

## Résumé

La rectocolite hémorragique (RCH) fait partie des Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI) et reste à ce jour incurable. Au-delà de l'administration d'anti-inflammatoires, dont la curcumine (CC) en présente les effets, une des voies à explorer est la réparation de la muqueuse intestinale par un apport exogène de phosphatidylcholine (PC) et de lysophosphatidylcholine, déficitaires à plus de 70% chez les patients atteints de RCH. Pour répondre à cette problématique, nous nous sommes intéressés à la conception de systèmes lipidiques pour la voie orale permettant le transport simultané de CC et de PC. Nous avons exploré dans un premier temps la nature des interactions mises en jeu entre les deux principes actifs au sein de deux systèmes membranaires modèles, les bicouches liposomales et les monocouches (ou films de Langmuir). Il en ressort que l'équilibre céto/énolique de la curcumine et donc l'interaction avec la PC soit influencée par la concentration et le confinement. D'autre part, l'ajout d'un céride, le palmitate de cétyle, complexant la curcumine favoriserait, pour certaines compositions, la miscibilité avec la PC tout en rigidifiant le mélange ainsi obtenu.

Sur la base de ces résultats, nous avons réalisé des suspensions de particules solides lipidiques, tout en variant la méthodologie de formulation, diffusion-évaporation de solvant *vs* double émulsion et la nature du stabilisant, émulsifiants *vs* nanoparticules. La suspension obtenue par double émulsion s'avère être la plus efficace en termes d'encapsulation, de protection en milieu gastrique simulé et de libération prolongée des principes actifs dans un milieu intestinal simulé. Enfin, la capacité des nanoparticules solides à stabiliser l'interface solide/liquide des SLN, semblable à l'effet de Pickering, a aussi été démontrée.

L'ensemble de cette étude est une preuve de concept quant au potentiel des suspensions de nanoparticules lipidiques solides pour l'administration orale de curcumine et de phosphatidylcholine exogène.

*Mots-clés : curcumine, phosphatidylcholine, film de Langmuir, vésicule, nanoparticules lipidiques solides, effet de Pickering*

## Abstract

Ulcerative colitis (UC) is an Inflammatory Bowel Disease (IBD) and it is still nowadays incurable. Beyond the administration of anti-inflammatory drugs, including curcumin (CC), one of the pathways to be explored is the repair of the intestinal mucosa by an exogenous supply of phosphatidylcholine (PC) and lysophosphatidylcholine, which are over 70% deficient in patients with RH. To address this issue, we were interested in the design of lipid systems for the oral delivery and allowing the simultaneous carry of CC and PC. We first explored the nature of the interactions involved between the two active ingredients within two model membrane systems, liposomal bilayers and monolayers (or Langmuir films). It turns out that the keto/enol equilibrium of curcumin and therefore the interaction with PC is influenced by both concentration and confinement. On the other hand, the addition of a ceride, cetyl palmitate, complexing curcumin allows, for some compositions, the miscibility with PC while stiffening the as obtained mixture.

Based on these results, we formulated various dispersions of solid lipid particles, by varying the methodology of colloidal engineering, diffusion-solvent evaporation *vs* double emulsion and the nature of the stabilizer, emulsifiers *vs* nanoparticles. The suspension obtained by the double emulsion method appears as the most efficient in terms of encapsulation, protection in simulated gastric medium and sustained release of the active ingredients in a simulated intestinal medium. Finally, the ability of solid nanoparticles to stabilize the solid / liquid interface of SLNs, similar to the Pickering effect, has also been demonstrated.

The entire study is a proof of concept regarding the potential of solid lipid nanoparticle suspensions for the oral administration of curcumin and exogenous phosphatidylcholine.

*Keywords: curcumin, phosphatidylcholine, Langmuir film, vesicles, solid lipid nanoparticles, Pickering Effect*