

## Mise au point d'implants hybrides organique-inorganique biodégradables pour la libération contrôlée de principes actifs

**Laboratoire d'accueil :** Institut Charles Gerhardt de Montpellier

**Equipes d'accueil :** Chimie Moléculaire et Organisation du Solide (CMOS)  
et Matériaux Avancés pour la Catalyse et la Santé (MACS).

**Financement :** Bourse de thèse MRT 2010-2012

**Contacts :** Hubert Mutin ([hubert.mutin@univ-montp2.fr](mailto:hubert.mutin@univ-montp2.fr)) Directeur de thèse

Sylvie Bégu ([sylvie.begu@enscm.fr](mailto:sylvie.begu@enscm.fr)) Co-directeur

Danielle Laurencin ([danielle.laurencin@univ-montp2.fr](mailto:danielle.laurencin@univ-montp2.fr)) Co-encadrante

### Sujet :

Au cours des dix dernières années, le développement de nanoparticules ou d'implants visant à contrôler la libération des principes actifs a connu un essor important. En effet, étant donné la cytotoxicité élevée de la majorité des produits anticancéreux, il apparaît plus que jamais nécessaire de mieux maîtriser leur vitesse de libération *in vivo*, pour éviter l'apparition d'effets secondaires chez le patient. Cependant, les performances des matériaux thérapeutiques élaborés jusqu'à présent restent limitées, car le plus souvent, les principes actifs sont simplement adsorbés à la surface du matériau, et libérés *via* des processus tels que la désorption ou la diffusion, qui sont difficiles à maîtriser dans les conditions physiologiques.

L'objectif de la thèse sera d'élaborer de nouveaux implants thérapeutiques dans lesquels des principes actifs seront liés par des *liaisons bien définies* à une matrice inorganique. En effet, la connaissance de la nature exacte de liaisons formées permettra d'envisager un meilleur contrôle de leur rupture dans des conditions physiologiques données. De façon plus précise, le travail portera sur l'association de principes actifs de type acide phosphonique  $R-PO(OH)_2$  et boronique  $R-B(OH)_2$  (ces fonctions étant présentes dans un très grand nombre de molécules thérapeutiques),<sup>[1]</sup> à des matrices inorganiques de type « bioverres » (comme  $P_2O_5-CaO-Na_2O$  ou  $CaO-SiO_2-P_2O_5$ ), intéressantes pour leur biodégradabilité.<sup>[3]</sup>

Le travail se divisera en trois étapes :

1. *La synthèse* de matériaux hybrides « organique-inorganique », par incorporation d'acides phosphoniques et boroniques au cœur ou à la surface de matrices inorganiques biodégradables. Les synthèses seront réalisées dans des conditions douces, notamment par voie sol-gel.
2. *La caractérisation* exhaustive des matériaux préparés au moyen d'une grande variété de techniques d'analyse (Diffraction des rayons X, Microscopie électronique, spectroscopies IR et UV-visible ...). Afin de déterminer plus précisément la nature des liaisons des acides phosphoniques et boroniques avec la matrice, il est envisagé d'avoir recours à la spectroscopie XPS (nouvellement implémentée à l'Institut Charles Gerhardt), ainsi qu'à la RMN du solide. Dans ce dernier cas, le travail se fera en étroite collaboration avec l'Université de Warwick (Royaume-Uni), et de courts séjours pourront être envisagés pour y effectuer les mesures
3. *L'étude des cinétiques de libération des principes actifs*. Ces études seront réalisées à la faculté de Pharmacie de Montpellier, en utilisant des appareils normalisés (USP pharmacopée) tels que le dissolutest et la cellule à flux, couplés à des techniques de détection par UV, et en travaillant dans des conditions simulant les milieux physiologiques (température, pH, force

ionique...). Ceci permettra de suivre la stabilité des différentes liaisons formées, et de déterminer quels sont les matériaux les plus adaptés à une libération contrôlée de principes actifs *in vivo*.

**Références :**

- [1] Yang W, Gao X, Wang B. *Med Res Rev* **2003**; 346.
- [2] Soltau J, et al. *Anticancer Res* **2008**; 933.
- [3] Knowles, J. C. *J. Mater. Chem.* **2003**, 13, 2395.