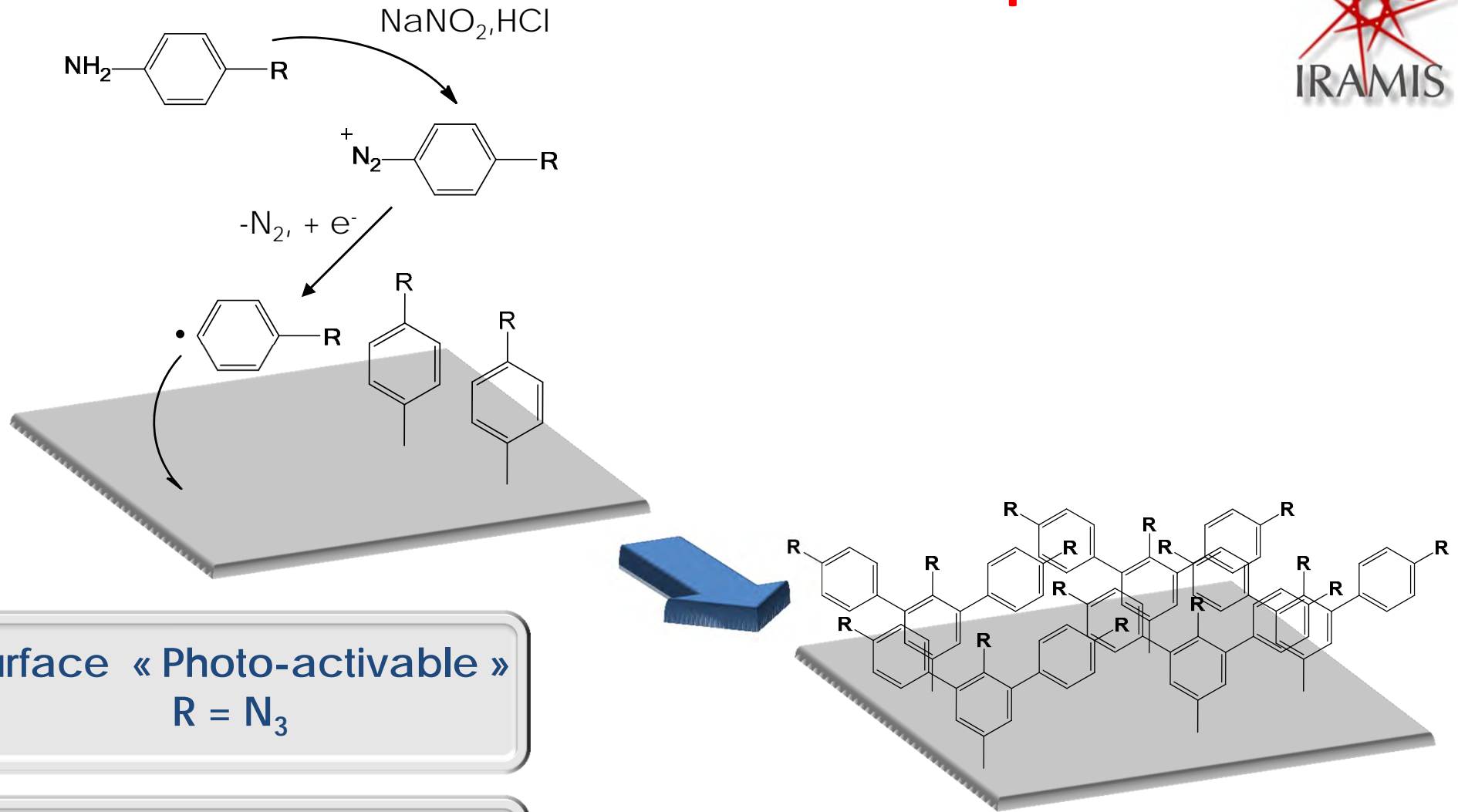
Gohier, A. *et al.* J. Mat. Chem. 2011, 21(12), 4615-4622.

Fonctionnalisation de nanoparticule de TiO₂:



Mesnage, A. *et al.* J. Mat. Sci. 2011, 46(19), 6332-6338.

Surface Auto-Adhésive: Concept



Surface « Photo-activable »
 $\text{R} = \text{N}_3$

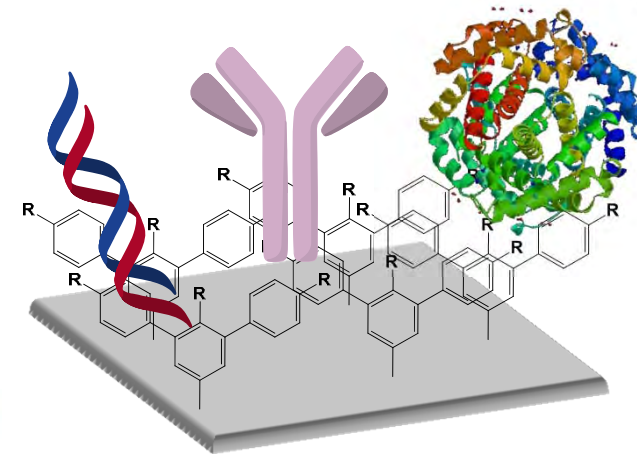
Surface « Auto-adhésive »
 $\text{R} = \text{N}_2^+$

Viel, P. *et al.* J. Mat. Chem. 2008. 18(48), 5913-5920.
 Viel, P. *et al.* 2009 Patent WO2009121944.
 Berthelot, T. *et al.* 2009 Patent FR2929618.
 Berthelot, T. *et al.* 2011 Patent FR1155356
 Berthelot, T. *et al.* Applied Surface Science 2011. 257, 3538–3546.

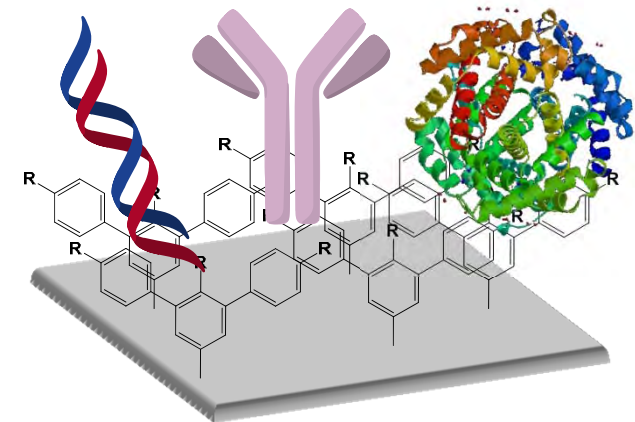
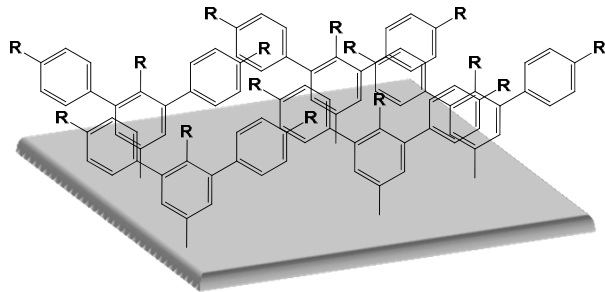
Surface Auto-Adhésive: Concept



Greffage covalent
de biomolécules natives.
Réaction en milieu tampon.



$h\nu$ (385 nm)

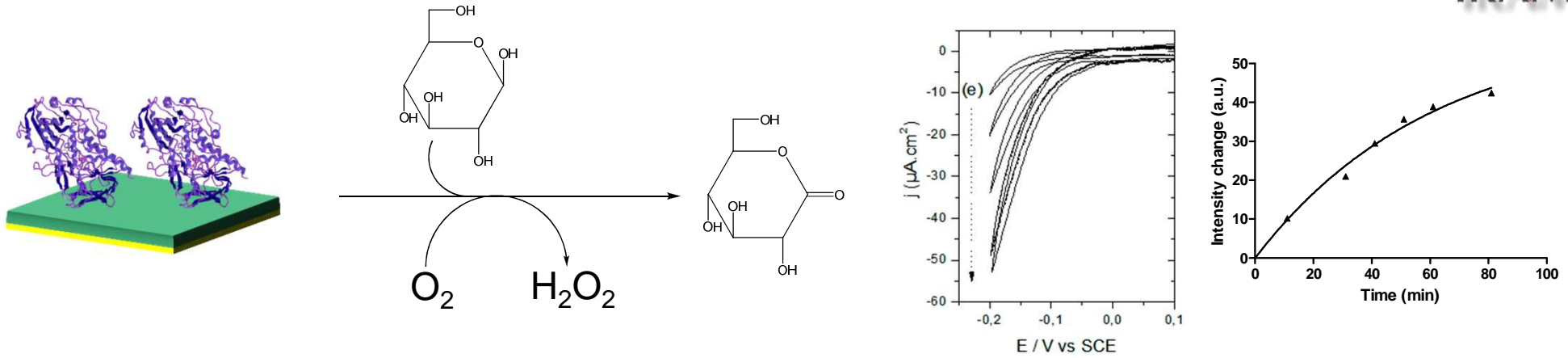


Viel, P. *et al.* J. Mat. Chem. 2008. 18(48), 5913-5920.
Viel, P. *et al.* 2009 Patent WO2009121944.
Berthelot, T. *et al.* 2009 Patent FR2929618.
Berthelot, T. *et al.* 2011 Patent FR 1155356
Berthelot, T. *et al.* Applied Surface Science 2011. 257, 3538–3546.

Surface Auto-Adhésive: Résultats



Greffage de GOD: Etude de la relation greffage/activité.



Berthelot, T. *et al.* Applied Surface Science 2011. 257, 3538–3546.

Thanks to :

Versailles : D. Heurtaux, T. Baati, D. Paula, I. Colinet, F. Taulelle, J .Eubank, C. Martineau, F. Taulelle, A. Etcheberry

Chatenay : T. Chalati, V .Agostoni, H. Willaime, V. Rodriguez, H. Hillaireau, H. Chacun

CEA-Saclay : C. Baudin, J. Polesel-Maris, P. Jegou, J. Crédou, H. Volland

CEA-Fontenay : C .Kreutz, P. Clayette

Hopital Monastir : Pr. A. Kerkeni, L. Nejim, F. Neffati

CNRS-Gif/Yvette: C. Sebries, B .Gillet