

Titre : Formation d'émulsions multiples stables, stimulables et biocompatibles ; application à l'encapsulation et au relargage contrôlé de principes actifs

Mots clés : Émulsion multiple, encapsulation, polymère, PDMS-*b*-PDMAEMA, microfluidique, antioxydant

Résumé : Dans ce travail, nous nous sommes intéressés aux émulsions stabilisées par une famille de copolymères diblocs biocompatibles polydiméthylsiloxane-*b*-poly(méthacrylate de diméthylaminoéthyle) (PDMS-*b*-PDMAEMA). Le bloc PDMAEMA, porteur de fonctions amines, est sensible au pH et à la force ionique. En faisant varier ces deux paramètres, des émulsions directes, inverses et multiples E/H/E ont pu être obtenues en une seule étape d'émulsification, par cisaillement d'une phase aqueuse et d'une phase huile biocompatible (Miglyol[®] 812 ou myristate d'isopropyle). Pour un copolymère présentant des longueurs de blocs hydrophile et hydrophobe similaires, le PDMS₆₀-*b*-PDMAEMA₅₀, des émulsions multiples stables sur plus de deux ans sont obtenues avec les deux huiles, pour des pH proches du pK_A du PDMAEMA et dans une vaste gamme de sel ajouté. Il a en outre été établi sur des cellules intestinales humaines que les émulsions formées à partir de ces copolymères ne présentent pas de cytotoxicité et peuvent être utilisées pour développer des applications pour le vivant.

La diminution du pH de la phase aqueuse conduit à la déstabilisation des émulsions doubles en émulsions directes,

permettant d'obtenir la libération contrôlée des espèces encapsulées dans les gouttelettes d'eau internes. Des essais d'encapsulation ont été réalisés avec une molécule modèle, le saccharose, et un antioxydant naturellement présent dans le thé vert, la catéchine, molécule fragile facilement dégradée. Ces molécules peuvent être libérées à loisir par diminution du pH et déstabilisation de l'émulsion multiple, la formation de liaisons hydrogènes entre les molécules encapsulées et le copolymère limitant cependant le relargage. Il a également été démontré que les émulsions ont un effet protecteur sur la catéchine lors du stockage et permettent de préserver son pouvoir antioxydant.

Enfin, nous avons étudié la formation d'émulsions stabilisées par le PDMS-*b*-PDMAEMA par voie microfluidique. Une méthode originale a été développée pour permettre de former de façon simple des émulsions doubles sur des puces en PDMS. Des émulsions E/H/E ont été obtenues dans des conditions de pH et de force ionique bien précises, et la catéchine a pu également être encapsulée au cœur des gouttelettes internes par cette méthode.

Title : Formation of stable, stimuable and biocompatible multiple emulsions ; application to encapsulation and controlled release of drugs

Keywords : Multiple emulsion, encapsulation, polymer, PDMS-*b*-PDMAEMA, microfluidics, antioxidant

Abstract : In this work, we studied different kinds of emulsions stabilized by biocompatible diblock copolymers polydimethylsiloxane-*b*-poly(dimethylaminoethyle methacrylate) (PDMS-*b*-PDMAEMA). PDMAEMA is sensitive to pH and ionic strength thanks to the amine groups carried by the chain. Varying the latter parameters, we obtained direct, inverse and W/O/W double emulsions in only one emulsification step, by shearing an aqueous phase and a biocompatible oil (Miglyol[®] 812 or isopropyle myristate). For a copolymer having hydrophilic and hydrophobic blocks of similar lengths, PDMS₆₀-*b*-PDMAEMA₅₀, very stable multiple emulsions (more than two years) were obtained, for pH close to pK_A of PDMAEMA and in a large range of salt concentrations. Cytotoxicity measurements were performed on intestinal human cells, proving the possibility of using the emulsions stabilized with these copolymers to develop applications for health care.

pH lowering allows to turn direct emulsions to multiple ones,

leading to the controlled release of encapsulated species in the inner water drops. Encapsulation tests have been carried out with a model molecule, sucrose, and with an antioxidant extracted from green tea, catechin. Both molecules could be released from our emulsions by reducing the pH, despite the formation of hydrogen bonds between the encapsulated compounds and the copolymer which prevented complete deliverance. We demonstrated the ability of our multiple emulsions to protect the fragile catechin molecule during storage and preserve its antioxidant capacity.

Additionally, we achieved the formation of PDMS-*b*-PDMAEMA stabilized emulsions by microfluidics. An innovative method was developed to allow the formation of double emulsions on PDMS microchips in an easy way. W/O/W emulsions were obtained for precise pH and salt concentrations, and catechin could also be successfully encapsulated in the internal water droplets by this method.

