

ENPC : ANNONCE de SOUTENANCE DE THESE DE DOCTORAT

La soutenance de thèse de doctorat de Mme **Derbali Abir** du département Génie des procédés,

Filière: **Génie des Procédés**, Spécialité: **Génie Pharmaceutique**,

Sur le thème : " Développement d'une matrice polymérique pour l'encapsulation des médicaments en vue d'une libération contrôlée".

aura lieu

Lundi 08 mai 2023 à 9h

à la salle de conférences du 1^{er} étage.

Devant le Jury composé de:

n°	Nom et Prénom	Grade	Etablissement	Qualité
1	Mr. SAOUILI Ouacil	MCA	ENP. Malek Benabi Constantine	Président
2	Mr. BOUZID Djallel	Prof	ENP. Malek Benabi Constantine	Rapporteur
3	Mme ELKOLLI-MERBAH Meriem	Prof	Univ. Ferfat Abbas Setif1	Examineur
4	Mme ARRIS Sihem	Prof	Univ. Salah Boubnider Constantine3	Examineur
5	Mme TOUATI Souheila	Dr-MCA	ENP. Malek Benabi Constantine	Examineur
6	Mme BADAOUI Fatima Zohra	Dr-MCA	Univ. Salah Boubnider Constantine3	Examineur
7	Mr. SBARTAI Mohamed Rochedi	Directeur	Saidal Constantine	Invité

Toute personne intéressée est cordialement invitée.

Soutenance de thèse de doctorat de Mme Derbali Abir, le 08/05/2023

THEME: " Développement d'une matrice polymérique pour l'encapsulation des médicaments en vue d'une libération contrôlée".

Spécialité: Génie Pharmaceutique

Filière: Génie des Procédés

Département : Génie procédés

RESUME

Ce travail de thèse s'articule autour du développement d'un vecteur polymérique nanoparticulaire, en vue d'une libération contrôlée. Ce vecteur est destiné à être administré par voie orale. Le système doit être capable d'incorporer une molécule bioactive et la véhiculer jusqu'au niveau des tissus cibles où elle se libère. Le diclofénac de sodium est utilisé comme principe actif modèle à cause de sa faible solubilité dans l'eau. Les nanoparticules ont été développées à base de polymères intelligents, de chitosane et de poly (acide acrylique). La technique adoptée dans notre travail est basée sur la polymérisation radicalaire de l'acide acrylique sur le chitosane, qui constitue le cœur de la matrice. Afin de connaître l'influence de la réticulation sur le pouvoir de gonflement des nanoparticules et sur la cinétique de libération, le TPP, le GA et le MBA ont été utilisés comme agents de réticulation. De plus, Les teneurs en acide acrylique ont été variées, afin de voir l'influence de la composition sur les propriétés physico-chimiques des nanoparticules. Le caractère pH-thermosensible des NPs a été validé par une étude du pouvoir de gonflement de ces dernières dans différents tampons physiologiques à différentes températures. La caractérisation de la taille, de la distribution de taille, du potentiel Zeta et du taux d'encapsulation des nanoparticules ont été effectuées. Les résultats ont montré que les particules obtenues ont une taille nanométrique allant de 80.84 ± 16.6 nm à 2077.6 ± 27.5 nm avec un potentiel zeta négatif allant de -8mV à -31.1mV et des taux d'encapsulation élevés (98.05%). Le suivi de l'évolution de la taille a permis de connaître le comportement de gonflement des nanoparticules en fonction du pH et de la température. L'étude de la cinétique de libération a été réalisée in vitro à $T=37^{\circ}\text{C}$. Six milieux simulés de pH (1.2, 3.6, 4.2, 4.8, 6.8, 7.4) ont été utilisés. Les profils de libération ont montré que la matrice polymérique assure une protection du principe actif dans un pH gastrique de 1.2. Une libération de 68% du principe actif a été observée à pH=3.6 au bout de 8 heures à partir des nanoparticules de CS-g-PAA réticulées en cœur par le TPP. Tandis que 77% et 28.03% du PA encapsulé ont été libérés respectivement à un pH=4.2 et à pH=7.4. Ces taux ont été libérés à partir des nanoparticules réticulées en cœur par le GA. De plus des taux de DS ont été libérés à partir des nanoparticules réticulées par le MBA à pH 3.6, 4.2, et 7.4. Les résultats ont montré que la libération du principe actif est stimulée par le pH du milieu environnant et que la composition de la matrice polymérique influence la cinétique et le taux de relargage du PA. Le type de réticulation impliqué a un effet sur le degré de gonflement des nanoparticules et le taux de libération du PA.

Mots clés : Chitosane, poly (acide acrylique), libération contrôlée, nanoparticules, pH-thermosensible.

Abstract

Nanoparticles based on responsive polymeric systems promise to improve the targeted drug delivery with minimum side effects. Although, extensive research is being focused on developing a typical, intelligent and sensitive polymeric network which carry and release drug with sufficient concentration on damaged tissue, such as nanoparticles should limit drug cytotoxicity in healthy tissues. In this work, the development of pH-thermo-responsive double network, with hydrophilic properties is proposed, nanoparticles by the combination of two intelligent biodegradable polymers are developed, the used method based on the copolymerization of Poly (acrylic acid) and chitosan. The influence of the acrylic acid concentration and the crosslinkers (TPP, GA and MBA) on the characteristics of formulated nanoparticles and the surface properties have been investigated. Particle size, Zeta potential and size distribution analysis revealed that nanoparticles had a size of ($80.84 \pm 16.6\text{nm}$ to $2077.6 \pm 27.5\text{nm}$) with negative zeta potential about (-8mV to -29.7mV) and narrow size distribution. Furthermore, the developed system showed a high encapsulation efficiency about 90%. The swelling behaviors of CS-g-PAA nanoparticles have been studied, Chitosan-g-Poly (acrylic acid) nanoparticles proved pH-thermosensitive characteristics. That makes them an interesting

system for drug release control. The swelling behaviors of nanoparticles were explained according to their structures. Results revealed that swelling behaviors were affected by the crosslinker and acrylic acid concentrations. In vitro drug release rate was carried out under simulated physiological conditions using different buffer solutions with different pH values: 1.2, 3.6, 4.2, 4.8, 6.8 and 7.4 at 37°C. Nanoparticles allow a drug protection in simulated gastric fluid pH=1.2, results proved that CS-g-PAA crosslinked with TPP respond to pH=3.6 and ensure prolonged controlled drug release maximum 68% over 8 hours. Furthermore, 77% and 28.03% of drug have been released at pH 4.2 and 7.4 respectively, from CS-g-PAA crosslinked with glutaraldehyde. Also, drug release was stimulated at pH 3.6, 4.2 and 7.4 from CS-g-PAA nanoparticles crosslinked with MBA. The results revealed that swelling behaviors and release drug rase can be affected by crosslinking density and polymers concentration in the matrix network. Also, the pH-thermo sensitivity of the polymeric system can be modulated by the hydrophilic chains in the matrix network. The pH-thermo sensitivity of CS-g-PAA nanoparticles make it a smart polymeric system to carry and controlled drug delivery.

Keywords: Chitosane, controlled drug release, poly (acrylic acid), pH-thermo responsive nanoparticles.

ملخص

مخصص هذا الناقل. النشط العنصر تحرير في التحكم بهدف الصغر، متناهية للجسيمات بوليمري ناقل تطوير حول الأطروحة هذه تدور تحريره يتم حيث الأنسجة المستهدفة إلى ونقله بيولوجيًا النشط الجزئيء دمج على قادرًا النظام يكون أن يجب. الفم طريق عن لتقديم باستخدام النانوية الجسيمات تطوير تم. الماء في للذوبان قابليته انخفاض بسبب نموذجي نشط كعنصر الصوديوم ديكلوفيناك يستخدم على الأكرليك لحمض الجذرية البلمرة على في عملنا المعتمدة التقنية تركز. الأكرليكي الحمض المتعدد و الكيتوزان الذكي البوليمرات تم التحرير، سرعة وعلى النانوية للجسيمات الانتفاخ قوة التشابك على تأثير معرفة أجل من. المصفوفة جوهر يشكل والذي الكيتوزان، الصودي. فوسفات البولي وثلاثي ألددهيد اكريلاميد والجيلوثار بيس الميثيلان متشابكة ربط كعوامل استخدام

بالإضافة إلى ذلك، استخدمت كميات مختلفة محتويات حمض الأكرليك، من أجل رؤية تأثير التركيبة على الخواص الفيزيائية والكيميائية للجسيمات النانوية. تم التحقق من صحة الطابع الحساس للحرارة ودرجة الحموضة من خلال دراسة قوتها المنتفخة في مخازن فسيولوجية مختلفة عند درجات حرارة مختلفة.

تم تحديد الحجم وتوزيع الحجم وشحنة ومعدل شحن الجسيمات النانوية بواسطة زيتاسيزر والأشعة فوق البنفسجية. أظهرت النتائج أن الجسيمات التي تم الحصول عليها لها حجم نانومتر يتراوح من 16.6 ± 80.84 نانومتر إلى 2077.6 ± 27.5 نانومتر مع شحنة سالبة تتراوح من 8 mV - إلى 31.1 mV ومعدلات شحن عالية (98.05%). مكن رصد تطور الحجم من معرفة سلوك انتفاخ الجسيمات النانوية وفقًا لدرجة الحموضة ودرجة الحرارة. أجريت دراسة تحرير الجزئيء النشط في المختبر. تم استخدام ستة وسائط مقلدة لدرجة الحموضة (1.2، 3.6، 4.2، 4.8، 6.8، 7.4). أظهرت منحنيات التحرير أن المصفوفة البوليمرية توفر حماية للمكون النشط الرقم الهيدروجيني المعدي (1.2). لوحظ تحرير 68% من المبدأ النشط عند درجة الحموضة 3.6 بعد 8 ساعات من الجسيمات النانوية ل CS-g-PAA المتشابكة في اللب بواسطة TPP. الجزئيء النشط المغلف بينما تم إطلاق 77% و 28.03% من العامل النشط المغلف على التوالي عند درجة الحموضة 4.2 و 7.4. تم تحرير هذه المستويات من الجسيمات النانوية المتشابكة الأساسية بواسطة الجيلوثار ألددهيد. أظهرت النتائج أن تحرير المبدأ النشط يتم تحفيزه بواسطة درجة الحموضة للوسط المحيط وأن تكوين المصفوفة البوليمرية يؤثر على حركية ومعدل تحرير العامل النشط. يؤثر نوع الارتباط المتشابك على درجة انتفاخ الجسيمات النانوية ومعدل تحرير العامل النشط.

الكلمات المفتاحية: الكيتوزان، المتعدد الحمض الأكرليكي، حساس للحموضة والحرارة، جزئيات النانوية، تحرير مراقب.