

Matériaux poreux, stockage et libération de médicaments antitumoraux et antiviraux

Patricia Horcajada, Christian Serre, Gérard Férey, Patrick Couvreur et Ruxandra Gref

Résumé La libération efficace de médicaments dans l'organisme requiert l'usage de nanovecteurs non toxiques. Les matériaux actuels montrent des capacités de stockage faibles et des libérations trop rapides pour la plupart des principes actifs d'intérêt thérapeutique. Les nouveaux solides poreux hybrides, grâce à la diversité de leurs structures et de leurs porosités, présentent une alternative crédible à l'existant. Cet article souligne les performances très attractives de carboxylates de fer(III) non toxiques dans ce domaine pour encapsuler puis libérer de manière progressive des médicaments contre le cancer (antitumoraux) et le sida (antirétroviraux). Actifs en imagerie médicale, ils associent dans de bonnes conditions thérapie et diagnostic et ouvrent la voie à un traitement personnalisé des patients : la théranostique.

Mots-clés Nanoparticules, matériaux hybrides, libération contrôlée de médicaments, imagerie.

Abstract **Porous materials, loading and release of antitumoral and antiretroviral drugs**
The efficient delivery of drugs in the body requires the use of non-toxic nanocarriers. Most of the existing materials show poor drug loading and/or rapid release of the proportion of the drug that is simply adsorbed (or anchored) at the external surface of the nanocarrier. The new porous hybrid solids, with the ability to tune their structures and porosities, are well suited to serve as nanocarriers for delivery and imaging applications. Here we show that specific non-toxic porous iron(III)-based metal-organic frameworks with engineered cores and surfaces, as well as imaging properties, function as superior nanocarriers for efficient controlled delivery of challenging antitumoral and antiretroviral drugs against cancer and AIDS. They also potentially associate therapeutics and diagnostics, and open the way for theranostics, or personalized patient treatments.

Keywords Nanoparticules, hybrid materials, drugs controlled delivery, imaging.

Dans le domaine de la santé, l'un des grands défis actuels concerne la restitution efficace dans le corps humain de médicaments grâce à de nouveaux nanovecteurs non toxiques susceptibles d'un adressage ciblé dans l'organisme. Une thérapie efficace requiert pour ces vecteurs d'être capables :

- de stocker des quantités importantes du médicament considéré ;
- d'éviter une restitution trop rapide (quelques minutes) dans l'organisme (ce que les Anglo-saxons appellent le « burst effect ») ;
- de contrôler leur dégradation et de ne pas présenter d'effet toxique ;
- d'être volontairement modifiables en surface pour contrôler les réactions *in vivo* ;
- d'être détectables par les techniques d'imagerie médicale.

État de l'art

Dans l'idéal, une fois toutes ces conditions remplies, ces nanovecteurs devraient permettre d'accéder à une nouvelle étape de la médecine moléculaire, la *théranostique*, combinant thérapie et diagnostic pour aboutir à un traitement réellement personnalisé des patients.

Pour un adressage efficace par voie intraveineuse durant tout son parcours jusqu'à la cible, il faut que le médicament (souvent instable ou présentant une faible solubilité dans les milieux biologiques) puisse être protégé à l'intérieur de vésicules nanométriques (les vecteurs) qui assurent son

intégrité et son transport jusqu'à l'organe, le tissu ou la cellule malade.

Les vecteurs actuellement utilisés [1-5] ne satisfaisaient que très partiellement à ce cahier des charges. Ce sont le plus souvent (*figure 1*) :

- des liposomes, petites particules sphériques constituées d'une double couche de lipides (glycérophospholipides) servant d'enveloppe à différentes substances médicamenteuses. En fonction de leurs caractéristiques physico-chimiques, celles-ci peuvent être solubilisées soit dans la phase aqueuse interne des liposomes, soit dans les bicouches lipidiques. Ces sphères peuvent traverser les membranes des cellules et transporter les principes actifs jusqu'au cœur de celles-ci ;
- des micelles et des nanoémulsions, autres types de vésicules ;
- des nanoparticules, où le principe actif se trouve solubilisé, encapsulé ou adsorbé au sein de la matrice : organiques (typiquement polymères : microcapsules, microsphères), inorganiques ou hybrides.

En particulier, les quantités de médicament transportées restent faibles (de l'ordre de 5 g de médicament pour 100 g de vecteur), limitées en cela par la faible taille des vésicules (quelques angströms), assorties parfois du « burst effect ».

Dues aux présents auteurs, deux percées récentes ont fait significativement progresser le domaine : la pégylation/squalénisation et l'utilisation de solides poreux hybrides comme vecteurs. La première avancée fait l'objet d'un article spécifique dans ce numéro [6]. Ce présent article est consacré

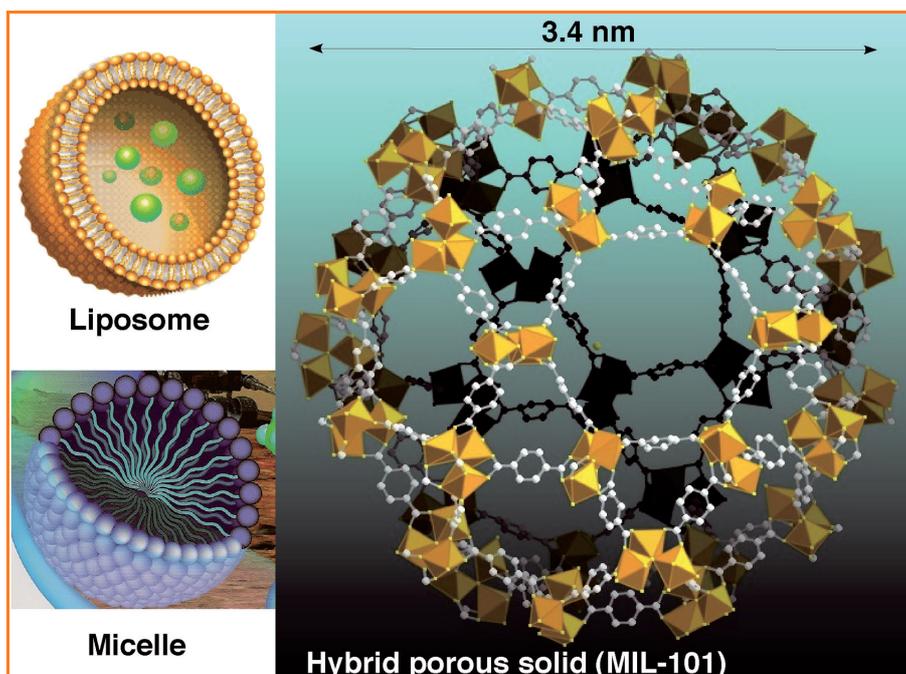


Figure 1 - Aspect d'un liposome, d'une micelle, et par comparaison d'un solide hybride poreux. S'agissant des liposomes et des micelles, les figures ne représentent qu'une seule vésicule, mais les agrégats réels ont des dimensions d'environ 100 nm pour les liposomes et de 30 à 50 nm pour les micelles.

à la deuxième percée : l'utilisation de solides poreux hybrides pour stocker, véhiculer et libérer de manière contrôlée des médicaments anticancéreux dans l'organisme humain.

Les nouveaux nanovecteurs hybrides poreux

Ces solides ont une existence récente [7] et donnent actuellement lieu à un développement explosif. Notre précédent dossier dans *L'Actualité Chimique* l'annonçait [8]. Depuis, leurs applications n'ont cessé de croître, tant au plan académique qu'industriel [9]. Ils sont en fait des matériaux *multifonctionnels* remarquables, qui trouvent des débouchés dans les domaines en relation avec les problèmes sociétaux actuels en relation avec l'énergie (stockage d'hydrogène, matériaux d'électrode) et ses économies (catalyse supportée), le développement durable (stockage de gaz polluants) et la santé.

Ils sont obtenus par synthèse hydro/solvothermale (~ 150 °C ; 30 bars). Tridimensionnels, ils résultent de l'assemblage exclusivement par liaisons fortes d'agrégats inorganiques et de ligands organiques (essentiellement des carboxylates et des phosphonates) aisément modulables en taille et en fonction. Le nombre quasi infini de combinaisons entre parties organique et inorganique justifie le développement important de ces matériaux. Suivant la topologie de la structure résultante, ils forment des pores soit rigides soit hautement flexibles (variation de volume de plus de 300 %) [10] sous l'action d'un stimulus externe, ici le médicament.

Ces grands pores (jusqu'à 4,7 nm de diamètre), disposés régulièrement dans la structure, sont facilement modulables en fonction des applications choisies. Suivant les cas, la paroi interne des pores peut être de plus rendue hydrophile ou hydrophobe. Les structures flexibles autorisent une adaptation de la porosité à la forme de la molécule insérée. Maintenant connus sous le label MIL-n (MIL pour « Matériaux de l'Institut Lavoisier »), nos produits correspondent aux

deux cas. Certains font déjà l'objet d'une production industrielle : le MIL-53 est commercialisé par BASF sous le nom de Basolite™ 100.

La présente étude utilise deux structures flexibles (les téréphtalates MIL-53 et MIL-88) à base de tunnels de dimensions utiles de 0,8 à 1,1 nm, et deux structures rigides (carboxylates MIL-100 et MIL-101 à très larges pores, ϕ : 2,5-3,4 nm), toutes à base de fer(III), cation choisi à la fois pour sa non-toxicité et son activité en imagerie médicale (figure 2). Ces phases autorisent déjà à 25 °C le piégeage en grande quantité de gaz polluants, en particulier le CO₂ et le méthane [11].

Avant d'étudier leurs possibilités en stockage et restitution d'antitumoraux et d'antirétroviraux, nous avons validé notre méthode sur l'ibuprofène [12-15]. Qu'ils soient flexibles ou rigides, les MILs donnent des résultats spectaculaires tant en quantité stockée qu'en temps de libération (jusqu'à trois semaines pour le MIL-53). En particulier, le MIL-101 est capable de stocker 1,4 g d'ibuprofène par gramme de produit et de les libérer complètement en six jours.

Nanofabrication et non-toxicité

Deux étapes essentielles au respect du cahier des charges devaient être franchies en préalable à l'insertion des médicaments : (i) montrer que les solides choisis pouvaient être obtenus sous forme nanométrique afin d'autoriser ultérieurement des injections intraveineuses, et (ii) s'assurer de leur biodégradabilité et de leur non-toxicité intrinsèques.

En jouant sur tous les paramètres de la synthèse (nature du précurseur ferrique et du solvant – eau ou éthanol –, acidité de la solution, température), il a été à chaque fois possible d'obtenir ces nanoparticules de dimensions compatibles (< 200 nm) avec une injection sans dommages (voir figure 3 et tableau I).

La présence de groupements réactifs en surface (sites métalliques, contre-ions ou groupements carboxyliques) permet de modifier celle-ci afin de contrôler le devenir *in vivo* des nanoparticules. Ainsi, le polyéthylène glycol (PEG) leur confère une furtivité, mais des polysaccharides comme le dextrane et le chitosan ont aussi pu être associés, ouvrant d'autres perspectives comme le ciblage spécifique et la bioadhésion.

Le début de dégradation *in vitro* en conditions physiologiques n'intervient qu'après une semaine d'incubation à 37 °C, assortie d'une perte de cristallinité des particules et d'une libération significative des ligands constitutifs, notoirement non toxiques [16-19]. *In vitro* sur des cellules en culture, les nanoparticules de MIL se sont révélées tout aussi peu cytotoxiques que celles déjà existantes et couramment utilisées [20-21]. De plus, la toxicité *in vivo* a été testée après administration intraveineuse des nanoMILs sur des rats Wistar femelles. Les doses injectées étaient très importantes (220 mg.kg⁻¹). Par comparaison avec des groupes de contrôle pendant trois mois, le comportement des animaux, le poids de leurs corps et organes, ainsi que des paramètres sériques et hépatiques ne montrent aucune anomalie après

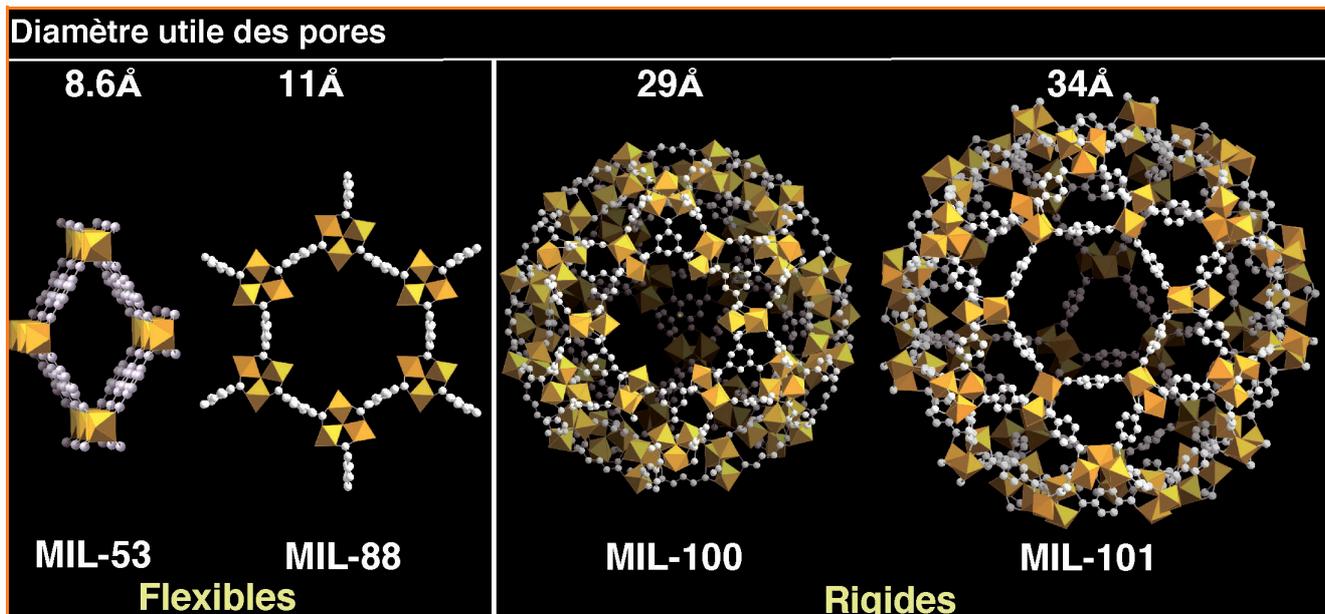


Figure 2 - Structures, à la même échelle, des pores des nanovecteurs hybrides étudiés. Les parties inorganiques à base de fer(III) sont représentées sous forme d'octaèdres métalliques, et les ligands par des assemblages de sphères.

De gauche à droite : (i) le MIL-53, un téréphthalate de fer dans lequel les octaèdres de fer forment des chaînes ; (ii) le MIL-88, autre téréphthalate de fer, lui aussi flexible, dans lequel la partie inorganique est constituée de trimères d'octaèdres, ce qui sera également le cas pour les deux phases suivantes ; (iii) le trimésate de fer ; (iv) le téréphthalate de fer formant des mésopores.

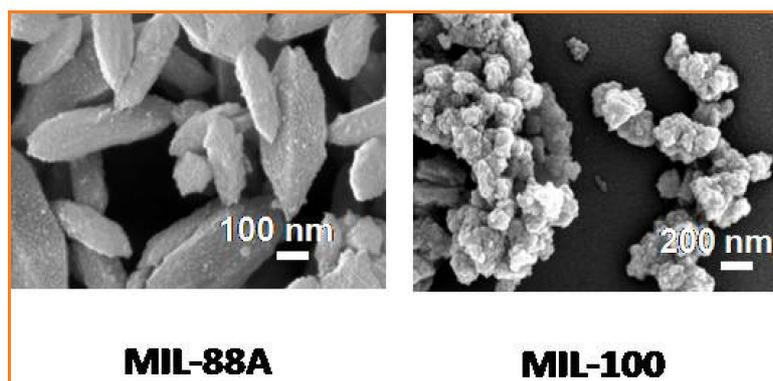


Figure 3 - Micrographies de microscope électronique à balayage des nanoparticules de MIL-88A (à gauche) et de MIL-100 (à droite).

pour évaluer l'éventuelle généralité de notre méthode : l'agent antitumoral busulfan (Bu), les nucléotides cidofovir (CDV) – forme monophosphorylée d'un phosphonate antiviral actif contre les cytomégalovirus –, et l'azidothymine triphosphorylée (AZT-TP) – utilisée comme anti-HIV –, tous deux hydrophiles, et enfin l'hydrophobe doxorubicine (doxo), l'un des agents les plus efficaces contre le cancer du sein (figure 4).

Le busulfan (Bu), amphiphile antitumoral, est largement utilisé en combinaison avec des traitements sévères de chimiothérapie, en particulier contre la leucémie des enfants [22-23]. Pris tel quel, il présente une faible stabilité en solution aqueuse et une importante toxicité hépatique due à sa microcristallisation dans le système microveineux du foie [24]. De plus, l'encapsulation actuelle de Bu par les nanovecteurs disponibles, comme les liposomes ou

ce délai, et prouvent à la fois le caractère réversible de l'opération et la non-toxicité des nanoMILs. De plus, l'absence d'activation du cytochrome P-450 suggère l'excrétion directe des acides organiques. Enfin, une injection répétée pendant quatre jours de $150 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ n'est suivie d'aucune manifestation d'effets toxiques jusqu'à dix jours.

Médicaments et performances d'encapsulation

La non-toxicité avérée des nanoparticules de MILs autorise alors leur utilisation comme véhicules de médicaments anticancéreux et antirétroviraux, dont l'efficacité est souvent limitée par une forte insolubilité et/ou une libération trop rapide. Nous avons choisi quatre médicaments aux caractéristiques différentes

Tableau I - Taille des nanoparticules, taille et performances des médicaments testés.

| Médicament | Dimensions (Å) | MIL-53 | MIL-88 | MIL-100 | MIL-101 |
|--------------------------------|----------------|--------|--------|---------|---------|
| Taille des particules (nm) | | 250 | 150 | 200 | 120 |
| Amphiphile Busulfan | 13,4 x 3,5 | | | | |
| • charge | | 14,3 | 12 | 25,5 | - |
| • efficacité | | 17,9 | 6,3 | 31,9 | - |
| Hydrophile AZT-TP | 11,9 x 9,1 | | | | |
| • charge | | 0,24 | 0,6 | 21,2 | 42 |
| • efficacité | | 2,8 | 6,4 | 85,5 | 90,4 |
| Hydrophile Cidofovir | 10,8 x 7,7 | | | | |
| • charge | | - | 14 | 16,1 | 41,9 |
| • efficacité | | - | 81 | 46,2 | 68,1 |
| Hydrophobe Doxorubicine | 15,3 x 11,9 | | | | |
| • charge | | - | - | 9,1 | - |
| • efficacité | | - | - | 11,2 | - |

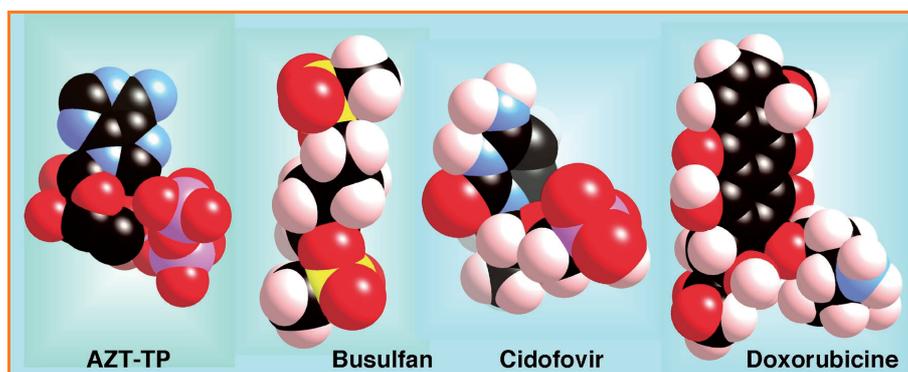


Figure 4 - Les quatre médicaments encapsulés dans les carboxylates de fer.

les polymères, n'excède guère les 6 % en poids [25], justifiant ainsi le test de nos nanoMILs comme une alternative intéressante à l'existant. En effet, l'imprégnation des MILs donne parfois des résultats exceptionnels. Par exemple, le MIL-100 stocke 25 % en poids de Bu, soit cinq fois plus que le meilleur polymère nanométrique et soixante fois pour les liposomes (0,4 % en poids) [24, 26]. Les MILs flexibles (MIL-53 et MIL-88) ont des performances moindres, mais néanmoins supérieures à l'existant. Cela signifie que l'utilisation des nanoMILs représente un grand progrès dans la thérapie au busulfan, en particulier parce qu'il faut moins de nanovecteur pour administrer la dose requise de médicament, sans les risques de recristallisation dans le système veineux hépatique. Des expériences *in vitro* montrent que le Bu est libéré sous sa forme active et que son efficacité est constante, qu'il soit sous forme libre ou encapsulée.

Pris tels quels, les nucléotides, peu stables en milieu biologique, conduisent à de courtes durées de vie et parfois à une résistance notable au médicament [27-28]. Le fort caractère hydrophile du CDV et de l'AZT-TP limite également leur pénétration intracellulaire, à cause de leur faible perméabilité membranaire [28-29]. Même si quelques nanovecteurs ont été mis au point pour palier à ces inconvénients, leur efficacité est très faible et s'accompagne de « burst effects » [30].

Tel n'est pas le cas pour les carboxylates de fer (tableau I). Après imprégnation, ils présentent là encore des efficacités d'adsorption remarquables, parfois supérieures à 90 %. Par exemple, le MIL-100 stocke respectivement 25, 21, 16 et 29 % en poids de Bu, AZT-TP, CDV et doxo. Le record appartient aux nanoparticules de MIL-101 qui encapsulent 42 % d'AZT-TP et de CDV, valeur sans précédent comparée à celles reportées dans la littérature pour ces drogues (1 %).

Libération contrôlée et activité en imagerie

Les libérations de l'AZT-TP, du CDV et de la doxo sont progressives, sans « burst effects » (figure 5). La comparaison entre les cinétiques de libération et de dégradation suggère que le processus de libération est gouverné, non pas par la dégradation des MILs, mais par leur diffusion à partir des pores. La libération totale de l'AZT-TP par le MIL-100 intervient ainsi en trois jours, alors que seuls 10 % du vecteur se sont dégradés.

Cet exemple prometteur incite à évaluer *in vitro* l'activité anti-HIV de l'AZT-TP sur des cellules mononucléaires de sang humain infectées par l'HIV-1-LAI. Pour une concentration de

200 nM d'AZT-TP, l'activité anti-HIV significative se traduit par 90 % d'inhibition de la réplication de l'HIV.

Le choix du cation fer(III) tenait à ses capacités à servir d'agent de contraste en imagerie médicale, comme le gadolinium [31] et le manganèse [9]. Après s'être assurés que c'étaient bien les carboxylates (et non des hydroxydes issus de la dégradation) qui étaient responsables de l'effet, les mesures d'imagerie de résonance magnétique ont été faites sur des rats Wistar femelles après injection de suspensions de MIL-88 à 220, 44 et 22 mg.kg⁻¹. À la fois les séquences d'écho de gradient et d'écho de spin démontrent que les images des organes traités sont plus sombres que

celles issues d'organes de contrôle non traités (figure 6), en particulier pour la rate et le foie. Trois mois après l'injection, l'identité des images d'organes traités et de contrôle prouve ainsi *a posteriori* le séjour temporaire des nanoMILs dans ces organes. L'efficacité des composés à base de fer tient à leur capacité à modifier, sous l'action d'un champ magnétique, les temps de relaxation des protons de l'eau dans le milieu.

Conclusion

Les faits prouvent que les carboxylates poreux de fer(III) représentent désormais les meilleurs nanovecteurs pour l'encapsulation et la libération de médicaments importants. Obtenus en solution soit aqueuse, soit alcoolique, au lieu d'utiliser des solvants organiques, ils fournissent le premier exemple de l'apport d'une technologie « verte » aux applications médicales. Ces nanovecteurs, non toxiques et biodégradables, agissent comme des éponges moléculaires capables de stocker, par simple imprégnation, des quantités très importantes de médicaments antitumoraux et antiviraux de polarités, de tailles et de fonctionnalités différentes, actives contre le cancer et le sida, avant leur libération contrôlée sans dommage sur plusieurs jours.

On peut considérer que ces nanovecteurs, qui respectent intégralement le cahier des charges, représentent le premier exemple de nanotransporteurs universels de

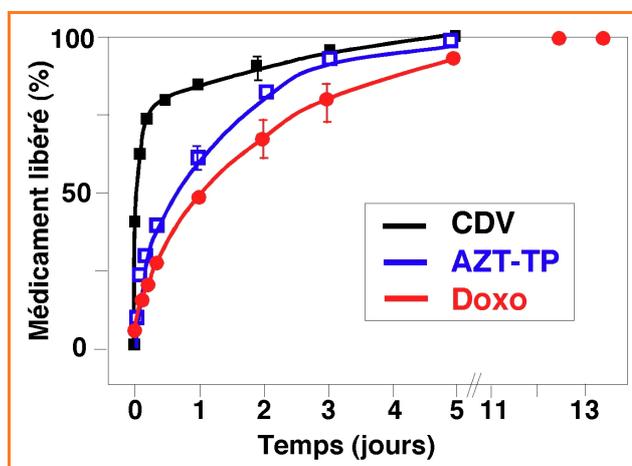


Figure 5 - Libération temporelle par les nanoparticules de MIL-100 du CDV (noir), de l'AZT-TP (vert) et de la doxo (rouge) sous conditions physiologiques simulées (PBS, 37 °C).

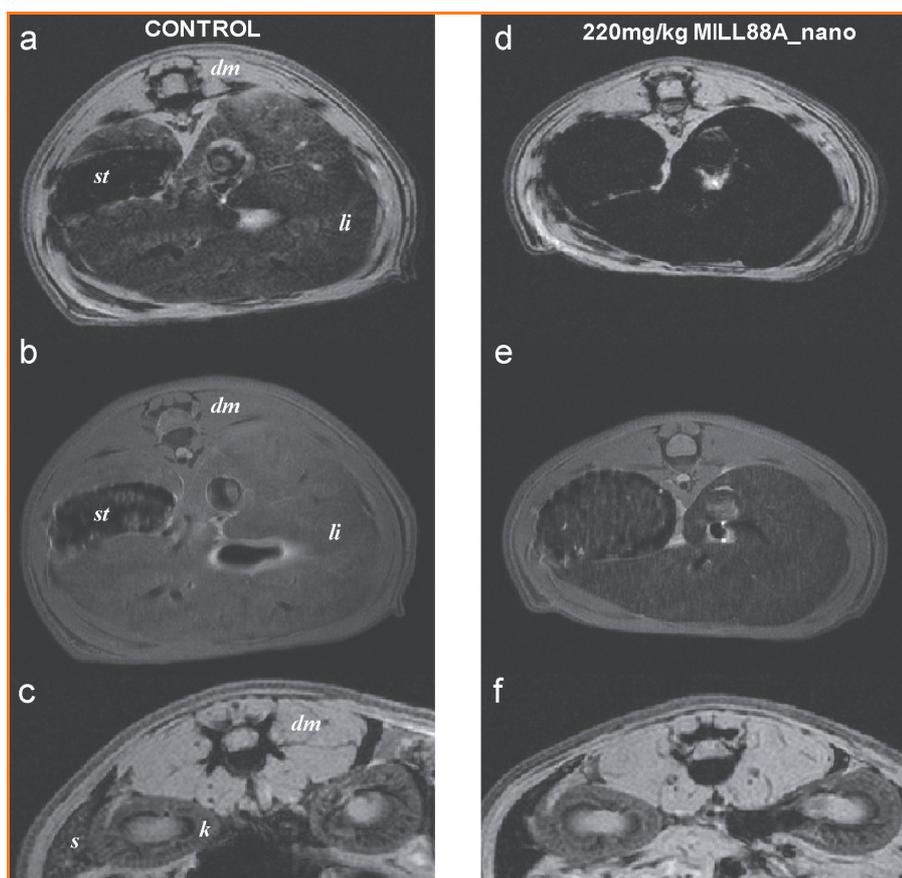


Figure 6 - Images de résonance magnétique acquise par des séquences d'écho de gradient (a, c, d, f) ou d'écho de spin (b, e) sur des rats non traités (a, b, c) ou traités (d, e, f) par une injection de 220 mg.kg⁻¹ de MIL-88 visant le foie (a, b, d, e) et la rate (c, f). L'effet du produit est observable 30 mn après l'injection (dm : muscle dorsal ; k : rein ; li : foie ; s : rate ; st : estomac).

médicaments et rendent possible un des rêves actuels de la médecine : disposer de nouveaux vecteurs qui conjuguent simultanément les possibilités de thérapie et de diagnostic. Cette nouvelle branche de la médecine, la théranostique, qui vise à un traitement personnalisé des patients, est appelée à un grand avenir dans les années qui viennent. Les MILs ouvrent une grande opportunité en ce sens.

Et maintenant ?

La voie est ouverte mais est-elle perfectible ? Sans aucun doute, et, maintenant que notre stratégie de caractérisation est bien établie, nos recherches actuelles s'assignent la découverte de nouveaux matériaux, toujours aussi non toxiques, à partir d'autres ions métalliques bénins pour l'organisme. Deux directions sont actuellement privilégiées : la première, au vu des performances exceptionnelles des MIL-100 et MIL-101, s'oriente vers la création rationnelle de matrices hybrides poreuses avec des cavités de plus en plus spacieuses pour accroître les capacités de stockage, et donc diminuer à efficacité du médicament optimale la quantité de solide hybride injecté dans l'organisme. La seconde orientation, qui n'en est qu'à ses balbutiements, serait au lieu d'encapsuler le médicament dans les pores, de se servir de lui comme ligand constitutif du squelette de l'hybride. Ainsi transporté, ce serait alors la dégradation du nanovecteur médicamenteux qui libérerait le principe actif, avec une cinétique fonction de la capacité du vecteur à s'autodétruire dans

l'organisme. Des essais vont actuellement dans ce sens, qui concernent également la modification superficielle des nanoMILs pour apporter des propriétés de furtivité, de ciblage et de bio-adhésion aux vecteurs.

Les résultats complets relatifs à cet article peuvent être trouvés en consultant la référence [32].

Références

- [1] Peer D. *et al.*, Nanocarriers as an emerging platform for cancer therapy, *Nature Nanotech.*, **2007**, 2, p. 751.
- [2] Couvreur P., Gref R., Andrieux K., Malvy C., Nanotechnology for drug delivery: Applications to cancer and autoimmune diseases, *Prog. Solid State Chem.*, **2006**, 34, p. 231.
- [3] Gref R. *et al.*, Biodegradable long-circulating polymeric nanospheres, *Science*, **1994**, 263, p. 1600.
- [4] Gabizon A., Stealth liposomes and tumor targeting: One step further in the quest for the magic bullet, *Clin. Cancer Res.*, **2001**, 7, p. 223.
- [5] Sheikh Hasan A. *et al.*, Effect of the microencapsulation of nanoparticles on the reduction of burst release, *Int. J. Pharm.*, **2007**, 344, p. 53.
- [6] Gref R., Couvreur P., Nouveaux matériaux pour la vectorisation des médicaments, *L'Act. Chim.*, **2011**, 353-354, à paraître.
- [7] Férey G., Hybrid porous solids: Past, present, future, *Chem. Soc. Rev.*, **2008**, 37, p. 191.
- [8] Férey G., Les nouveaux solides poreux ou le miracle des trous, *L'Act. Chim.*, **2007**, 304, p. 1.
- [9] Numéro thématique : Metal-organic frameworks, *Chem. Soc. Rev.*, **2009**, 38, p. 1201.
- [10] Férey G., Serre C., Large breathing effects in three-dimensional porous hybridized matter: Facts, analyses, rules and consequences, *Chem. Soc. Rev.*, **2009**, 38, p. 1380.
- [11] Llewellyn P.L. *et al.*, High uptakes of CO₂ and CH₄ in mesoporous metal organic frameworks MIL-100 and MIL-101, *Langmuir*, **2008**, 24, p. 7245.
- [12] Horcajada P. *et al.*, Metal-organic frameworks as efficient materials for drug delivery, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, 45, p. 5974.
- [13] Horcajada P. *et al.*, Flexible porous metal-organic frameworks for a controlled drug delivery, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, p. 6774.
- [14] Horcajada P., Serre C., Gref R., Férey G., Couvreur P., Nanoparticules hybrides organiques inorganiques à base de carboxylates de fer, PCT applications, PCT/FR2008/001366, 1^{er} octobre **2008**.
- [15] Horcajada P., Serre C., Gref R., Férey G., Couvreur P., Solides hybrides organique-inorganique à surface modifiée, PCT applications, PCT/FR2008/001367, 1^{er} octobre **2008**.
- [16] Sheffel V.O., *Indirect Food Additives and Polymers: Migration and Toxicology*, Lewis Publishers, **2000**, p. 148-154.
- [17] www.chem.unep.ch/irptc/sids/OECD/SIDS/100-21-0.pdf (2008).
- [18] www.chemicaland21.com/specialtychem/perchem/TRIMESIC%20ACID.htm (2008).
- [19] www.sciencelab.com/xMDS-Fumaric_acid-9927173 (2008).
- [20] Mosmann T., Rapid colourimetric assay for cellular growth and survival: Application to proliferation and cytotoxicity assays, *J. Immunol. Methods*, **1983**, 65, p. 55.
- [21] Soma C.E. *et al.*, Drug delivery to resistance tumors: The potential of poly(alkyl cyanoacrylate) nanoparticles, *J. Control. Release*, **2000**, 68, p. 283.
- [22] Vassal G. *et al.*, Is 600mg.m⁻² the appropriate dosage of busulfan in children undergoing bone marrow transplantation?, *Blood*, **1992**, 79, p. 2475.
- [23] Vassal G. *et al.*, Pharmacokinetics of high-dose busulfan in children, *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **1989**, 24, p. 386.
- [24] Slattery T. *et al.*, Graft-rejection and toxicity following bone marrow transplantation in relation to busulfan pharmacokinetics, *Bone Marrow Transplant.*, **1995**, 16, p. 31.
- [25] Layre A., Gref R., Richard J., Requier D., Couvreur P., Nanoparticules polymériques composites, FR 04 07569, 7 juillet **2004**.
- [26] Hassan Z., Nilsson C., Hassan M., Liposomal busulfan: Bioavailability and effect on bone marrow in mice, *Bone Marrow Transplant.*, **1998**, 22, p. 913.
- [27] Thierry A.R. *et al.*, Modulation of doxorubicin resistance in multidrug-resistant cells by liposomes, *FASEB J.*, **1993**, 7, p. 572.

- [28] Kukhanova M. *et al.*, Design of anti-HIV compounds: From nucleoside to nucleoside 50-triphosphate analogs. Problems and perspectives, *Curr. Pharm. Des.*, **2000**, 6, p. 585.
- [29] Loke S.L. *et al.*, Characterization of oligonucleotide transport into living cells, *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, **1989**, 86, p. 3474.
- [30] Hillaireau H. *et al.*, Encapsulation of antiviral nucleotide analogues azidothymidine-triphosphate and cidofovir in poly(isobutyl cyanoacrylate) nanocapsules, *Int. J. Pharm.*, **2006**, 324, p. 37.
- [31] Taylor K.M.L., Jin A., Lin W., Surfactant-assisted synthesis of nanoscale gadolinium metal-organic-framework for potential multimodal imaging, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, 47, p. 7722.
- [32] Horcajada P. *et al.*, Porous metal-organic framework nanoscale carriers as a potential platform for drug delivery and imaging, *Nature Mater.*, **2010**, 9, p. 172.



P. Horcajada



C. Serre



G. Férey



P. Couvreur



R. Gref

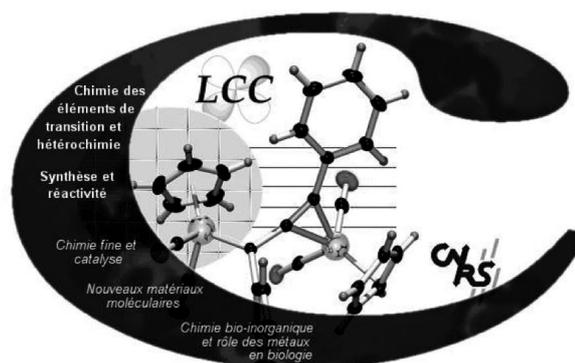
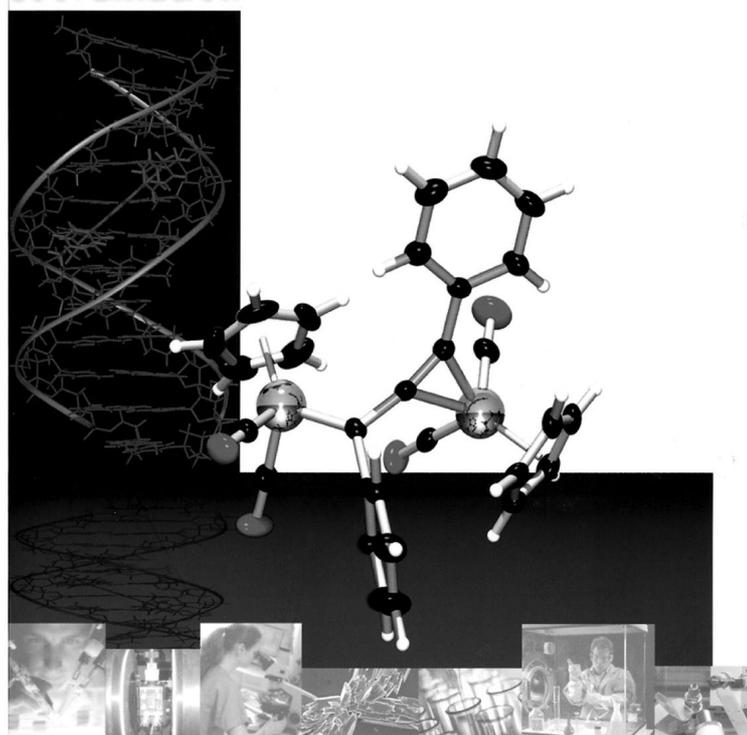
Patricia Horcajada est chargée de recherche CNRS, **Christian Serre**, Médaille de bronze du CNRS 2006, est directeur de recherche CNRS, et **Gérard Férey** (*auteur correspondant*), membre de l'Académie des sciences et Médaille d'or du CNRS 2010, est professeur émérite, à l'Institut Lavoisier*.

Patrick Couvreur, membre senior de l'Institut Universitaire de France, est professeur et **Ruxandra Gref** est directrice de recherche CNRS, à l'Université Paris-Sud**.

* Institut Lavoisier, UMR CNRS 8180, Université de Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines, 45 avenue des États-Unis, F-78035 Versailles.
Courriel : gferay@wanadoo.fr

** Faculté de Pharmacie, UMR CNRS 8612, Université Paris-Sud, F-92296 Châtenay-Malabry.

La Chimie moléculaire au cœur du vivant, de la santé, des nanotechnologies, et du développement durable



Laboratoire de Chimie de Coordination
205, route de Narbonne
31077 Toulouse Cedex
Tél. : +33 (0) 5 61 33 31 00
Fax : +33 (0) 5 61 55 30 03

Directeur : Professeur Denis NEIBECKER

Laboratoire de Chimie de Coordination