

ECOLE DOCTORALE DE CHIMIE DE LYON

Projet : Stabilisation d'émulsions de Pickering par association de particules polymériques Stabilization of Pickering emulsions by association of polymeric particles

Laboratoires : Laboratoire d'Automatique, de Génie des Procédés et de Génie Pharmaceutique (LAGEPP, UMR CNRS 5007)

Encadrants : Claire BORDES, Marie-Alexandrine BOLZINGER, Yves CHEVALIER

Coordonnées: CPE Lyon, claire.bordes@univ-lyon1.fr, +33 4 72 43 18 35

Contexte et objectifs généraux de la thèse :

Une émulsion est un mélange de deux liquides non miscibles ou partiellement miscibles. L'une des deux phases est dispersée dans l'autre sous forme de fines gouttelettes par apport d'énergie mécanique. Le système obtenu est classiquement stabilisé par l'ajout d'un ou plusieurs tensioactifs. Les formulations sous forme d'émulsion sont largement utilisées dans l'industrie et particulièrement pour des applications pharmaceutiques ou cosmétiques. Cependant, la présence de tensioactifs dans ces formulations peut provoquer des effets indésirables du fait de leur caractère irritant et de leur comportement hémolytique.

Depuis quelques années, un autre type d'émulsions, formulé **sans tensioactif**, est de plus en plus utilisé : **les émulsions de Pickering**. Ces émulsions de Pickering sont stabilisées par des particules solides. En fonction de la mouillabilité et de la taille des particules utilisées, on peut formuler des émulsions huile/eau ou eau/huile avec des tailles moyennes de gouttes pouvant aller de quelques micromètres à quelques millimètres. **L'absence de tensioactif et la forte résistance à la coalescence** de ces émulsions les rendent particulièrement intéressantes pour des applications pharmaceutiques et cosmétiques [1].

Le LAGEPP est reconnu pour ses activités concernant le développement de ces émulsions et leurs applications, particulièrement pour l'administration cutanée de principes actifs à visée pharmaceutique ou cosmétique [2-5]. De manière générale, les actifs à délivrer sont intégrés à la phase dispersée qui peut être aqueuse ou huileuse selon le type d'émulsion produite. Dans ce projet, on souhaite formuler **des émulsions de Pickering pour des applications topiques capables de libérer de manière spécifique plusieurs actifs**. Nous envisageons donc d'utiliser **deux types de particules polymériques** qui serviront non seulement à stabiliser l'émulsion selon leurs interactions mutuelles mais aussi à encapsuler chacun un actif différent.

L'administration de médicament par voie topique est particulièrement intéressante. Pour des pathologies dermatologiques, le principe actif est appliqué localement sur le site de l'affection ce qui optimise son efficacité dermatologique. De plus, sa diffusion locale limite l'apparition d'effets indésirables dus à une action sur d'autres cibles. La voie topique peut également être utilisée pour une délivrance systémique : elle permet d'éviter le premier passage hépatique de métabolisation de l'actif et donc d'améliorer sa biodisponibilité [6].

Description détaillée du projet :

Pour mener à bien ce projet, il faudra tout d'abord maîtriser **l'organisation aux interfaces des différents types de microparticules polymériques** envisagées pour stabiliser les émulsions. À notre connaissance, peu de travaux dans la littérature ont abordé ces aspects [7]. Dans la continuité de travaux réalisés au LAGEPP [8-9], la démarche consistera à associer des particules ayant des charges de surface et/ou des tailles différentes : nous combinerons donc **des polymères anionique, cationique et/ou neutre**. Ces polymères seront colorés puis formulés de façon à produire des microparticules de taille et de charges de surface contrôlées qui pourront être observées en microscopie confocale de fluorescence. Les effets de ségrégation et d'hétérocoagulation des particules à la surface des gouttelettes d'émulsion seront étudiés plus particulièrement. Pour mener une telle étude dépendante de nombreux paramètres, nous nous aiderons de la méthodologie des plans d'expériences et notamment celle des surfaces de réponse pour formuler, en fonction des conditions opératoires (procédé et formulation), des lots reproductibles de microparticules. Deux types de microparticules seront ensuite associés pour formuler des émulsions de Pickering. L'adsorption aux interfaces des microparticules sera mise en relation avec la stabilité des émulsions. Des essais préliminaires

de faisabilité ont déjà été réalisés au laboratoire (Figure 1). **Une meilleure compréhension de l'organisation des microparticules aux interfaces est fondamentale pour appréhender la stabilité des émulsions de Pickering.**

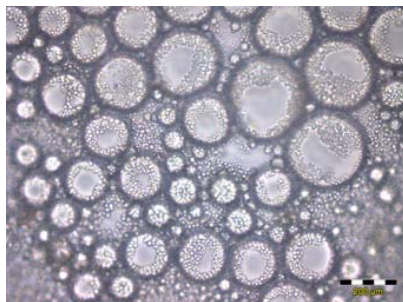


Figure 1 : Image d'une émulsion de Pickering (15% Mygliol) stabilisée par des particules de PCL (issue du rapport de stage de M. Curtil).

Un autre aspect fondamental est **l'étude expérimentale des transferts des principes actifs au sein de l'émulsion**. Dans une seconde étape, nous utiliserons donc deux actifs qui seront encapsulés chacun dans un type de microparticules (les polymères utilisés seront définis selon les résultats obtenus précédemment). Ces microparticules seront associées de façon à formuler une émulsion stable et le transfert des actifs au sein de la formulation sera suivi. Il s'agira d'appréhender les divers transferts de matières du cœur des microparticules vers celui des gouttes d'émulsion ou dans la phase continue et les échanges entre particules de natures différentes. Ces phénomènes de transferts modifieraient la localisation des actifs au sein de l'émulsion et pourraient donc impacter la biodisponibilité de l'actif. L'objectif de cette étape de l'étude est de voir s'il serait **possible d'administrer de manière différenciée plusieurs actifs** qui ont des cibles biologiques différentes.

Enfin, les **émulsions optimales** seront testées pour **une administration cutanée de deux actifs**. Leur pénétration sera déterminée expérimentalement *in vitro* sur de la peau métaboliquement inactive montée en cellule de Franz. Elle sera suivie dans les différentes couches de la peau : l'épiderme dont la couche superficielle est le *stratum corneum*, le derme et l'hypoderme. Il s'agira de valider **la possibilité d'un ciblage spécifique de chacun des actifs**.

L'investigation de l'agencement de différentes microparticules à l'interface eau/huile dans des émulsions de Pickering permettra d'acquérir des connaissances sur les mécanismes de stabilisation de ces émulsions. Cette connaissance est primordiale pour produire des formulations d'intérêt capables de délivrer plusieurs actifs de manière spécifique.

- [1] Chevalier Y., Bolzinger M.A., *Emulsions stabilized with solid nanoparticles: Pickering emulsions*, Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects, 439, 23-34, 2013
- [2] Frelichowska J., Bolzinger M.A., Valour J.P., Mouaziz H., Pelletier J., Chevalier Y., *Pickering w/o emulsions: Drug release and topical delivery*, International Journal of Pharmaceutics, 368 (1-2), 7-15, 2009
- [3] Frelichowska J., Bolzinger M.A., Pelletier J., Valour J.P., Chevalier Y., *Topical delivery of lipophilic drugs from o/w Pickering emulsions*, International Journal of Pharmaceutics, 371 (1-2), 56-63, 2009
- [4] Laredj-Bourezg F., Chevalier Y., Bolzinger M.A., *Skin delivery of hydrophobic drugs using biocompatible and biodegradable carriers: Pickering emulsions and block copolymer nanoparticles. Correlation to drug localization within the skin layers as determined by confocal fluorescence microscopy*, Experimental Dermatology, 21 (9), 2012
- [5] Laredj-Bourezg F., Bolzinger M.A., Pelletier J., Chevalier Y., *Pickering emulsions stabilized by biodegradable block copolymer micelles for controlled topical drug delivery*, International Journal of Pharmaceutics, 531 (1), 134-142, 2017
- [6] Lalloz-Faivre A., Thèse de doctorat, Administration de substances actives dans la peau : rôle de la composition hydrophile de nanoparticules polymériques, Université de Lyon, 2019
- [7] Lopetinsky R.G.J., Masliyah J.H., Xu Z. *Solid-stabilized emulsions: a review*. In: Colloidal particles at liquid interfaces. Ed. Binks B.P., Horozov T.S. Cambridge University Press, 186-224, 2006
- [8] Laredj-Bourezg F., Chevalier Y., Boyron O., Bolzinger M.A., *Emulsions stabilized with organic solid particles*, Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects, 413, 252-259, 2012
- [9] Ridet L., Bolzinger M.A., Gilon-Delepine N., Dugas P.Y., Chevalier Y., *Pickering emulsions stabilized by charged nanoparticles*, Soft Matter, 12, 7564-7576, 2016