

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **27 février 2024**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Monsieur BENYAYA Mathis**

Titre de la thèse : « *Développement d'émulsions de Pickering stabilisées par des particules de charges différentes pour l'administration cutanée de médicaments* »



Résumé

Les émulsions sont une forme très courante dans de multiples industries comme l'industrie pharmaceutique, agroalimentaire ou pétrolière. Elles sont composées d'un mélange de deux liquides immiscibles, souvent l'eau et une huile. Pour éviter la séparation des deux phases, un émulsifiant doit être ajouté. L'émulsifiant doit avoir une bonne affinité avec chacune des phases et s'adsorber à l'interface des deux liquides pour la stabiliser. Les émulsifiants les plus utilisés sont des molécules amphiphiles appelées tensioactifs. Mais leur usage massif pose d'importants problèmes d'un point de vue écologique et de santé publique. De plus, il est très difficile de les isoler et de les éliminer. Il est donc nécessaire de trouver de nouvelles manières de formuler des émulsions sans utiliser de tensioactifs.

Les émulsions stabilisées par des colloïdes plutôt que par des tensioactifs sont connues sous le nom d'émulsions de Pickering. Depuis leur découverte, de nombreux colloïdes différents ont été testés comme émulsifiant depuis les colloïdes minéraux (silice, argile, ...), jusqu'aux biosourcés (amidon, zéine, ...) en passant par les particules polymériques (PLGA, chitosane, ...). Ces études ont débouché sur le dépôt de nombreux brevets ces 10 dernières années. Ces brevets concernent des usages aussi variés que la synthèse chimique, les produits pharmaceutiques ou la production de nouveaux matériaux. En plus de ne pas contenir de tensioactifs, les émulsions de Pickering possèdent de nombreuses propriétés intéressantes comme une meilleure stabilité que les émulsions classiques, ou la possibilité de répondre à certains stimuli. Mais très peu d'émulsions de Pickering sont distribuées comme des produits industriels à grande échelle. Ce contraste entre potentiel et application est en partie dû à la faible connaissance théorique de ces systèmes. Il est aujourd'hui compliqué de contrôler les propriétés de ces émulsions, ce qui freine leur développement.

Dans cette thèse, trois types de microparticules polymériques biocompatibles (anioniques, cationiques et neutres) ont été utilisées comme émulsifiants. L'objectif principal de cette thèse est

de comprendre l'impact de la charge de surface des particules sur les propriétés des émulsions dans le but d'obtenir un système de délivrance d'actifs par voie topique. Des particules fluorescentes de taille 1 μ m ont été formulées à partir de trois copolymères dérivés du poly(méthacrylate de méthyle), un polymère facilement fonctionnalisable. Les comonomères apportent la charge négative, positive ou nulle du copolymère. Une trempe acide ou basique a dû être réalisée pour obtenir des charges de surface par diffusion des monomères depuis le centre de la particule vers la surface. Ce mécanisme a été étudié et modélisé.

Ces particules ont été utilisées pour formuler des émulsions de Pickering soit avec un seul type de particules (MTPs), soit avec un mélange binaire de particules chargées différemment (DCPs). Une émulsion a été obtenue avec succès pour chaque formulation. Ces émulsions ont été analysées selon plusieurs aspects comme la taille et la couverture particulaire des gouttes, la stabilité, ou leur comportement rhéologique. Il a été démontré que les particules étaient bien adsorbées à la surface des gouttelettes d'huile et que la taille ou le taux de couverture des gouttelettes dépendaient grandement de la charge de surface des particules. Cette différence a été expliquée par leur différence de vitesse d'adsorption à l'interface eau/huile. Cette vitesse d'adsorption influence aussi la sphéricité des gouttelettes à cause de la coalescence arrêtée pendant l'émulsification. Il a également été démontré que le taux de couverture et la morphologie des gouttelettes influençaient la stabilité et le comportement rhéologique des émulsions.

Enfin, des émulsions neutres ont été formulées avec soit des particules neutres, soit un mélange de particules anioniques et cationiques (OCPs) et testées en tant que système de délivrance d'actifs par voie topique sur des membranes synthétiques et biologiques. Deux actifs ont été co-encapsulés dans deux phases différentes. Le premier, un agent blanchissant, a été encapsulé dans la phase huileuse. Cet actif étant irritant, un agent calmant a quant à lui été encapsulé en complément dans les particules polymériques. Cette formulation innovante a permis d'augmenter considérablement la quantité d'actif présent dans l'émulsion. Les émulsions ont permis la délivrance des deux actifs dans la peau et les résultats suggèrent que leur libération pourrait être régulée indépendamment en modifiant la fraction volumique d'huile et le taux de couverture des gouttelettes d'émulsion.

Pour conclure, ce travail a mis en lumière l'influence majeure de la charge de surface des particules et du mélange de particules chargées différemment durant le processus d'émulsification pour le développement des émulsions de Pickering. Les connaissances acquises ouvrent la voie vers une meilleure conception des émulsions et donc une plus grande utilisation industrielle. De plus, il a été démontré l'intérêt d'utiliser les émulsions de Pickering pour délivrer des actifs par voie topique, notamment en co-encapsulant deux molécules actives, l'une dans les particules et l'autre dans la phase huile.