

Avis de Soutenance

Monsieur Thomas MATHIEU

Chimie

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

Etude de deux ANPs Antiviraux : caractéristiques physico-chimiques du LAVR-289 et formulations innovantes du Ténofovir

dirigés par Monsieur Luigi AGROFOGLIO

Ecole doctorale : Santé, Sciences Biologiques et Chimie du Vivant - SSBCV

Unité de recherche : ICOA - Institut de Chimie Organique et Analytique

Soutenance prévue le **mardi 16 juillet 2024** à 9h30

Lieu : Polytech, site Vinci, 8 rue Léonard de Vinci, 45100 Orléans

Salle : Amphithéâtre Blaise

Composition du jury proposé

M. Luigi AGROFOGLIO	ICOA-Université d'Orléans	Directeur de thèse
Mme Isabelle LEFEBVRE-TOURNIER	Institut des Biomolécules Max Mousseron (IBMM)- Université de Montpellier	Rapporteuse
Mme Valérie DESVERGNES	Acides nucléiques : Régulations Naturelles et Artificielles (ARNA)) INSERM U1212, UMR 5320 CNRS-Université de Bordeaux	Rapporteuse
M. Patrick FAVETTA	ICOA- Université d'Orléans	Co-encadrant de thèse
M. François CAIRE-MAURISIER	Pharmacie Centrale des Armées	Invité

Mots-clés : Développement analytique, Polymères à empreintes Moléculaires, Acyclonucléoside phosphonate, Nouvel antiviral à large spectre, Libération contrôlée, paramètres physico-chimiques

Résumé :

Ce rapport de thèse s'inscrit dans une des étapes du développement préclinique d'un médicament candidat, qui consiste en la détermination de divers caractéristiques physico-chimiques du composé et en l'exploration de sa formulation. La molécule en phase préclinique est le LAVR-289, un nouvel antiviral à large spectre, appartenant à la famille des acyclonucléosides phosphonates, développée sous forme de prodrogue. Nous avons, dans un premier temps, déterminé différents paramètres du LAVR-289 tels que le pKa, le Log P ou la concentration d'agrégation critique par spectrophotométrie UV-visible, chromatographie liquide à polarité de phases inversées et spectrofluorimétrie, respectivement. Nous avons également développé une méthode de suivi analytique par HPLC-UV afin de déterminer la pureté des lots de synthèse du LAVR-289. Grâce à cette méthode analytique, les stabilités chimiques aux solvants et aux pH ainsi que la stabilité enzymatique plasmatique de cette molécule ont été déterminées. Des analyses en LC-HR-MS ont permis d'obtenir la structure de produits de dégradation ainsi que certains métabolites. Dans un deuxième temps, nous avons synthétisé de nouveaux cargos polymériques basés sur la technologie des empreintes moléculaires afin de libérer de façon contrôlée des acyclonucléosides phosphonates. Cette étude exploratoire a été menée sur le Ténofovir, un antiviral utilisé dans le traitement des infections aux VIH et VHB. Ces nanomatériaux ont été développés par polymérisation par précipitation ou par création de systèmes cœur-coquille après dérivation de surface de nanoparticules, biodégradables et biocompatibles, synthétisées au laboratoire. Ces polymères ont été créés à partir de monomères issus de la fonctionnalisation de bases pyrimidiques. Ces matériaux ont montré une cinétique de relargage du Ténofovir plus lente que la forme non imprimée dépendante de la température.