

> 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. Les nouveaux solides poreux hybrides, à cause de la diversité de leurs structures et de leurs porosités, présentent une alternative crédible à ce qui existe. La présente revue souligne les performances très attractives de carboxylates de fer(III) 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 théragnostique). <

Des nanovecteurs hybrides pour la restitution retard de médicaments antitumoraux et antiviraux

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



P. Horcajada, C. Serre, G. Férey :
 Institut Lavoisier (CNRS 8180),
 Université de Versailles-
 Saint-Quentin-en-Yvelines,
 45, avenue des États-Unis,
 78035 Versailles, France.
 P. Couvreur, R. Gref : Faculté
 de pharmacie (CNRS 8612),
 Université Paris-Sud,
 92296 Châtenay-Malabry,
 France.
gferey@wanadoo.fr

Dans le domaine de la santé, 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 demande que ces vecteurs soient capables :

- de stocker des quantités importantes du médicament considéré ;
- 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 ;
- être volontairement modifiables en surface pour contrôler les réactions *in vivo* ;
- 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 nou-

velle étape de la médecine moléculaire (la théragnostique) qui combine 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 malades.

Les vecteurs actuellement utilisés [1-5] ne satisfont 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 ;

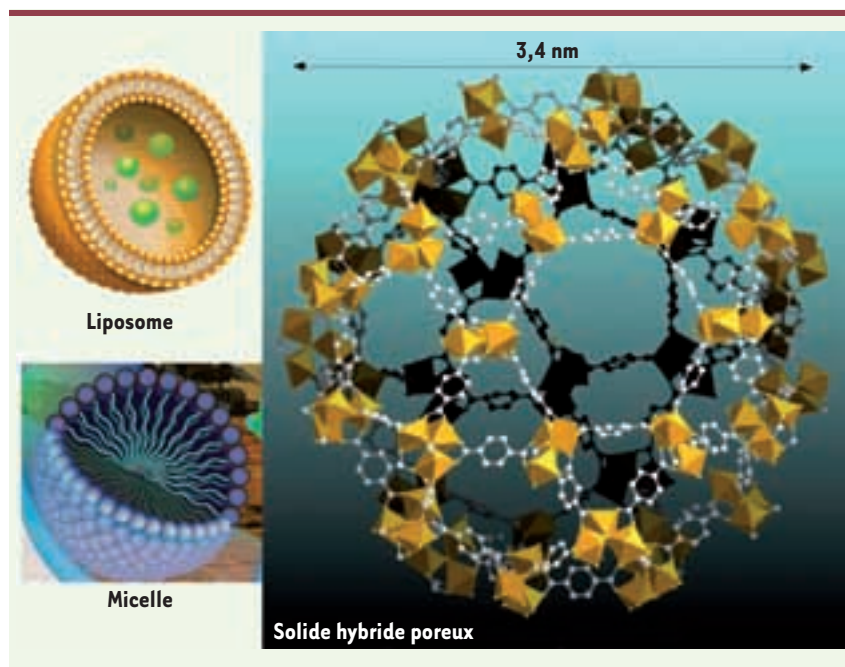


Figure 1. Aspect d'un liposome, d'une micelle et, par comparaison, d'un solide hybride poreux. S'agissant des liposomes et des micelles, les figures ne représentent qu'une seule vésicule, mais les agrégats réels ont des dimensions d'environ 100 nm pour les liposomes et de 30 à 50 nm pour les micelles.

squalénés obtenus sont beaucoup plus efficaces que les molécules d'origine dans des modèles de cancers expérimentaux (leucémies et tumeurs solides) car ils : (1) peuvent être administrés par voie intraveineuse ou orale ; (2) favorisent la pénétration intracellulaire des analogues nucléosidiques ; (3) ont un passage transmembranaire facilité ; et (4) sont protégés de la dégradation et du métabolisme.

• des nanoparticules, dans lesquelles le principe actif se trouve solubilisé, encapsulé ou adsorbé au sein de la matrice : organiques (typiquement polymériques : microcapsules, microsphères), inorganiques ou hybrides.

En particulier, les quantités de médicament transportées restent faibles (de l'ordre de 5 grammes de médicament pour 100 grammes de vecteur), limitées en cela par la faible taille des vésicules (quelques angströms ($1\text{\AA} = 10^{-10}\text{ m}$), assorties parfois du *burst effect*).

Nous venons de faire significativement progresser le domaine par deux avancées : la pégylation/squalénisation et l'utilisation de solides poreux hybrides comme vecteurs [31].

La pégylation a permis la conception de vecteurs dits « de deuxième génération » (nanoparticules, liposomes) capables d'atteindre les territoires pathologiques en évitant leur capture par le système réticulo-endothélial (SRE). Le polyéthylène glycol (PEG) constitue un bouclier qui empêche l'adsorption des protéines sériques responsables de la reconnaissance par le SRE. Ce polymère très hydrophile améliore par ailleurs la compatibilité des biomatériaux. Les nanoparticules qui en sont recouvertes ont un temps de passage dans le torrent circulatoire très augmenté (quelques heures au lieu de quelques minutes) [6].

Dans le domaine du cancer, ces nouveaux vecteurs, qualifiés de «furtifs», ciblent le tissu tumoral avec une certaine spécificité par la combinaison de l'augmentation du temps de circulation des nanoparticules dans le sang et de la perméabilité vasculaire des vaisseaux sanguins irriguant la tumeur (effet EPR¹).

Le concept de squalénisation tire profit de la conformation moléculaire compacte du squalène pour obtenir des systèmes nanoparticulaires en couplant cette molécule à des analogues nucléosidiques à activité anticancéreuse ou antivirale [7]. Les nanomédicaments

Les nouveaux nanovecteurs hybrides poreux

Ces solides ont une existence récente [8]. 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. Le nombre quasi infini de combinaisons entre parties organiques et inorganiques justifie l'actuel développement extensif de ces matériaux. Suivant la topologie de la structure qui en résulte, ces matériaux forment des pores soit rigides, soit hautement flexibles (variation de volume supérieure à 300 %) [9] sous l'action du médicament. Ces grands pores (jusqu'à 4,7 nm de diamètre), disposés régulièrement dans la structure, sont facilement modulables en fonction des applications choisies (Figure 1). De plus, suivant les cas, la paroi interne des pores peut être 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 (MIL-53 commercialisé par BASF sous le nom de Basolite-100). Dans l'étude présentée ici, sont utilisées deux structures flexibles (les téréphthalates MIL-53 et MIL-88) à base de tunnels de dimensions utiles 0,8-1,1 nm et deux structures rigides (carboxylates MIL-100 et -101 à très larges pores, de diamètre 2,5-3,4 nm), toutes à base de fer(III), cation choisi à la fois pour sa non-toxicité

¹ L'effet EPR (pour Einstein Podolski Rosen) est un phénomène qui, en quantique, définit la non-séparabilité.

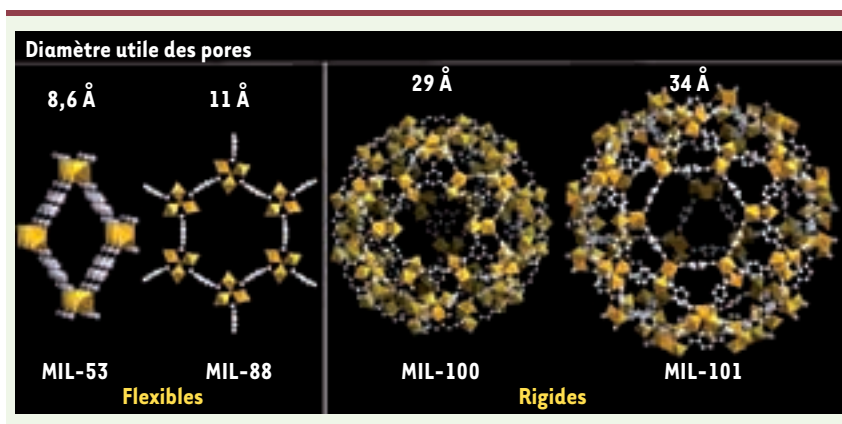


Figure 2. Structures, à la même échelle, des pores des nanovecteurs hybrides étudiés. Les parties inorganiques à base de fer(III) sont représentées sous forme d'octaèdres métalliques et les ligands par des assemblages de sphères. De gauche à droite : le MIL-53, un téréphtalate de fer dans lequel les octaèdres de fer forment des chaînes ; le MIL-88, autre téréphtalate 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 ; le MIL-100, trimésate de fer ; le MIL 101, téréphtalate de fer formant des mésopores.

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 [10].

Avant d'étudier leurs possibilités pour le stockage et la restitution d'antitumoraux et d'antirétroviraux, nous avons validé notre méthode sur l'ibuprofène [11-14]. Qu'ils soient flexibles ou rigides, les MIL donnent des résultats spectaculaires, tant en termes de quantité stockée que de temps de libération (jusqu'à trois semaines pour le MIL-53). En particulier, le MIL-101 est capable de stocker 1,4 gramme d'ibuprofène par gramme de produit et de le 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 : (1) montrer que les solides choisis pouvaient être obtenus sous forme nanométrique afin d'autoriser ultérieurement des injections intraveineuses,

et (2) 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 (Figure 3) d'obtenir ces nanoparticules de dimensions compatibles (< 200 nm) avec une injection sans dommages (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 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.

Médicament	Dimensions (Å)	MIL-53 250 nm*	MIL-88 150 nm*	MIL-100 200 nm*	MIL-101 120 nm*
Amphiphile busulfan	13,4 x 3,5				
• Charge (% en poids)		14,3	12	25,5	nd
• Efficacité (% encapsulé)		17,9	6,3	31,9	nd
Hydrophile AZT-TP	11,9 x 9,1				
• Charge (% en poids)		0,24	0,6	21,2	42
• Efficacité (% encapsulé)		2,8	6,4	85,5	90,4
Hydrophile cidofovir	10,8 x 7,7				
• Charge (% en poids)		nd	14	16,1	41,9
• Efficacité (% encapsulé)		nd	81	46,2	68,1
Hydrophobe doxorubicine	15,3 x 11,9				
• Charge (% en poids)		nd	nd	9,1	nd
• Efficacité (% encapsulé)		nd	nd	11,2	nd

Tableau I. Taille des nanoparticules, taille et performances des médicaments testés. Les dimensions en Å pour les molécules de médicaments sont celles estimées par simulation dans une atmosphère sous vide. La charge reflète la quantité de médicament encapsulée dans le solide, exprimée en % du poids du médicament par rapport au poids du solide. L'efficacité est exprimée en % de médicament encapsulé par le MIL par rapport à la quantité totale utilisée pour l'imprégnation (ou encapsulation). nd : non déterminé, l'encapsulation du médicament dans le MIL n'ayant pas été étudiée. *Taille des particules (nm).

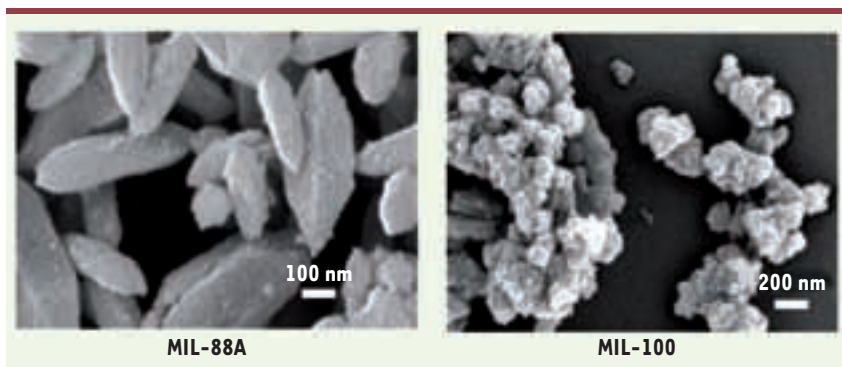


Figure 3. Micrographies de microscope électronique à balayage des nanoparticules de MIL-88 et de MIL-100.

Le début de dégradation *in vitro* en conditions physiologiques n'intervient qu'après une semaine d'incubation à 37°C, et cette dégradation est assortie d'une perte de cristallinité des particules et d'une libération significative des ligands constitutifs, notamment non toxiques [15-18]. En termes de cytotoxicité, leur étude *in vitro* sur des macrophages de souris par la méthode MTT² [19] démontre que la concentration pour laquelle les MIL sont non toxiques est comparable à celle des nanoparticules déjà existantes (< 60 mg/ml) [20]. La toxicité *in vivo* a été testée après administration intraveineuse des nanoMIL à des rats Wistar femelles. Les doses injectées étaient très importantes (220 mg/kg). Par comparaison avec des groupes de rats contrôles, le comportement des animaux, le poids de leurs corps et organes ainsi que des paramètres sériques et hépatiques ne montrent aucune anomalie à l'issue des trois mois d'observation, ce qui prouve à la fois le caractère réversible de l'opération et la non-toxicité des nanoMIL. 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 mg/kg/jour n'entraîne aucune manifestation d'effets toxiques au moins dans les dix jours suivants.

Médicaments et performances d'encapsulation

La non-toxicité avérée des nanoparticules de MIL autorise leur utilisation comme véhicules de médicaments anticancéreux et antirétroviraux dont l'efficacité est souvent limitée par leur forte insolubilité et/

ou leur libération trop rapide. Nous avons choisi quatre médicaments (Figure 4) aux caractéristiques différentes pour évaluer l'éventuelle généralité de notre méthode. Ces médicaments sont : l'agent antitumoral busulfan, les nucléotides cidofovir (CDV), forme monophosphorylée d'un phosphonate antiviral actif contre les cytomégalovirus, et l'azidothymine triphosphorylée (AZT-TP) utilisée contre le VIH (virus de l'immunodéficience humaine), tous deux hydrophiles, et, enfin, l'hydrophobe doxorubicine (doxo), un des agents les plus efficaces dans le cancer du sein.

Le busulfan, amphiphile antitumoral, est largement utilisé en combinaison avec des traitements de chimiothérapie lourde, en particulier dans les leucémies de l'enfant [21, 22]. 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 [23]. De plus, l'encapsulation actuelle de busulfan par les nanovecteurs disponibles, comme les liposomes ou les polymères, n'excède guère les 6 % en poids [24], justifiant ainsi le test de nos nanoMIL comme une alternative intéressante à ce qui existe. En effet, l'imprégnation des MIL donne parfois des résultats exceptionnels. Par exemple, le MIL-100 stocke 25 % en poids de busulfan, soit cinq fois plus que le meilleur polymère nanométrique et soixante fois plus que les liposomes (0,4 % en poids) [23, 25]. Les MIL flexibles (MIL-53 et -88) ont des performances moindres, mais néanmoins supérieures à ce qui existe. Cela signifie que l'utilisation des nanoMIL représente un grand progrès dans la thérapie par le busulfan, en particulier parce qu'il faut moins de nanovecteurs pour administrer la dose requise de médicament, sans les risques

² Le test MTT mesure la viabilité cellulaire et repose sur la mesure de la réduction, par les succinate-déshydrogénases mitochondriales, du MTT (bromure de 3-(4,5 diméthylthiazol-2-yl)-2,5 diphényl tétrazolium).

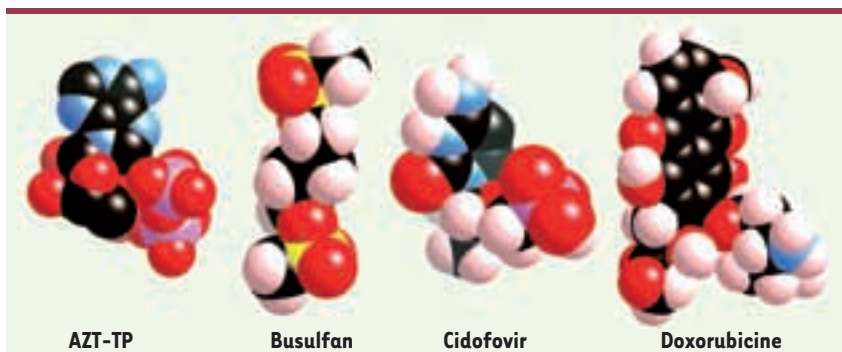


Figure 4. Structure des quatre médicaments encapsulés dans le carboxylate de fer. Les atomes sont indiqués par leur couleur : carbone (noir), oxygène (rouge), azote (bleu), soufre (jaune), phosphore (rose), hydrogène (blanc).

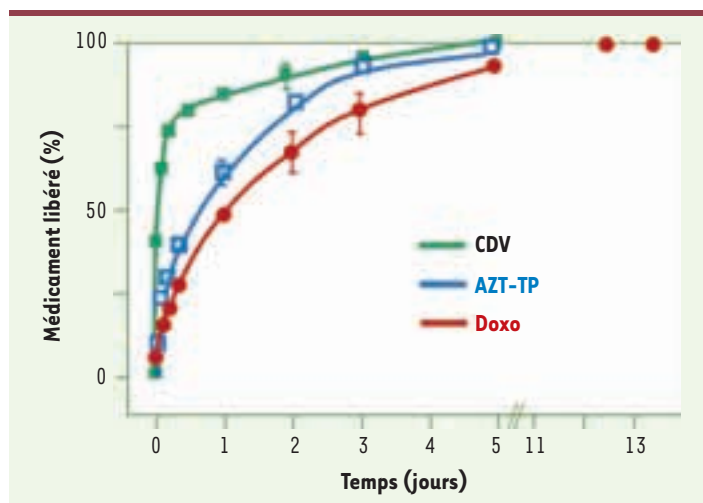


Figure 5. Libération temporelle par les nanoparticules de MIL-100. Du CDV (noir), de l’AZT-TP (bleu) et de la doxo (rouge) sous conditions physiologiques simulées (tampon PBS, 37°C).

de recristallisation dans le système veineux hépatique. Des expériences *in vitro* montrent que le busulfan est libéré sous sa forme active, et son efficacité est constante, qu’il soit sous forme libre ou encapsulée.

Les nucléotides, peu stables en milieu biologique, ont de courtes durées de vie et entraînent parfois une résistance notable au médicament [26, 28]. Le fort caractère hydrophile du CDV et de l’AZT-TP limite également leur pénétration intracellulaire, à cause de leur faible perméabilité membranaire [27, 28]. Bien que quelques nanovecteurs aient été mis au point pour pallier ces inconvénients, leur efficacité est très faible et s’accompagne de *burst effects* [29].

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 9 % en poids de busulfan, 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 composés (1 %).

Libération contrôlée

Les libérations de l’AZT-TP, du CDV et de la doxo sont progressives, sans *burst effect* (Figure 5). La comparaison entre les cinétiques de libération et de dégradation des médicaments suggère que le processus de libération est gouverné, non pas par la dégradation des MIL, 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.

Ce résultat prometteur a incité à évaluer *in vitro* l’activité anti-VIH de l’AZT-TP, encapsulé dans le nanovecteur MIL 100 sur des cellules mononucléées de sang humain infectées par la souche VIH-1 LAI. Pour une concentration de 200 nM d’AZT-TP encapsulée dans les nanoparticules du MIL-100, l’activité anti-VIH se traduit par 90 % d’inhibition de la réplication du VIH comparativement à une inhibition nulle avec l’AZT libre.

Utilité en imagerie

Comme décrit précédemment, les structures MIL sont toutes à base de fer(III). Ce cation a été choisi en fonction de ses capacités à

servir d’agent de contraste en imagerie médicale, de la même façon que le gadolinium [30] et le manganèse [8]. Après vérification 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 aux doses de 44 et 22 mg/kg. Les séquences d’écho de gradient et d’écho de spin³ ont démontré que les images obtenues pour les organes traités sont plus sombres que celles issues d’organes d’animaux contrôles non traités (Figure 6), en particulier pour la rate et le foie. Trois mois après l’injection, l’identité des images d’organes d’animaux traités et contrôles a prouvé, *a posteriori*, que le séjour des nanoMIL dans ces organes était temporaire. 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 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

³ En imagerie, il existe deux grandes familles de séquences, en fonction du type d’écho enregistré : les séquences d’écho de spin et les séquences d’écho de gradient.

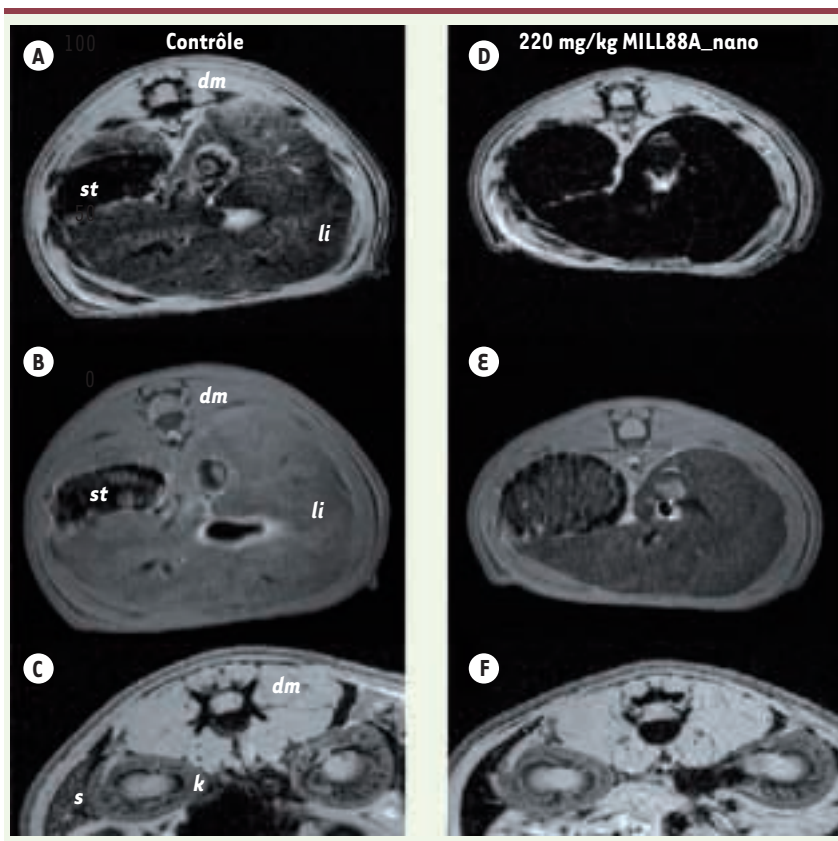


Figure 6. Images de résonance magnétique.

Les images ont été acquises par des séquences d'écho de gradient (a, c, d, f) ou d'écho de spin (b, e) sur des rats soit non traités (a, b, c) ou traités (d, e, f) par une injection de 220 mg/kg de MIL-88 visant le foie (a, b, d, e) et la rate (c, f). L'effet du produit est observable (organes plus sombres) 30 mn après l'injection (dm : muscle dorsal ; k : rein ; li : foie ; s : rate ; st : estomac).

SUMMARY

Hybrid nanocarriers for controlled delivery of antitumour and retroviral drugs delivery

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 antitumour and retroviral drugs against cancer and AIDS. They also potentially associate therapeutics and diagnostics, and open the way for theranostics, or personalized patient treatments. ♦

CONFLIT D'INTÉRÊTS

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts concernant les données publiées dans cet article ni concernant les brevets.

RÉFÉRENCES

1. Peer D, Karp JM, Hong S, et al. Nanocarriers as an emerging platform for cancer therapy. *Nat Nanotechnol* 2007 ; 2 : 751-60.
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 : 231-5.
3. Gref R, Minamitake Y, Peracchia MT, et al. Biodegradable long-circulating polymeric nanospheres. *Science* 1994 ; 263 : 1600-3.
4. Gabizon A. Stealth liposomes and tumor targeting: One step further in the quest for the magic bullet. *Clin Cancer Res* 2001 ; 7 : 223-5.
5. Hasan AS, Socha M, Lamprecht A, et al. Effect of the microencapsulation of nanoparticles on the reduction of burst release. *Int J Pharm* 2007 ; 344 : 53-61.
6. Gref R, Minamitake Y, Peracchia MT, et al. Biodegradable long-circulating polymeric nanospheres. *Science* 1994 ; 263 : 1600-3.

médecine, la théragnostique, qui vise à un traitement personnalisé des patients, est appelée à un grand avenir dans les années qui viennent. Les MIL ouvrent une grande opportunité en ce sens.

Et maintenant ?

La voie est ouverte vers l'utilisation thérapeutique des nanovecteurs, mais est-elle perfectible ? Sans aucun doute, et, maintenant que notre stratégie de caractérisation est bien établie, nos recherches actuelles visent la découverte de nouveaux matériaux, toujours aussi dépourvus de toxicité, 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 la quantité de solide hybride injectée dans l'organisme sans affecter l'efficacité optimale du médicament. 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 qui serait fonction de la capacité du vecteur à s'autodétruire dans l'organisme. Des essais vont actuellement dans ce sens. Ils concernent également la modification superficielle de ce nanoMIL pour apporter aux vecteurs des propriétés de furtivité, de ciblage et de bioadhésion. ♦

7. Couvreur P, Stella B, Reddy LH, et al. Squalenoyl nanomedicines as potential therapeutics *Nano Lett* 2006 ; 6 : 2544-8.
8. Férey G. Hybrid porous solids: past, present, future. *Chem Soc Rev* 2008 ; 37 : 191-241.
9. Férey G, Serre C. Large breathing effects in three-dimensional porous hybrid matter: facts, analyses, rules and consequences. *Chem Soc Rev* 2009 ; 38 :1380-99.
10. Llewellyn PL, Bourrelly S, Serre C, et al. High uptakes of CO₂ and CH₄ in mesoporous metal organic frameworks MIL-100 and MIL-101. *Langmuir* 2008 ; 24 : 7245-50.
11. Horcajada P, Serre C, Vallet-Regí M, et al. Metal-organic frameworks as efficient materials for drug delivery. *Angew Chem Int Ed Engl* 2006 ; 45 : 5974-8.
12. Horcajada P, Serre C, Maurin G, et al. Flexible porous metal organic frameworks for a controlled drug delivery. *J Am Chem Soc* 2008 ; 130 : 6774-80.
13. Horcajada P, Serre C, Gref R, et al. Nanoparticules hybrides organiques inorganiques à base de carboxylates de fer. *PCT applications* PCT/FR2008/001366, 1^{er} octobre 2008.
14. Horcajada P, Serre C, Gref R, et al. Solides hybrides organique-inorganique à surface modifiée. *PCT applications* PCT/FR2008/001367, 1^{er} octobre 2008.
15. Sheftel VO. *Indirect food additives and polymers: migration and toxicology*. Boca Raton : Lewis Publishers, 2000 : 148-54.
16. <http://www.chem.unep.ch/irptc/sids/OECD/SIDS/100-21-0.pdf> (2008).
17. <http://www.chemicaland21.com/specialtychem/perchem/TRIMESIC%20ACID.htm> (2008).
18. http://www.sciencelab.com/xMSDS-Fumaric_acid-9927173 (2008).
19. Mosmann T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. *J Immunol Methods* 1983 ; 65 : 55-63.
20. Vauthier C, Dubernet C, Chauvierre C, et al. Drug delivery to resistant tumors: the potential of poly(alkyl cyanoacrylate) nanoparticles. *J Control Release* 2003 ; 93 : 151-60.
21. Vassal G, Deroussant A, Challine D, et al. Is 600mg.m⁻² the appropriate dosage of busulfan in children undergoing bone marrow transplantation? *Blood* 1992 ; 79 : 2475-9.
22. Vassal G, Gouyette A, Hartmann O, et al. Pharmacokinetics of high-dose busulfan in children. *Cancer Chemother Pharmacol* 1989 ; 24 : 386-90.
23. Slattery JT, Sanders JE, Buckner CD, et al. Graft-rejection and toxicity following bone marrow transplantation in relation to busulfan pharmacokinetics. *Bone Marrow Transplant* 1995 ; 16 : 31-42.
24. Layre A, Gref R, Richard J, et al. Nanoparticules polymériques composites. FR 04 07569, 7 juillet 2004.
25. Hassan Z, Nilsson C, Hassan M. Liposomal busulfan: bioavailability and effect on bone marrow in mice. *Bone Marrow Transplant* 1998 ; 22 : 913-8.
26. Thierry AR, Vigé D, Coughlin SS, et al. Modulation of doxorubicin resistance in multidrug-resistant cells by liposomes. *FASEB J* 1993 ; 7 : 572-9.
27. Loke SL, Stein CA, Zhang XH, et al. Characterization of oligonucleotide transport into living cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989 ; 86 : 3474-8.
28. Kukhanova M, Kravetsky A, Prusoff W, Cheng YC. Design of anti-HIV compounds: From nucleoside to nucleoside 5'-triphosphate analogs. Problems and perspectives. *Curr Pharm Des* 2000 ; 6 : 585-98.
29. Hillaireau H, Le Doan T, Besnard M, et al. Encapsulation of antiviral nucleotide analogues azidothymidine-triphosphate and cidofovir in poly(isobutyl cyanoacrylate) nanocapsules. *Int J Pharm* 2006 ; 324 : 37-42.
30. Taylor KM, Jin A, Lin W. Surfactant-assisted synthesis of nanoscale gadolinium metal-organic-framework for potential multimodal imaging. *Angew Chem Int Ed Engl* 2008 ; 47 : 7722-5.
31. Horcajada P, Chalati T, Serre C, et al. Porous metal-organic framework nanoscale carriers as a potential platform for drug delivery and imaging. *Nat Mater* 2010 ; 9 : 172-8.

TIRÉS À PART

G. Férey



Tome 1 – Tête, cou, membre supérieur
448 pages + livret
1070 illustrations en couleur
Prix public TTC : 120 €

Tome 2 – Tronc, viscères,
membre inférieur – 408 pages
914 illustrations en couleur
Prix public TTC : 110 €

SOBOTTA – Atlas d'anatomie humaine en 2 tomes

R. PUTZ, R. PABST, coordonnateurs

5^e édition française (traduit de la 22^e édition allemande par A. Dhem)

Depuis plus d'un siècle, le **SOBOTTA** donne une image détaillée et parfaite de l'anatomie humaine ; c'est la **référence mondiale en anatomie**.

Le **SOBOTTA** étudie la totalité du corps humain par régions, en abordant chacune d'elles dans l'ordre topographique de dissection : du plan superficiel des tissus mous jusqu'au squelette, les figures exposant les plans successifs qui apparaissent. Il est ainsi devenu la **documentation de référence pour des générations d'étudiants et de médecins à travers le monde**. La **qualité exceptionnelle de son iconographie** en fait un chef-d'œuvre auquel ont contribué les meilleurs spécialistes de l'illustration médicale.

Cette **nouvelle édition** propose **200 illustrations de plus** que la précédente (soit environ 2 000 au total), avec une intégration importante des procédés d'imagerie. De plus, de nombreuses clés d'orientation ont été ajoutées et **un nouveau livret mobile**, joint au tome 1, permet de visualiser en permanence l'innervation, l'origine, la terminaison et la fonction du muscle étudié, etc., et ceci, région par région.

Ce véritable chef-d'œuvre est LA référence fiable pour votre pratique quotidienne.

En vente chez votre libraire spécialisé, par correspondance ou sur notre site www.eminter.fr

Bon de commande à retourner complété à : **EM Inter – Allée de la croix Bossée – 94234 Cachan Cedex**

	Quantité
Tome 1 – Tête, cou, membre supérieur 120 € TTC	
Tome 2 – Tronc, viscères, membre inférieur 110 € TTC	
Tome 1 + Tome 2 195 € TTC	
(+ 7 € de participation aux frais de port par exemplaire).	
Frais de port offerts* si paiement joint à la commande.	

(*France métropolitaine, Suisse, UE. Autres, nous consulter)

Nom / Prénom :

Adresse :

Code postal : Ville : Tél. : E-mail :

Ces renseignements pourront figurer sur un fichier informatique. Conformément à la loi informatique & Libertés du 6 janvier 1978, vous bénéficiez d'un droit d'accès et de rectification aux données vous concernant.

Je joins mon règlement à la commande :

Montant total de : € Chèque bancaire ou postal payable en France à l'ordre de : **EMINTER** (Une facture acquittée sera jointe au colis)

Carte bancaire n° :

Date d'expiration :

Les 3 derniers chiffres situés au dos de votre carte bancaire :

Fonction / spécialité :

Date et signature obligatoire :