

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE MOHAMED BOUDIAF - M'SILA

FACULTE DES SCIENCES

DEPARTEMENT DE MICROBIOLOGIE & BIOCHIMIE

N°:



DOMAINE : SCINCES DE LA NATURE ET DE LA VIE

FILIERE : SCIENCE BIOLOGIQUE

OPTION : MICROBIOLOGIE APPLIQUEE

Mémoire présenté pour l'obtention

Du diplôme de Master Académique

Par : AYACHI Nour el yakin

ABDELI Latifa

Intitulé

**L'encapsulation de la curcumine : stratégie
pour améliorer sa biodisponibilité**

Soutenu devant le jury composé de :

Dr. RABAH Noura

Université Mohamed Boudiaf M'sila

Présidente

Dr. BISSET Seghira

Université Mohamed Boudiaf M'sila

Promotrice

Dr. BOUBAKEUR Hafsa

Université Mohamed Boudiaf M'sila

Examinatrice

Année universitaire : 2022 /2023

Remerciements

Nous tenons à remercier en premier lieu ALLAH tout puissant de nous avoir donné la santé, la volonté, la foi et le courage pour réaliser ce travail.

Nous tenons à remercier également toutes les personnes qui nous ont aidés et soutenus en particulier :

*Notre promoteur : **Dr. BISSET Seghira** pour avoir accepté de diriger notre travail par ses conseils, sa disponibilité et ses orientations.*

*Que le président **Dr. RABAH Noura** et examinatrice **DR. BOUBAKEUR Hafsa** les examinateurs trouvent ici l'expression de nos sincères remerciements, pour avoir accepté d'examiner et de juger notre travail.*

Merci à tous nos enseignants pour leurs efforts puissants au cours de toutes ces années et nous leur exprimons toute notre gratitude pour leur aide.

Nos vifs remerciements vont également à toutes les personnes, qui de près ou de loin, ont contribué à la réalisation de ce travail.



Dédicaces

A dieu tout puissant, qui m'a permis d'apprécier cette étape de ma carrière.

Je dédie ce travail à mes chers parents qui m'ont mis dans cette vie et

Ont pris soin de moi jusqu'à ce que je grandisse, ainsi qu'à mon frère NADJIB et mes sœurs :

NOUR EL HOUDA, IMAN et WIAM..

Qui ont eu le plus grand rôle en m'aidant à terminer ce travail.

Je n'oublie pas mon amie et sœur HIND, ainsi que mes collègues dans cette recherche

MESSOUDA et LATIFA

J'espère que ce travail suscitera la satisfaction et l'admiration de notre vertueux professeur

Dr. BISSET Seghira et du comité de discussion

Nour el yakine

Dédicaces

Je remercie ALLAH le clément pour m'avoir aidé durant toute ma vie

Je dédiais ce mémoire à mes chers parents REZKI et NOURA pour leurs soutiens tout au long de études .

Mes dédicaces s'adressent aussi à mes adorables sœurs SAMIA, CHAFIA, SOUHA ,ainsi qu'à tous mes chers amis pour leur soutien et leur amitié HASNA,RANIA, MAISSA, NOUMAIRA, MERIEM et HIBA

. Enfin A toutes les personnes que nous connaissons A ceux qui nous ont aidées et qui nous ont donné l'espoir et la confiance pour relever ce défi, tous ceux qui ont participé de loin ou de près à la réalisation de ce travail

Abdeli latifa

ملخص

الكرّم هو نبات معمر ينتمي الى عائلة الزنجبيليات. والمستخلص المستخدم من جذور هذا النبات معروف بلونه البرتقالي المميز وفوائده العلاجية المتعددة. يحتوي الكرّمين، المركّب النشط الرئيسي في الكرّم، على مجموعة مذهلة من الخصائص الدوائية مثل تأثيراته المضادة للأكسدة والمضادة للالتهابات والمضادة للفطريات والمضادة للفيروسات والعديد من الخصائص الأخرى. ومع ذلك، هناك مشكلة فيما يتعلق بقدرة الكرّمين على الامتصاص بعد دخوله داخل الجسم.

هذا البحث يهدف إلى تحليل الخصائص الفيزيائية والكيميائية للكرّمين التي تدعم خصائصه الدوائية، مع التركيز بشكل خاص على الأساليب المستخدمة لتحسين قابليته للامتصاص. ويتضمن البحث أيضًا دراسة أنواع مختلفة من تغليف الكرّمين، مثل التعاون مع مركب البيبيرين واستخدام الجسيمات النانوية واستخدام سيكلودكسترين. ويجب أيضًا أن يتم التركيز على سلامة استخدام هذه المواد وقدرتها على تحسين قابلية امتصاصها، مما يفتح الأبواب أمام بدائل علاجية ممتازة مستمدة من مصادر طبيعية .

باختصار، يهدف هذا البحث إلى استكشاف بالتفصيل خصائص الكرّمين والآليات التي تدعم تأثيراته الدوائية الملحوظة، ويسلط الضوء على استراتيجيات مبتكرة للتغلب على القيود التي تعيق قابليته للامتصاص.

الكلمات المفتاحية: الكرّمين، التوافر الحيوي، التغليف، تقنيات التغليف

Résumé

Curcuma Longa.L une plante vivace par des rhizomes appartenant à la famille des *Zingiberaceae*. La poudre dérivée des rhizomes de curcuma est largement reconnue pour sa teinte orangée distinctive ainsi que pour ses bénéfices thérapeutiques étendus. La curcumine, le principal composé actif du curcuma, affiche une gamme impressionnante de propriétés pharmacologiques telles que des effets antioxydants, anti-inflammatoires, antifongiques, antiviraux, entre autres. Cependant, malgré ses avantages, la curcumine souffre d'une faible biodisponibilité après son administration corporelle.

L'objectif de ce travail de recherche est d'analyser les propriétés physico-chimiques de la curcumine qui sous-tendent ses propriétés pharmacologiques, en mettant particulièrement l'accent sur les approches visant à améliorer sa biodisponibilité. Le manuscrit embrasse tout d'abord une description détaillée de la plante *Curcuma Longa* L. ainsi que des caractéristiques physico-chimiques inhérentes à la curcumine. Il examine également les méthodes qui ont été développées pour accroître la biodisponibilité de ce composé.

Le volet suivant se focalise sur les processus d'extraction de la curcumine, mettant en lumière les techniques utilisées pour isoler ce composé précieux. L'étude englobe également un examen approfondi de diverses méthodes d'encapsulation de la curcumine, notamment la co-administration avec la pipérine, l'encapsulation au moyen de nanoparticules, de liposomes et de γ -cyclodextrines. Il convient également de souligner l'importance accordée à la sécurité d'utilisation de ces agents, conjuguée à leur capacité à améliorer la biodisponibilité, ouvrant ainsi la voie à d'excellentes alternatives thérapeutiques d'origine naturelle.

En somme, cette recherche cherche à explorer en détail les propriétés de la curcumine et les mécanismes qui sous-tendent ses effets pharmacologiques notables, tout en mettant en évidence les stratégies novatrices pour surmonter ses limitations de biodisponibilité.

Mots clés: curcumine, biodisponibilité, encapsulation, Techniques d'encapsulation

Abstract

The powder derived from curcuma rhizomes is widely recognized for its distinctive orange color and its multifarious therapeutic benefits. Curcumin, the primary active compound in curcuma, exhibits an extensive range of pharmacological properties, such as antioxidant, anti-inflammatory, antifungal, antiviral effects, and more. However, despite its advantages, curcumin suffers from low bioavailability once administered in the body.

The aim of this research is to analyze the physicochemical properties of curcumin that underlie its pharmacological effects, with a particular emphasis on approaches to enhance its bioavailability. The manuscript begins with a detailed description of the *Curcuma Longa* L. plant as well as the physicochemical characteristics intrinsic to curcumin. It also covers methods developed to increase the bioavailability of this compound.

The subsequent section focuses on the curcumin extraction processes, shedding light on techniques used to isolate this valuable compound. The study also encompasses an in-depth review of various curcumin encapsulation methods, including co-administration with piperine, encapsulation using nanoparticles, liposomes, and γ -cyclodextrins. The importance of the safety of these agents, combined with their ability to improve bioavailability, is also emphasized, thereby paving the way for excellent natural therapeutic alternatives.

In summary, this research seeks to delve into the details of curcumin properties and the mechanisms underlying its notable pharmacological effects, while highlighting innovative strategies to overcome its bioavailability limitations.

Key words: curcumin, bioavailability, encapsulation, encapsulation technique

Liste des abréviations

CUR : curcumine

PC : phosphatidylcholine

C_{max} : concentration sanguine maximale

T_{max} : temps de concentration sanguine maximale

AUC : aire sous la courbe de la concentration sanguine en fonction du temps.

β -CD : β -cyclodextrine

Kn M : Malaxage

M.ph : Mélange physique

MO : Micro-onde

OMS : Organisation mondiale de santé

R_f : Rapport frontal

RMN : Résonance magnétique nucléaire

HPLC : Chromatographie liquide haute performance

PA : Principe actif

US: Ultrasons

PEG: Polyéthylène glycol

CDC : Complexe curcumine-cyclodextrine

ROS : espèces réactives de l'oxygène

PK_a : constante d'acidité

STZ : la streptozotocine

GIT : tractus gastro intestinal

HG : les hydrogeles

Liste des figures

Figure 1. Schéma de la plante <i>Curcuma longa</i>	2
Figure 2. La curcumine.	3
Figure 3. Structure chimique de la curcumine.	4
Figure 4. Effets métaboliques du Curcumine.....	5
Figure 5. Structures de la curcumine et de ses métabolites.	7
Figure 6. Présentation schématique de la structure de la capsule	16
Figure 7. Techniques d'encapsulation)	16
Figure 8. Schéma de principe du procédé de micro encapsulation par évaporation de solvant...	20
Figure 9. Représentation schématique de l'extraction d'émulsions par fluide supercritique (SFEE).	21
Figure 10. Refroidissement par pulvérisation (Prilling)	24
Figure 11. Lyophilisation.	25
Figure 12. Structure chimique de la b-cyclodextrine.	28
Figure 13. Structure d'une liposome	29
Figure 15. Représentation schématique de l'auto-assemblage de la β -cyclodextrine/curcumine polymérique	34
Figure 16. Schéma des liposomes	38
Figure 17. Représentation schématique d'une nanoémulsion huile-dans-eau (o/w)	39
Figure 18. Représentation schématique des micelles polymériques (PMs) obtenues par copolymères amphiphiles	42
Figure 19. Représentation schématique des nanoparticules d'hydrogels (HG) .	

Liste des tableaux

Tableau 1. Effet de la curcumine sur les differentes maladies	13
--	----

Sommaire

ملخص	iii
Résumé.....	iv
Abstract.....	v
Liste des abréviations	vi
Liste des figures	vii
Liste des tableaux	viii
Introduction	1
Chapitre I. curcumine	2
I.1. Curcuma longa	2
Curcumine	3
I.1.1. Solubilité	4
I.1.2. PKa et coefficient de partage.....	4
I.1.3. Propriétés biologiques et physiologiques.....	4
I.1.4. Métabolisme de la curcumine.....	5
I.1.5. Propriétés chimiques.....	7
I.1.6. Propriétés pharmacocinétiques de la curcumine	9
I.1.7. Distribution et élimination	9
I.1.8. Mécanismes d'action	10
Chapitre II. Encapsulation.....	15
II.1. Techniques d'encapsulation	16
II.2. Techniques de microencapsulation	18
II.2.1. Procédés physico-chimiques	19
II.2.2. Procédés physiques.....	21
II.2.3. Processus chimique	27
Chapitre III. Encapsulation de la curcumine	31
III.1. Défis liés à l'administration de la curcumine	31

III.2. Nouveaux systèmes d'administration.....	32
III.2.1. Formes de dosage solides	32
III.2.1.2. Polymorphisme	32
III.2.2. Formation de complexes.....	33
III.2.3. Micron (nano) particules	35
III.2.4. Particules polymères submicroniques (nano)	36
III.2.5. Nanoparticules lipidiques solides (SLN).....	37
III.3. Formulations liquides.....	37
III.3.1. liposomes	37
III.3.2. Émulsions microniques (nano)	39
III.3.3. Systèmes d'administration de médicaments auto-émulsifiants (SEDDS).....	40
III.3.4. Micelles	41
Conclusion	44
Références bibliographiques	45

Introduction

Introduction

Les plantes médicinales, utilisées depuis des siècles à travers différentes cultures, ont joué un rôle essentiel dans le domaine de la médecine et de la santé. Ces végétaux, riches en composés bioactifs, offrent une variété de propriétés thérapeutiques qui ont été exploitées pour traiter diverses affections et promouvoir le bien-être(Perrot *et al.*, 1971). le curcuma , une plante aux multiples facettes, occupe une place de choix dans le monde des plantes médicinales. Originaire d'Asie du Sud, il est principalement connu pour son rhizome, une racine à la teinte dorée, qui renferme un composé actif appelé curcumine.

La curcumine, son ingrédient clé, a été étudiée pour ses possibles bienfaits sur la santé. Elle est réputée pour sa capacité à réduire les processus inflammatoires dans le corps, ce qui la rend utile dans la gestion de conditions telles que l'arthrite et d'autres problèmes inflammatoires. De plus, sa puissante action antioxydante pourrait contribuer à la protection des cellules contre les dommages causés par les radicaux libres(S. J. Hewlings et D. S. Kalman, 2017) . Cependant, il est important de noter que la curcumine. elle est insoluble dans l'eau, sensible à la chaleur et la lumière, ce qui complique son utilisation industrielle et sa biodisponibilité. Pour remédier à cela, des compléments alimentaires contenant de la curcumine associée à des agents facilitant son absorption sont souvent utilisés(Jiang *et al.*, 2020).

Les objectifs visés à travers ce travail, nous avons envisagé de traiter le thème «L'encapsulation de la curcumine :stratégie pour améliorer sa biodisponibilité ». L'encapsulation consiste à envelopper la curcumine dans des matériaux spécifiques pour améliorer son transport, son absorption et sa libération dans le corps.

Il existe plusieurs méthodes d'encapsulation de la curcumine, notamment l'utilisation de liposomes, de nanoparticules, de microsphères et d'autres supports. Ces techniques permettent de protéger la curcumine de la dégradation causée par les enzymes digestives et de la transporter plus efficacement jusqu'aux intestins, où elle peut être absorbée. Ce travail est divisé en trois chapitres

- Dans le premier chapitre : la curcumine .

-Le deuxième chapitre est Encapsulation .

-Le troisième chapitre représente une étude bibliographique sur l'encapsulation de la curcumine .

Chapitre I : La Curcumine

chapitre I. Curcumine

I.1. *Curcuma longa*

Curcuma longa L., qui appartient à la famille des *Zingiberaceae*, est une herbe vivace qui mesure jusqu'à 1 m de haut avec une tige courte (Fig1), distribuée dans les régions tropicales et subtropicales de l'Europe. Dans les pays asiatiques, principalement en Inde et en Chine. En Inde, elle est connue sous le nom de "Haldi".

En Malaisie, en Indonésie et en Inde, elle a été bien étudiée en raison de son importance économique. Ses rhizomes sont oblongs, ovales, piriformes, souvent ramifiés et constituent un remède de ménage au Népal (Eigner et Scholz, 1999) Sous forme de poudre, appelée curcuma, il est utilisé depuis longtemps pour son goût et comme épice dans les préparations alimentaires végétarienne et non végétarienne, et il possède également des propriétés digestives (Govindarajan et Stahl, 1980)



Figure 1.Schéma de la plante *Curcuma longa* (Loap, 2008).

La médecine traditionnelle indienne actuelle revendique l'utilisation de sa poudre contre les troubles biliaires, l'anémie et la maladie d'Alzheimer, la toux, les plaies diabétiques, les troubles hépatiques, les rhumatismes et la sinusite (Ammon *et al.*, 1992). Le principe colorant du curcuma a été isolé au 19^{ème} siècle et a été nommé curcumine a été extraite des rhizomes de *C. longa* L., de couleur jaune et est le composant majeur de cette plante, responsable des effets anti-inflammatoires. Dans l'ancienne médecine hindoue, la curcumine est largement utilisée pour le traitement des entorses et des gonflements causés par des blessures (Ammon et Wahl, 1991)

I.2. Curcumine

La curcumine (1,7-bis(4-hydroxy-3-méthoxyphényl)-1,6-heptadiène-3,5-dione), également appelée diféruloylméthane, est le principal polyphénol naturel présent dans le rhizome de *Curcuma longa* (curcuma)(Fig2) et dans d'autres *Curcuma* spp (Sharma *et al.*, 2005).

Il a été démontré que la curcumine, un polyphénol, cible de multiples molécules de signalisation tout en démontrant une activité au niveau cellulaire, ce qui a contribué à étayer ses multiples bienfaits pour la santé exemple (figure3) .



Figure 2.La curcumine (Hewlings et Kalman, 2017).

La curcumine est reconnue et utilisée dans le monde entier sous différentes formes pour ses multiples bienfaits potentiels pour la santé. Par exemple, en Inde, le curcuma qui contient de la curcumine est utilisé dans les currys ; au Japon, il est servi dans le thé ; en Thaïlande, il est utilisé dans les cosmétiques ; en Chine, il est utilisé comme colorant ; en Corée, il est servi dans les boissons ; en Malaisie, il est utilisé comme antiseptique ; au Pakistan, il est utilisé comme agent anti-inflammatoire ; et aux États-Unis, il est utilisé dans la sauce moutarde, le fromage, le beurre et les chips, comme conservateur et agent colorant, en plus des gélules et des poudres. La curcumine est disponible sous plusieurs formes : gélules, comprimés, pommades, boissons énergisantes, savons et produits cosmétiques.

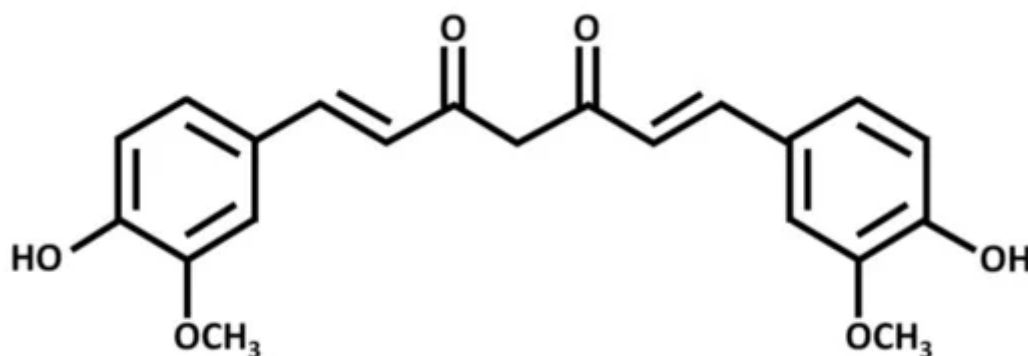


Figure 3. Structure chimique de la curcumine (Kurita et Makino, 2013).

I.2.1. Solubilité

La curcumine est pratiquement insoluble dans l'eau à pH acide et neutre, mais elle est soluble dans les solvants organiques polaires et non polaires, ainsi que dans les alcalis ou dans les solvants extrêmement acides tels que l'acide acétique glacial (Bong, 2000).

I.2.2. PKa et coefficient de partage

La curcumine aurait trois valeurs pKa différentes. Les première et deuxième valeur proviennent des deux groupes phénoliques OH, et la troisième valeur provient du proton énoïque. Dans quelques publications, seules deux valeurs de pKa sont rapportées, mais ces valeurs se situent dans la fourchette des trois valeurs pKa (Tønnesen et Karlsen, 1985).

Le coefficient de partage octanol-eau de la curcumine est de 3,29 (Lestari et Indrayanto, 2014).

I.2.3. Propriétés biologiques et physiologiques

la curcumine a fait l'objet d'un examen approfondi dans le contexte des maladies neurodégénératives et inflammatoires, telles que la maladie d'Alzheimer et la démence. La curcumine présente des activités antioxydantes notables grâce à la chélation du fer, à l'inhibition de la peroxydation des lipides et au piégeage des espèces réactives de l'oxygène (ROS) (Ak et Gülçin, 2008)(Fig 4). Ce composé possède également des propriétés anti-inflammatoires dans les inflammations aiguës et chroniques (Srimal et Dhawan, 1973). Au-delà de ces fonctions, la curcumine est largement étudiée en tant qu'agent anticancéreux. La curcumine administrée par voie orale, seule ou en association avec des chimiothérapies conventionnelles, a fait l'objet d'essais cliniques chez des patients atteints de cancer du pancréas, du sein et de la prostate (Dhillon *et al.*, 2008). La curcumine a également des effets oncologiques sur les xénogreffes de glioblastome

murin et sur les cellules cancéreuses colorectales en association avec le 5-fluorouracile, un agent chimiothérapeutique (Shakibaei *et al.*, 2015).

Bien que la curcumine ait de nombreux effets positifs sur la santé, elle est parfois critiquée pour sa faible biodisponibilité, qui résulte de sa faible absorption et de son métabolisme rapide par l'organisme. Cependant, sa biodisponibilité peut être améliorée en la combinant avec des adjuvants. En effet, la pipérine, un composant du poivre noir, convient à cet effet (Hewlings et al., Kalman, 2017). Bien que les propriétés anticancéreuses de la curcumine soient fréquemment rapportées, ses mécanismes de transport membranaire restent pour la plupart non caractérisés. Des simulations de dynamique moléculaire et des expériences de résonance magnétique nucléaire à l'état solide indiquent que la curcumine peut s'insérer dans les membranes plasmiques (Barry *et al.*, 2009).

Malgré ces lacunes, la curcumine est un composant majeur de nombreuses épices et de nombreux aliments, et elle est bien tolérée à des concentrations relativement élevées dans le cadre d'un régime alimentaire quotidien sans effets secondaires. Elle présente donc un fort potentiel en tant qu'agent chimiopréventif ou thérapeutique putatif (Vareed *et al.*, 2008).

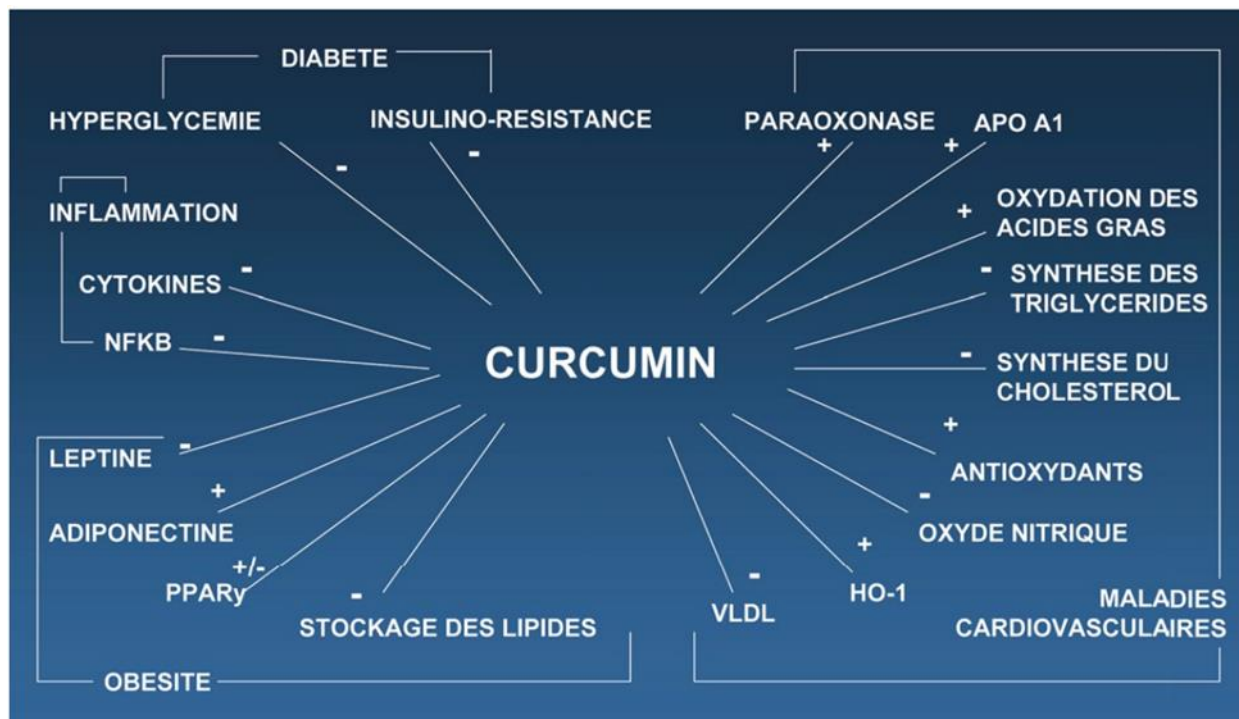


Figure 4. Effets métaboliques du Curcumine (Alappat et Awad, 2010).

I.2.4. Métabolisme de la curcumine

De nombreuses études ont évalué que la curcumine subit un métabolisme dans différents composants après administration orale chez les animaux. En raison de son métabolisme, la

curcumine s'est révélée peu biodisponible après administration orale chez l'animal (Ireson *et al.*, 2001), ce qui peut être lié à son absorption inadéquate. La biodisponibilité de la curcumine peut également être faible chez l'homme, comme l'indique une étude pilote portant sur un extrait standardisé de curcuma chez des patients atteints de cancer colorectal (Sharma *et al.*, 2001). Après administration orale, la curcumine subit une O-conjugaison métabolique en glucuronide de curcumine et en sulfate de curcumine, ainsi qu'une bioréduction en tétrahydrocurcumine, hexahydrocurcumine, octahydrocurcumine et hexahydrocurcuminol chez les rats et les souris *in vivo* (Pan *et al.*, 1999) et dans les suspensions d'hépatocytes humains et de rats (Ireson *et al.*, 2001). La curcumine réduite subit également une glucuronidation en curcumine glucuronide, dihydrocurcumine-glucuronide, tétrahydrocurcumine-glucuronide et curcumine sulfate (Pan *et al.*, 1999). Holder *et al* ont rapporté que les principaux métabolites biliaires de la curcumine sont les glucuronides de la tétrahydrocurcumine et de l'hexahydrocurcumine chez les rats. Un métabolite biliaire mineur est l'acide dihydroférulique avec des traces d'acide férulique(fig 5).

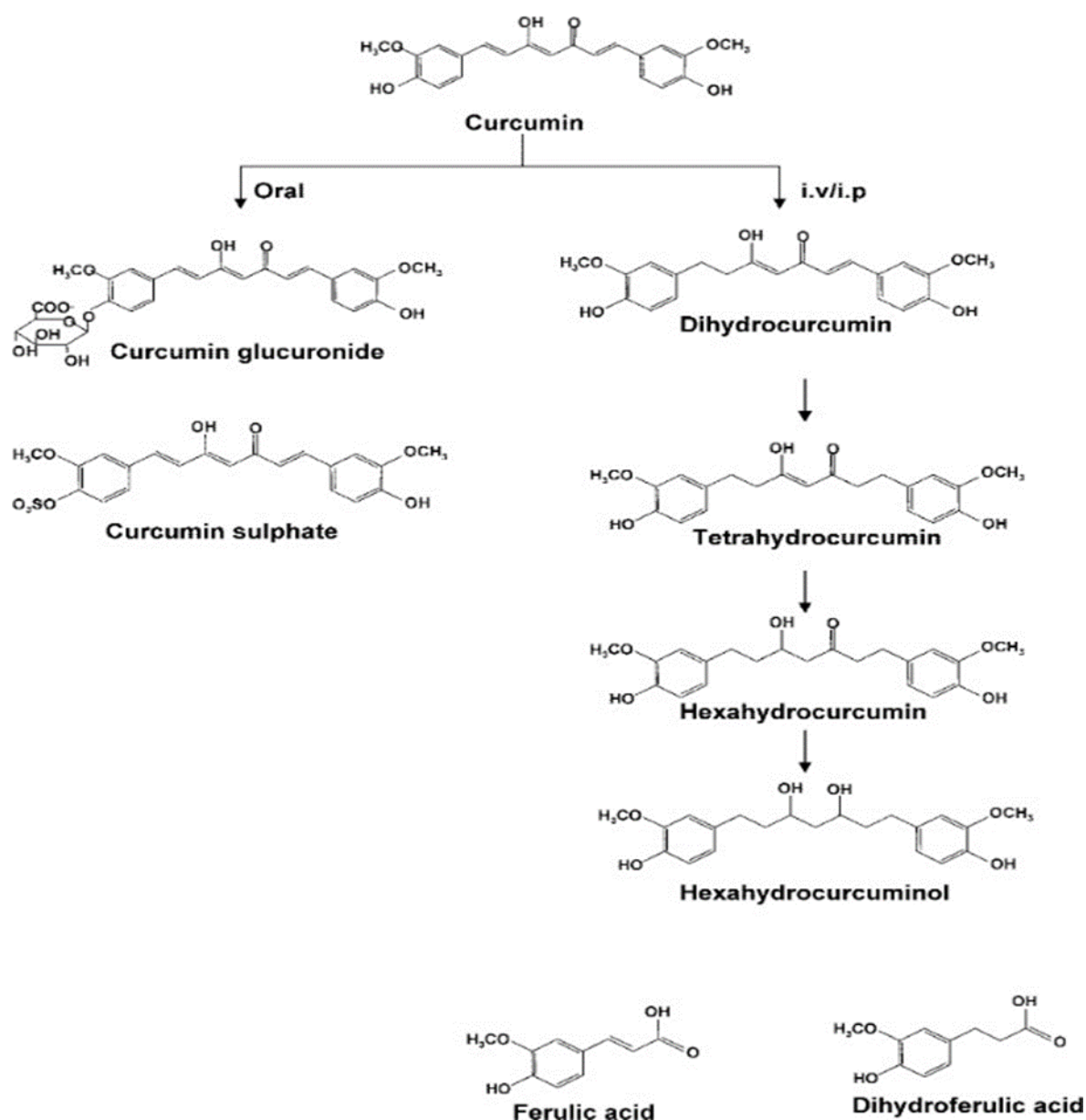


Figure 5. Structures de la curcumine et de ses métabolites (Prasad *et al.*, 2014).

I.2.5. Propriétés chimiques

La curcumine est un β -dicétone bis- α,β -insaturé. En tant que telle, la curcumine existe en équilibre avec son tautomère énol. En tant que telle, La forme bis-céto prédomine dans les solutions aqueuses acides et neutres et dans la membrane cellulaire (Wang *et al.*, 1997). À un pH 3-7, la curcumine agit comme un donneur d'atomes d'Hextraordinairement puissant (Jovanovic *et al.*, 1999). Cela s'explique par le fait que, dans la forme céto de la curcumine, la liaison heptadiénone entre les deux anneaux méthoxyphénol contient unatome de carbone hautement activé et les

fortement activé, et les liaisons carbone C-H sur ce carbone sont très faibles en raison de la délocalisation de l'électron non apparié sur les oxygènes adjacents. En revanche, au-dessus du pH8, la forme énolate de la chaîne heptadiénone prédomine et la curcumine agit principalement en tant que donneur d'électrons, mécanisme plus typique de l'activité de piégeage des antioxydants phénoliques (Jovanovic *et al.*, 1999).

La curcumine est relativement insoluble dans l'eau, mais se dissout dans l'acétone, le diméthylsulfoxyde et l'éthanol.

La curcumine est instable à un pH basique et se dégrade en 30 minutes en trans-6-(40-hydroxy-30-méthoxyphényl)-2,4-dioxo-5-hexanal, acide férulique, feruloylméthane et vanilline (Lin *et al.*, 2000). La présence de sérum de veau fœtal ou de sang humain, ou l'ajout d'antioxydants, sont des facteurs de risque pour la santé ou de sang humain, ou l'ajout d'antioxydants tels que l'acide ascorbique, la N-acétylcystéine et la vanilline (Lin *et al.*, 2000), N-acétylcystéine ou le glutathion, bloque complètement cette dégradation est complètement bloquée dans les milieux de culture ou dans le tampon phosphate à un pH supérieur à 7 (Wang *et al.*, 1997). Dans des conditions acides, la dégradation de la curcumine est beaucoup plus lente, avec moins de 20 % de la curcumine totale décomposée en 1 heure. de la curcumine totale est décomposée en 1 heure (Wang *et al.*, 1997).

D'autres chercheurs ont également constaté que la curcumine est plus stable dans un milieu de culture cellulaire contenant 10 % de sérum de veau fœtal ou dans du sang humain, avec moins de 20 % de décomposition en 1 h contre 90 % en 30 minutes dans un milieu sans sérum (Wang *et al.*, 1997). La cinétique complexe de la dégradation de la curcumine en fonction du pH de la curcumine en solution aqueuse a été rapportée pour la première fois par Tonnesen et Karlsen (Tønnesen et Karlsen, 1985). Ces chercheurs ont ensuite étudié la stabilité photochimique de la curcumine, offrant ainsi les premières suggestions de son potentiel antimicrobien.

les premières suggestions de son activité antimicrobienne potentielle par photosensibilisation (Tønnesen *et al.*, 1986). En raison de la sensibilité à la lumière, les échantillons contenant de la curcumine doivent être protégés de la lumière. Au-dessus d'un pH de 7, la teinte de la curcumine est moins jaune et plus rouge. La curcumine a un poids moléculaire de 368,37 et un point de fusion de 183°C. La curcumine de qualité commerciale contient les curcuminoïdes desméthoxycurcumine (MW 338 ; généralement 10-20 %) et de la bisdesméthoxycurcumine (MW 308 ; généralement moins de 5 % ; pour les structures .

L'examen spectrophotométrique ultraviolet-visible révèle que l'absorption maximale de la curcumine se produit à 420 nm. Des études sur des modèles précliniques de cancérogenèse ont démontré que la curcumine de qualité commerciale a les mêmes effets inhibiteurs que la curcumine

pure (Huang *et al.*, 1995). On ne sait pas si les huiles essentielles dérivées de *Curcuma* spp. ont une activité intrinsèque semblable à celle de la curcumine (Mau *et al.*, 2003).

I.2.6. Propriétés pharmacocinétiques de la curcumine

Les données disponibles indiquent que seules des quantités infimes de curcumine libre atteignent le sang périphérique après une administration orale chez l'animal et chez l'homme. Cette faible biodisponibilité est le résultat d'une faible absorption orale, d'un métabolisme rapide et d'une élimination rapide.

Dans cette section, les concentrations de curcumine (ou curcuminoïdes) dans le plasma ou les échantillons biologiques sont présentées. Pour évaluer les valeurs, il faut d'apprécier les différences entre les méthodes d'analyse.

La méthode analytique la plus fréquemment utilisée est la quantification de la curcumine libre (ou des curcuminoïdes) par chromatographie liquide à haute performance (CLHP), après son extraction des échantillons biologiques dans une phase organique. Dans ce cas, les métabolites hydrophiles de la curcumine, tels que glucuronide de curcumine ou le sulfate de curcumine sont exclus de l'analyse. Cependant, dans plusieurs articles, la curcumine a été dosée après hydrolyse de ces métabolites dans des échantillons biologiques à l'aide d'enzymes telles que la glucuronidase ou la sulfatase. Les valeurs obtenues sont censées représenter la somme de la curcumine libre et de ses métabolites, bien qu'une quantité négligeable de curcumine libre soit généralement confirmée. Dans ce dernier cas, la curcumine et ses métabolites ont été quantifiés simultanément (Jiang *et al.*, 2020).

I.2.7. Distribution et élimination

Chez les rats, comme mentionné ci-dessus, la majeure partie de la curcumine n'est pas absorbée par le tractus intestinal. Elle descend le long du tractus et peut être récupérée dans les fèces.

Le transfert vers le sang périphérique ou le foie est négligeable (Holder *et al.*, 1978). Chez les patients atteints de cancer colorectal, la distribution de la curcumine dans le foie et la veine porte a été étudiée. Quotidiennement, la curcumine est présente dans le foie et dans la veine porte. Des doses de 0,45, 1,8 et 3,6 g de curcumine (C3-complex™) ont été administrées à 12 patients atteints de métastases hépatiques pendant une semaine avant la chirurgie hépatique, qui a été réalisée 6 h après la dernière dose. Aucune curcumine ni aucun métabolite réducteur n'a été détecté dans le tissu hépatique à la dose la plus élevée. Dans le sang portal, 3 nM de curcumine ont été détectés ; les niveaux des conjugués curcumine glucuronide et de la curcumine sulfate étaient proches de la limite de détection (3 nM) (Kurita et Makino, 2013).

La pénétration du tissu colorectal a également été étudiée chez des patients atteints d'un cancer colorectal. Après avoir reçu jusqu'à 4 g de curcumine pendant plusieurs jours, la concentration de curcumine dans le tissu colorectal n'était que de 20 nmol/g (370 ng/g) (Kurita et Makino, 2013).

I.2.8. Mécanismes d'action

I.2.8.1. Antioxydant

Les propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires sont les deux principaux mécanismes qui expliquent la majorité des effets de la curcumine sur les différentes affections examinées (Lin *et al.*, 2007). Il a été démontré que la curcumine améliore les marqueurs systémiques du stress oxydatif (Sahebkar *et al.*, 2015). Il existe des preuves qu'elle peut augmenter les activités sériques des antioxydants tels que la superoxyde dismutase (SOD) (Banach *et al.*, 2014). Une revue systématique et une méta-analyse récentes des données de contrôle randomisées relatives à l'efficacité de la supplémentation en curcuminoïdes purifiés sur les paramètres du stress oxydatif ont révélé un effet significatif de la supplémentation en curcuminoïdes sur tous les paramètres étudiés du stress oxydatif, y compris les activités plasmatiques de la SOD et de la catalase, ainsi que les concentrations sériques de glutathion peroxydase (GSH) et de peroxydes lipidiques (Sahebkar *et al.*, 2015). Il convient de souligner que toutes les études incluses dans la méta-analyse ont utilisé une forme de formulation pour surmonter les problèmes de biodisponibilité, et que quatre des six études ont utilisé la pipérine. L'effet de la curcumine sur les radicaux libres s'exerce par le biais de plusieurs mécanismes différents. Elle peut piéger différentes formes de radicaux libres, telles que les espèces réactives de l'oxygène et de l'azote (ROS et RNS, respectivement) (Menon et Sudheer, 2007) ; elle peut moduler l'activité des enzymes GSH, catalase et SOD actives dans la neutralisation des radicaux libres (Lin *et al.*, 2007); elle peut également inhiber les enzymes génératrices de ROS, telles que la lipoxigénase/cyclooxygénase et la xanthine hydrogénase/oxydase (Lin *et al.*, 2007). En outre, la curcumine est un composé lipophile, ce qui en fait un piègeur efficace de radicaux peroxydes. Par conséquent, comme la vitamine E, la curcumine est également considérée comme un antioxydant qui brise les chaînes (Priyadarsini *et al.*, 2003).

I.2.8.2. Anti-inflammatoire

Le stress oxydatif a été impliqué dans de nombreuses maladies chroniques et ses processus pathologiques sont étroitement liés à ceux de l'inflammation, dans la mesure où l'un peut être facilement induit par l'autre. En fait, on sait que les cellules inflammatoires libèrent un certain nombre d'espèces réactives sur le site de l'inflammation, entraînant un stress oxydatif, ce qui démontre la relation entre le stress oxydatif et l'inflammation (Biswas, 2016). En outre, un certain nombre d'espèces réactives de l'oxygène et de l'azote peuvent déclencher une cascade de

signalisation intracellulaire qui renforce l'expression des gènes pro-inflammatoires. L'inflammation a été identifiée dans le développement de nombreuses maladies et affections chroniques (Biswas, 2016). Ces maladies comprennent la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la sclérose en plaques, l'épilepsie, les lésions cérébrales, les maladies cardiovasculaires, le syndrome métabolique, le cancer, l'allergie, l'asthme, la bronchite, la colite, l'arthrite, l'ischémie rénale, le psoriasis, le diabète, l'obésité, la dépression, la fatigue et le syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) (Biswas, 2016). Le facteur de nécrose tumorale α (TNF- α) est un médiateur majeur de l'inflammation dans la plupart des maladies, et cet effet est régulé par l'activation d'un facteur de transcription, le facteur nucléaire (NF)- κ B. Alors que le TNF- α est considéré comme le plus puissant activateur du NF- κ B, l'expression du TNF- α est également régulée par le NF- κ B. Outre le TNF- α , le NF- κ B est également activé par la plupart des cytokines inflammatoires, les bactéries gram-négatives, divers virus pathogènes, les polluants environnementaux, le stress chimique, physique, mécanique et psychologique, l'hyperglycémie, les acides gras, les rayons ultraviolets, la fumée de cigarette et d'autres facteurs pathogènes. Par conséquent, les agents qui régulent à la baisse le NF- κ B et les produits génétiques régulés par le NF- κ B ont une efficacité potentielle contre plusieurs de ces maladies. Il a été démontré que la curcumine bloque l'activation de NF- κ B augmentée par plusieurs stimuli inflammatoires différents (Biswas, 2016). Il a également été démontré que la curcumine supprime l'inflammation par de nombreux mécanismes différents qui dépassent le cadre de cette étude, ce qui confirme son mécanisme d'action en tant qu'agent anti-inflammatoire potentiel (Biswas, 2016).

I.2.8.3. Effets anticancéreux de la curcumine

Des études récentes ont montré que la curcumine a un effet chimiopréventif dépendant de la dose dans plusieurs systèmes de tumeurs chez l'animal, y compris la carcinogenèse du côlon, du duodénum, de l'estomac, de l'œsophage et de la cavité buccale. Il a été démontré qu'elle réduit tumeurs induites par le benz(a) pyrène et le 7, 12 diméthyl benz(a)anthracène (Singh *et al.*, 1998) la promotion des tumeurs induite par les esters de phorbol (Huang *et al.*, 1988) sur la peau de souris, sur la tumorigénèse induite par des cancérigènes dans l'estomac antérieur et sur les tumeurs duodénales induites par la N-éthyl-N'-nitro-Nnitrosoguanidine (Huang *et al.*, 1994). La faible incidence du cancer de l'intestin chez les Indiens a été attribuée à l'utilisation du curcuma dans la cuisine indienne (Mohandas et Desai, 1999). Les activités antioxydantes de ces dérivés se sont révélées différentes dans des conditions différentes (Sreejayan & Rao, 1994). La comparaison de l'effet des curcuminoïdes sur la prolifération des cellules MCF-7 a révélé des variations significatives de leur effet sur la croissance cellulaire (Simon *et al.*, 1998). Deux analogues de la curcumine, l'énone aromatique et la diénone aromatique ont d'excellentes propriétés anti-

angiogéniques (Robinson *et al.*, 2003). De même, les curcuminoïdes, la curcumine, I, II et III, isolés à partir de *C. longa* ont été comparés pour leurs activités cytotoxiques, réductrices de tumeurs et antioxydantes. Les données ont montré que la curcumine III est un agent cytotoxique plus efficace et a été capable d'inhiber de manière significative la tumeur d'ascite d'Ehrlich dans le cadre d'un essai clinique (Ruby *et al.*, 1995).

I.2.8.4. Curcumine et diabète

La curcumine a démontré des effets anti-hyperglycémiques et hypocholestérolémiques dans le diabète de type 2 (Pari et Murugan, 2007) ainsi qu'un effet protecteur contre les lésions du pancréas (principalement sur les cellules qui sécrètent l'insuline) grâce à ses effets antioxydants et anti-inflammatoires dans un modèle de pancréas de lésions pancréatiques induites par la STZ (Nishiyama *et al.*, 2005). Certaines études ont révélé que la curcumine atténue non seulement les complications directement

causées par le diabète, mais améliore également les complications indirectes causées par cette maladie. Par exemple, la neuropathie diabétique, un problème microvasculaire qui se produit principalement en raison des dommages oxydatifs et de l'inflammation, a été améliorée après l'administration de curcumine (Sharma *et al.*, 2007). La rétinopathie diabétique (Sharma *et al.*, 2007) et la cardiomyopathie (Farhangkhoei *et al.*, 2006). Des complications courantes du diabète de longue durée, ont également été améliorées par la consommation de curcumine.

Des chercheurs ont montré que l'administration de curcumine offrait une protection significative contre la nécrose hépatique induite par le paracétamol (Yousef *et al.*, 2010). Une autre étude a également montré l'effet hépatoprotecteur de la curcumine contre les lésions hépatiques induites par l'arsenic (Yousef *et al.*, 2008).

le potentiel antioxydant de la curcumine dans l'hépatotoxicité due à la charge en fer et le stress oxydatif dans le foie de rat sans altérer l'absorption du fer (Messner *et al.*, 2009).

Ces articles suggèrent fortement la responsabilité de l'activité antioxydante de la curcumine

Dans une étude expérimentale, la curcumine s'est révélée être un puissant inducteur de la paraoxonase-1 in vitro, mais pas in vivo, ce qui pourrait être dû à sa faible biodisponibilité et absorption chez les souris nourries à la curcumine. Biodisponibilité et d'absorption chez les souris nourries à la curcumine (Schrader *et al.*, 2011). La curcumine inhibe la progression du cycle cellulaire au cours de la régénération normale du foie chez les rats, principalement au niveau du point de transition G2/M du cycle cellulaire.

I.2.8.5. La curcumine et la peau

cicatrisation des plaies (Maheshwari *et al.*, 2006), et le psoriasis (Kurd *et al.*, 2008), sont des exemples de maladies pour lesquelles des effets thérapeutiques ont été démontrés de la curcumine. Dans le cas du psoriasis, le taux de réponse a été faible, peut-être en raison d'un effet placebo ou de l'histoire naturelle du psoriasis

Par conséquent, de vastes études contrôlées par placebo sont encore nécessaires avant d'introduire la curcumine dans le traitement du psoriasis.

Parmi les principaux mécanismes impliqués dans l'activité de cicatrisation des plaies de différents agents, on peut citer les suivants antioxydants et anti-inflammatoires, ainsi que l'induction de la synthèse de synthèse du collagène et de la vascularisation (Ashkani-Esfahani *et al.*, 2012).

La curcumine s'est également avérée avoir des effets curatifs sur les plaies cutanées causées par l'irradiation fractionnée (Jagetia et Rajanikant, 2012) et le laser au dioxyde de carbone (Pía *et al.*, 2011).

Tableau 1. Effet de la curcumine sur les différentes maladies (Noorafshan et Ashkani-Esfahani, 2013).

Système nerveux	- Maladie d'Alzheimer - Maladie de Parkinson - Tumeur cérébrale - Sclérose en plaques - Maladies neurodégénératives - Maladies neuroinflammatoires - Lésions cérébrales traumatiques - Ischémie - Dépression - Encéphalopathie (hépatique et/ou urémique)
Système respiratoire respiratoire	- Cancer du poumon - Maladies pulmonaires inflammatoires - Pneumonie (effet antibactérien)
Système cardiovasculaire système	- Cardiomyopathie (ex. cardiomyopathie diabétique) - Lésions cardiaques oxydatives - Hypertrophie cardiaque - Infarctus du myocarde
Système urinaire	- Fibrose tubulaire rénale - Maladies rénales inflammatoires - Lésions rénales oxydatives - Lésions rénales ischémiques - Cancers du système urinaire (rein, prostate, vessie)
Système de reproduction système	- Lésions oxydatives induites par des toxines (ex. Métronidazole, Aflatoxine, etc.) - Tumeurs de l'appareil reproducteur

	- Dysménorrhée
l'appareil Digestif et hépato-biliaire	- Tumeurs - Ulcères gastro-intestinaux - Maladie inflammatoire de l'intestin (Crohn, colite ulcéreuse) - Pancréatite - Hépatite - Cirrhose - Jaunisse - Lésions hépatiques (ex. induites par des médicaments) - Lésions oxydatives
Système musculosquelettique et de la peau de la peau	- Maladies inflammatoires (ex. arthrose) - Stress oxydatif - Lésions ischémiques - Résistance à l'insuline - Tumeurs (ex. ostéosarcome) - Ostéoporose - Plaies cutanées - Psoriasis - Lésions cutanées oxydatives
Système endocrinien endocrinien	- Diabète - Hypothyroïdie - Tumeurs endocriniennes

Chapitre II : Encapsulation

chapitre II. Encapsulation

II.1. Définition de l'encapsulation

L'encapsulation est une technique dans laquelle les gouttelettes de liquide peuvent être emballées avec des particules solides par un système continu. Les enveloppes peuvent être appelées parois, les enveloppes sont conçues pour protéger le matériau des facteurs susceptibles de le détériorer. La conception de la paroi permet de contrôler la libération du noyau du matériau d'encapsulation dans les conditions requises.

En règle générale, l'encapsulation est définie comme l'enrobage de l'ingrédient actif (solide, liquide ou gaz) par un revêtement ou un film continu défini (fig.6).

Théoriquement, les diamètres typiques des microcapsules se situent entre 0,01 et 1 000 μm et l'épaisseur du mur est de 1,5 μm et l'épaisseur de la paroi est de l'ordre de 0,5-150 μm (Cheng *et al.*, 2009).

Les principales raisons de l'utilisation de l'encapsulation sont les suivantes :

- Sécuriser le produit contre les conditions environnantes (température, humidité...) conditions environnantes (température, humidité, etc.).
- Protéger l'ingrédient actif contre la détérioration et limiter l'évaporation (pertes) des matières volatiles.
- Préserver l'environnement des dangers et des risques liés au produit toxique de manière plus sûre lors de sa manipulation.
- Manipulation à sec par conversion de liquides et de solides collants en poudres fluides.
- Masquage des propriétés indésirables des composants comme le goût et l'odeur.

Les applications de l'encapsulation dans l'industrie alimentaire ont leur importance. Les matières sensibles telles que les huiles essentielles et les oléorésines sont protégées des réactions chimiques, de l'oxydation et de l'évaporation par l'encapsulation sous forme sèche. L'encapsulation de composés aromatiques préserve le profil organoleptique du produit jusqu'à son utilisation, ce qui peut garantir la haute qualité et la valeur commerciale du produit.

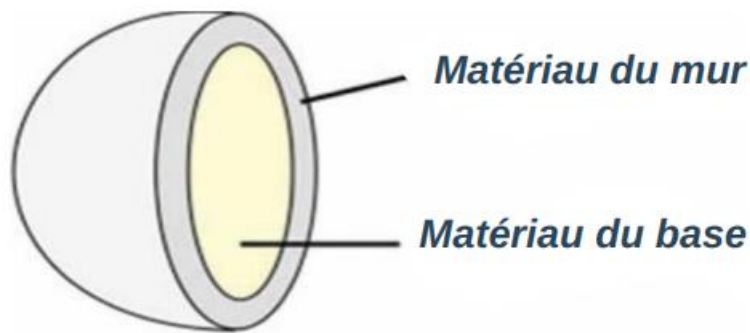


Figure 6.Présentation schématique de la structure de la capsule (Cheng *et al.*, 2009)

II.1. Techniques d'encapsulation

Une distinction fondamentale peut être faite deux catégories : l'encapsulation réelle, dans laquelle un noyau d'arôme liquide est entouré d'une enveloppe comme une capsule de gélatine, mais en raison de son coût relativement élevé, elle n'est possible que dans un nombre relativement limité de pays(fig.7).

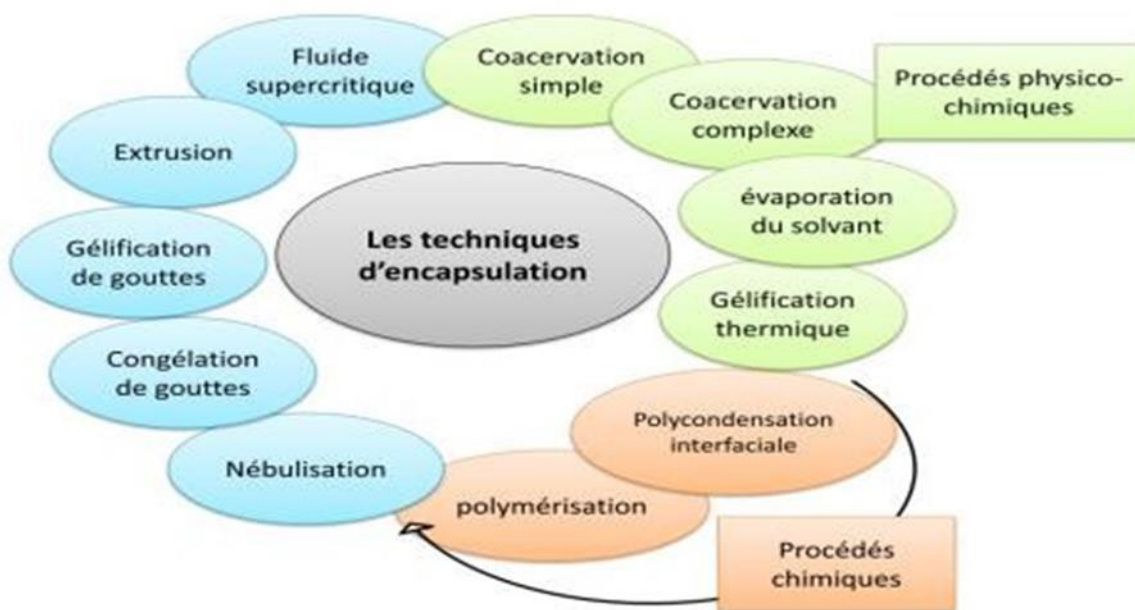


Figure 7.Techniques d'encapsulation) Reddy *et al.*, 2022(

Cependant, comme elle est assez coûteuse, elle n'est possible que dans un nombre relativement limité d'applications. D'autre part, il existe également des méthodes dans lesquelles de nombreuses gouttelettes d'arôme dans une matrice constituée d'une grande variété de supports. Les arômes encapsulés possèdent une plus grande stabilité et sont mieux protégés contre des influences externes telles que l'oxydation. En outre, ils fournissent également une version sèche de ce que l'on appelle le "goût".

En outre, ils fournissent également une version sèche de ce qui est habituellement liquide, ce qui signifie qu'ils peuvent être utilisés dans le cadre de la production d'un produit.

des arômes habituellement liquides, ce qui signifie qu'ils peuvent facilement être incorporés dans des produits secs. De plus, des propriétés spécifiques, telles que la solubilité dans l'eau, peuvent être prises en compte de la technologie d'encapsulation, les propriétés de libération des arômes continuent d'être la question clé dans le choix d'une technologie d'encapsulation donnée.

En fonction de la taille de la capsule, il peut être classé en :

- Les microcapsules dont la taille est comprise entre 0,2 et 5 000 μm pour les particules encapsulées.
- Microcapsules de taille supérieure à 5 000 μm .

Méthodes d'encapsulation

L'encapsulation peut être produite par différentes méthodes (Fang et Bhandari, 2010; Youngs, 1986) :

1- Processus physique : séchage par pulvérisation, revêtement sur lit fluidisé, refroidissement par pulvérisation, lyophilisation. l'enrobage sur lit fluidisé, le refroidissement par pulvérisation, la lyophilisation, l'extrusion et la cocrystallisation.

2- Processus physico-chimique : évaporation du solvant (séparation des phases organiques), piégeage des liposomes coacervation simple ou complexe (séparation de phase liquide).

3- Processus chimique : polymérisation interfaciale et inclusion moléculaire a taille des particules des nanocapsules est inférieure à 0,2 μm (200 nm) (King, 1995) .

Profit de l'encapsulation :

- ❖ Immobilisation d'enzymes et de micro-organismes :

l'encapsulation de micro-organismes a été utilisée pour améliorer la stabilité des cultures de démarrage. Les enzymes des fromages ont été encapsulées pour développer la maturation et

faciliter le travail. Les enzymes encapsulées étaient à l'abri d'une force ionique élevée et d'un pH du fromage (Sullivan, 1989).

- ❖ Prévention de l'oxydation et protection
- ❖ contre les acides, la chaleur, les bases et les UV (Jafari et Bhandari, 2008) .
- ❖ Améliore la durée de conservation en empêchant la déshydratation, les réactions dérivées de l'oxydation.
- ❖ Masquage des odeurs ou du goût.
- ❖ Texture fine et traitement avec moins de dégradation des ingrédients.
- ❖ Gestion de l'hygroscope.
- ❖ Favorise la distribution et l'écoulement.
- ❖ Nettoie les particules fines.
- ❖ Augmente la solubilité.
- ❖ Traite les solides comme des liquides.
- ❖ L'encapsulation permet de fournir des aliments
- ❖ des aliments nutritifs importants d'une manière agréable et savoureuse pour les enfants, ce qui leur permet d'obtenir les aliments dont ils ont besoin (Gharsallaoui *et al.*, 2007).
- ❖ Améliore les caractéristiques et les concepts marketing.
- ❖ Les microcapsules ont d'abord été utilisées sur le marché du papier autocopiant, où l'encre incolore encapsulée est appliquée sur la feuille supérieure et le développeur l'appliquait sur la feuille .
- ❖ Les matériaux encapsulés sont prêts à être utilisés dans l'industrie textile d'aujourd'hui pour

d'évaluer les propriétés d'une bonne finition. L'application importante utilisée dans l'incorporation de matériaux à changement de phase microencapsulés qui absorbent et libèrent de la chaleur en fonction des changements de température ambiante.

- ❖ Les pesticides qui sont encapsulés sont facilités de se libérer au fil du temps, ce qui permet aux agriculteurs d'utiliser les pesticides en moins grande quantité pour éviter la toxicité d'une concentration plus élevée (Pemsel *et al.*, 2010).
- ❖ L'encapsulation permet de combiner des composés non appariés.

II.2. Techniques de microencapsulation

les techniques les plus importantes seront abordées dans les sections suivantes.

II.2.1. Procédés physico-chimiques :

II.2.1.1. Coacervation :

La coacervation peut être divisée en coacervation "simple" et coacervation "complexe" (Wang *et al.*, 1999).

Cette méthode implique la séparation de phase d'un ou de plusieurs hydrocolloïdes d'une couche de solution polymérique autour du matériau central qui est suspendu dans le même milieu réactionnel (Bakan, 1973). Dans la coacervation simple, un seul matériau d'enrobage (généralement de la pectine) est utilisé (Luzzi, 1970). La méthode de coacervation simple dépend de conditions telles que le pH, la force ionique, la température et la structure de la matière première, la force ionique, la température et la structure des macromolécules. Par exemple, lorsque le pH est ajusté à une valeur proche du point isoélectrique (pI) de la gélatine à une faible force ionique, la charge nette de la gélatine s'équilibre. Les molécules se déplient et se déposent pour former des microcapsules (Schmitt *et al.*, 1998). La coacervation des complexes dépend principalement du pH et de la concentration du polymère. Ce processus implique la réaction entre deux polymères (protéine et polysaccharide) chargés de manière opposée (protéine et polysaccharide) et est appelée "méthode d'interaction polymère-polymère".

Les polysaccharides chargés négativement (tels que l'acacia, la pectine, l'alginate et la carboxy méthylcellulose) interagissent avec des protéines chargées positivement (telles que la gélatine, l'isolat de protéines de soja).

➤ Étapes de la coacervation (Turgeon *et al.*, 2007) :

Dans la coacervation, les matériaux utilisés (gélatine et la gomme arabique) sont d'abord dissous dans un arôme insoluble dans l'eau, puis ajoutés. En modifiant la température ou le pH, la surface interfaciale entre l'eau et la gouttelette d'arôme forme une fine peau qui enveloppe la gouttelette d'arôme.

la gouttelette d'arôme. Dans une étape ultérieure, la gélatine doit être traitée chimiquement pour la réticuler et la courber davantage après qu'elle a été séparée de l'eau environnante. Pour diverses applications les capsules pâteuses qui en résultent doivent être doucement séchées dans une dernière étape. En général, le processus de coacervation peut être utilisé pour l'encapsulation d'arômes, de parfums, de vitamines, de bactéries et de cellules.

❖ Microencapsulation par évaporation de solvant (Li *et al.*, 1988).

La microencapsulation par évaporation de solvant est considérée comme la meilleure méthode d'encapsulation largement utilisée. Les étapes du processus sont les suivantes (fig8)

- 1- Le polymère est dissous dans un solvant organique volatil non miscible à l'eau, comme le chloroforme ou le dichlorométhane, dans lequel le principe actif est également dissous.
- 2- La solution résultante est ajoutée goutte à goutte à une solution aqueuse agitée contenant un stabilisateur tel que l'alcool polyvinylique, afin de former de petites gouttelettes de polymère contenant des substances encapsulées.
- 3- Les gouttelettes durcissent pour produire les microcapsules de polymère correspondantes. Ce processus de durcissement est réalisé par l'élimination du solvant des gouttelettes de soit par évaporation du solvant (à la chaleur ou sous pression réduite), soit par extraction du solvant.
- 4- Les microcapsules peuvent ensuite être lavées et séchées

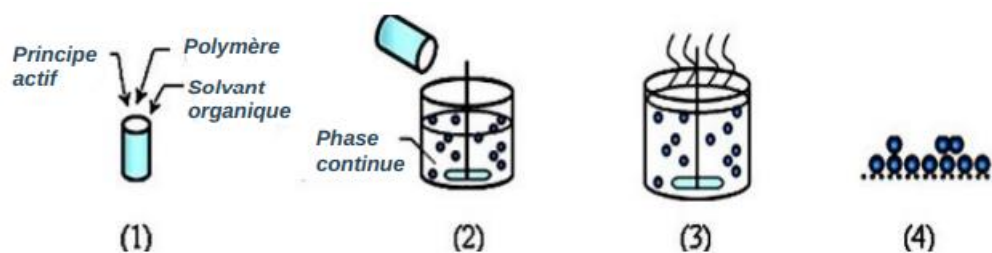


Figure 8. Schéma de principe du procédé de micro encapsulation par évaporation de solvant

(Li *et al.*, 2008) .

• Microencapsulation par fluides supercritiques

Les fluides supercritiques sont des gaz hautement comprimés qui possèdent de nombreuses propriétés à la fois des liquides et des gaz. Le plus couramment utilisé étant l'oxyde nitreux (N₂O) et le dioxyde de carbone supercritique (CO₂) (Soh et Lee, 2019) .

Les étapes de la microencapsulation par fluides supercritiques sont les suivantes (fig9) :

- 1- Le fluide supercritique contenant le noyau et la paroi sont maintenus à haute pression puis libérés à la pression atmosphérique à travers une petite buse.
- 2- La chute soudaine de la pression provoque la désolation du matériau de la paroi, qui se dépose ensuite sur la paroi autour du noyau (ingrédient actif) et forme une couche d'enrobage.

En général, différents ingrédients actifs tels que les arômes, les pigments, les pesticides, les vitamines et les colorants sont encapsulés à l'aide de cette méthode. Différents matériaux comme la cire, la paraffine et le polyéthylène glycol sont utilisés pour encapsuler l'agent actif (Soh et Lee, 2019). Les inconvénients de ce procédé sont que les matériaux du noyau et de l'enrobage doivent être très solubles dans l'eau, très solubles dans les fluides supercritiques.

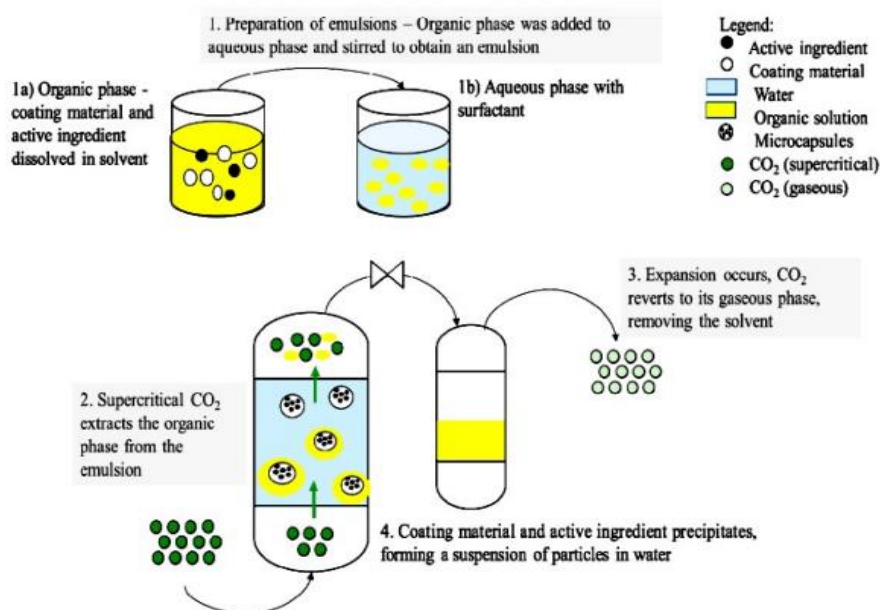


Figure 9. Représentation schématique de l'extraction d'émulsions par fluide supercritique (SFEE) (Soh et Lee, 2019).

Active ingredient : Ingrédient actif , coating material : matériau de revêtement , water : l'eau

Organic solution : Solution organique , microcapsules : microcapsules

II.2.2. Procédés physiques

II.2.2.1. Séchage par pulvérisation

Plusieurs techniques d'encapsulation ont été proposées. Parmi elles, le séchage par atomisation est la technique la plus courante pour obtenir des poudres d'arôme à partir d'une émulsion d'arôme .

De même, le séchage par atomisation est largement utilisé dans les industries alimentaires et pharmaceutiques (Desai et Park, 2005; I Ré, 1998; Torkamani *et al.*, 2018). En raison de ses nombreux avantages, notamment coût réduit et une grande efficacité, le séchage par atomisation est largement utilisé (Baranauskienė *et al.*, 2006).

• Étapes du séchage par atomisation

La production suit différentes étapes

- Préparation

Lors de la préparation, l'émulsifiant et le sont dissous dans l'eau. Le composé de base est ensuite ajouté lentement tout en remuant pour assurer la formation d'une émulsion grossière.

- Homogénéisation

Le traitement réduit la taille des gouttelettes du noyau pour produire une émulsion fine qui est obtenue à l'aide d'un homogénéisateur à haute pression en appliquant une pression élevée ou en recyclant la boue plusieurs fois à une pression plus faible.

- Séchage par atomisation

Le produit séché par atomisation est alimenté par une pompe. L'émulsion est atomisée à travers la buse en fines particules qui sont rapidement séchées par pulvérisation à chaud.

II.2.2.2. Emulsions

L'émulsion est largement utilisée pour encapsuler des composés bioactifs dans des solutions aqueuses. Les émulsions se composent de deux liquides non miscibles, l'un d'eux étant dispersé dans l'autre, avec des tailles de gouttelettes allant de 50 à 1 000 nm (Baranauskienė *et al.*, 2006). Il est bien connu qu'il est possible d'encapsuler une forte concentration de compléments alimentaires biologiquement actifs solubles dans l'huile. Les composés lipophiles tels que le β -carotène, stérols végétaux, les caroténoïdes et les graisses alimentaires qui peuvent être délivrés sous forme d'émulsion huile dans l'eau (émulsion oléagineuse) (o/w), tandis que l'émulsion eau dans huile (w/o) a été utilisée pour la fabrication d'émulsions implique la réaction entre deux polymères (protéine et polysaccharide) chargés de manière opposée et est appelée "méthode d'interaction polymère-polymère". Les polysaccharides chargés négativement (tels que l'acacia, la pectine, l'alginate et la carboxy méthylcellulose) interagissent avec des protéines chargées positivement (telles que la gélatine, l'isolat de protéines de soja). des agents actifs alimentaires solubles tels que les polyphénols (Reineccius, 1995). La nano-encapsulation peut être réalisée par le séchage des nanoémulsions à l'aide de différentes techniques de séchage, par exemple le séchage par pulvérisation ou le séchage par congélation. Séchage par atomisation ou lyophilisation, en plus de l'utilisation des nanoémulsions directement à l'état liquide. La grande stabilité cinétique des nanoémulsions est due à l'extrême taille de leurs gouttelettes.

Ce type de stabilité, dans les nanoémulsions, est d'une valeur maximale pour la rétention de l'huile de surface du produit (Jafari *et al.*, 2008). Nanoémulsions préparation des nanoémulsions nécessite un apport d'énergie important de la part des dispositifs mécaniques, étant donné qu'elles ne sont pas en équilibre. Les méthodes d'émulsification nécessitent une énergie due à l'utilisation d'agitateurs à cisaillement élevé, d'homogénéisateurs à haute vitesse ou à haute pression, d'ultrasons ou de microfluidiseurs pour la formation de nanoémulsions. Ces méthodes fournissent l'énergie disponible dans le temps le plus court et ont le flux le plus homogène pour produire les gouttelettes les plus petites (Sanguansri et Augustin, 2006).

- **Compactage et agglomération**

Les processus de compactage et d'agglomération sont des moyens normaux de séchage par atomisation dans les deux procédés. L'objectif est de rendre le produit plus grossier et moins poreux (force). Alors que l'agglomération produit un produit avec une porosité élevée (propriétés instantanées).

Le séchage par atomisation est généralement complété par le processus de compactage et d'agglomération pour afin de rendre le produit plus grossier. Les arômes séchés par atomisation sont comprimés sous haute pression pour former des grumeaux puis broyés en petits morceaux de 0,7 à 3,0 millimètres.

Ce processus serait conseillé, par exemple si l'intention est d'utiliser une structure granuleuse afin d'éviter que les arômes ne se séparent dans les sachets de thé, par exemple, et qu'ils ne s'échappent pas dès les sachets à pores épais. Il est utile de combiner d'arômes et d'ingrédients fonctionnels, par exemple des vitamines ,et pour produire de véritables granulés de fruits dont la teneur en fruits modulable. Dans le cas de l'agglomération, un arôme en poudre séché par pulvérisation est tourbillonné dans de l'air chaud . Le tourbillonnement des particules stables de poudre de tous les côtés. En pulvérisant un liant tel que l'eau, les particules de poudre se collent progressivement les unes aux autres pour former plus grosses particules.

Les processus de compactage et d'agglomération a des avantages suivants :

1. Augmentation de la durée de conservation.
2. Stabilité du processus amélioré.
3. Réduction d'une interaction négative avec d'autres constituants alimentaires.
4. Amélioration des propriétés de manipulation : sans poussière zione.
5. Propriétés gustatives ajustables : solubilité,texture et taille des particules de couleur.
6. Contrôle de la libération de l'arôme au cours de la lavorazione.
7. Excellente conservation du profil de saveu (El-Kader et Abu Hashish, 2020).

- **Méthodes à lit fluidisé (granulation et enrobage) :**

Dans ces méthodes, les arômes sont enrobés en sélectionnant un matériau d'enrobage spécifique. un matériau d'enrobage spécifique. Dans le cas de l'agglomération, la granulation par pulvérisation se produit dans un lit fluide .Cette technologie permet d'obtenir des particules de taille spécifique. (0,2 mm-1,2 mm) et des porosités à concevoir de la taille et de la distribution des particules extrêmement précises des particules .En répétant la pulvérisation, l'application et le séchage

gouttes dans un lit fluidisé, il est possible de former des granules comme les pelures d'un oignon. De plus, cette technologie permet également de conserver les propriétés des arômes encapsulés.

Un avantage particulier offert par cette technologie, il est possible de produire des arômes croqués sans nécessiter d'étapes intermédiaires, tout en obtenant une encapsulation nettement meilleure avec le séchage par atomisation (El-Kader et Abu Hashish, 2020).

- **Refroidissement par pulvérisation** (Ahmed *et al.*, 2019) :

La méthode de refroidissement par pulvérisation peut être réalisée par l'équipement de séchage par pulvérisation lorsque l'enduit de protection est appliqué comme une matière fondue (fig10).

Elle se déroule selon les étapes suivantes :

Disperser un ingrédient actif dans la graisse (matériau d'enrobage fondu). Pulvérisation dans une chambre froide pour permettre la solidification. Recueillir sous forme de poudre. Microencapsulation de vitamines avec des cires digestibles pour masquer le goût.

La réfrigération par pulvérisation est utilisée pour l'encapsulation de minéraux, de levures, de levains, d'arômes et de substances à haute teneur en oxygène.

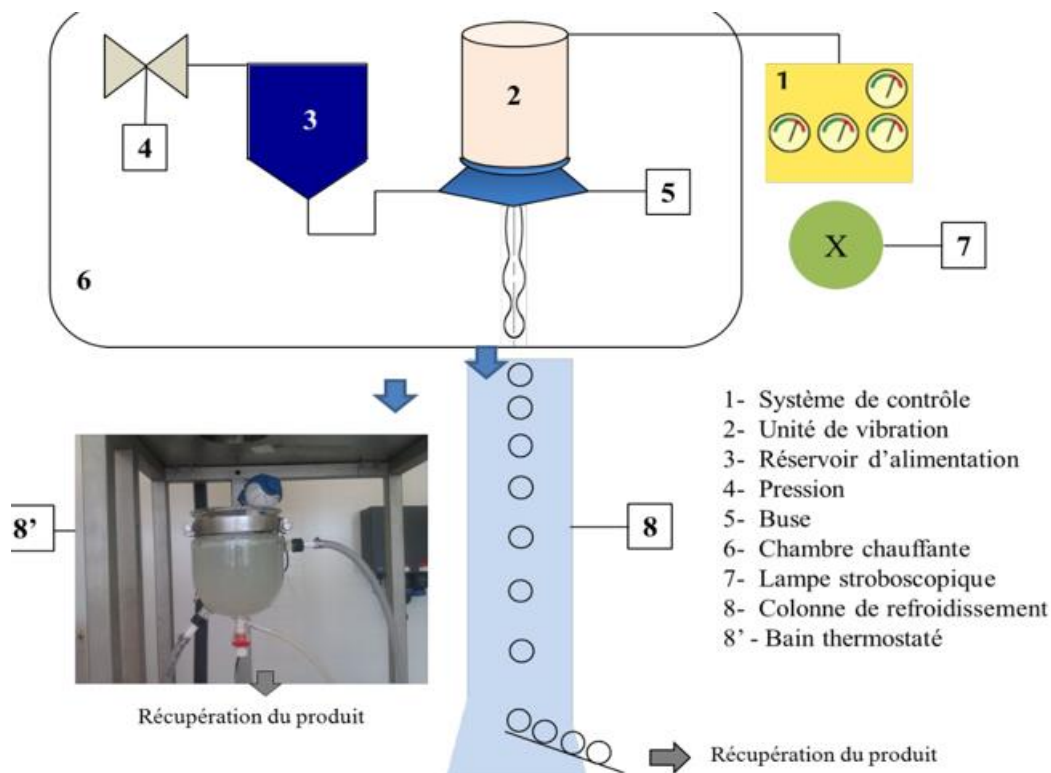


Figure 10. Refroidissement par pulvérisation (Prilling) (Ahmed *et al.*, 2019)

- **Lyophilisation:**

La lyophilisation est utilisée pour déshydratation des matières volatiles sensibles à la chaleur , elle convient pour encapsuler les arômes naturels et les substances solubles dans l'eau(fig11), ainsi que les médicaments .En général, ce processus nécessite une longue période de déshydratation (généralement 20h), la rétention des composés volatils au cours de ce processus dépend de la nature chimique du produit (**Ahmed et al., 2019**) .

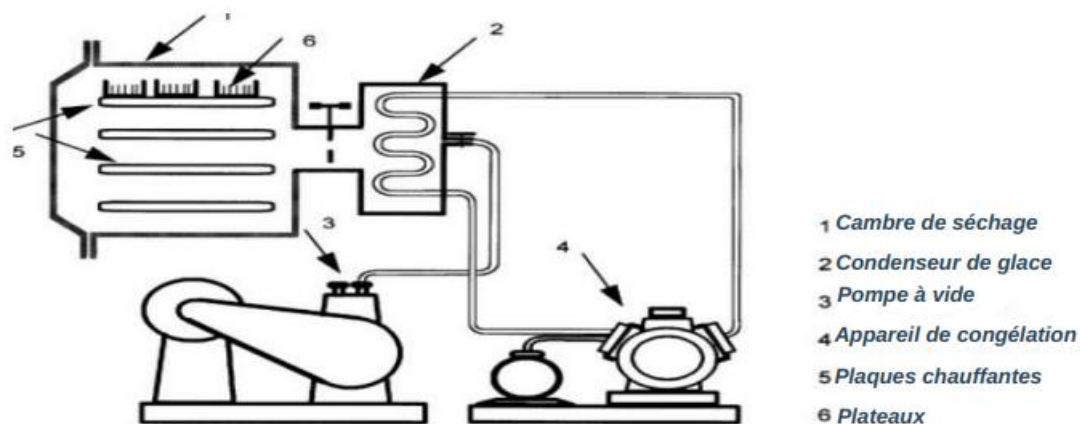


Figure 11.Lyophilisation (Ahmed et al., 2019).

- **Revêtement de panneaux :**

Le pan coating est largement utilisé dans l'industrie pharmaceutique. Il s'agit d'une ancienne procédure pour former de petites particules ou comprimés enrobés.

La particule est culbutée dans le bac tandis que les matériaux transportés sont appliqués lentement .Le tuyau de la soufflerie s'étire dans la casserole pour une distribution uniforme de la chaleur pendant que le bac d'enrobage tourne (**Reineccius, 2004; Sullivan, 1989**).

- **Extrusion :**

Les procédés d'extrusion ont pris une grande importance ces dernières années. Cette méthode permet de transformer des matériaux visqueux peuvent être transformés en produits vitreux.

Les méthodes d'extrusion se caractérisent par une longue durée de conservation et une grande stabilité de l'eau ou d'autres plastifiants et adoucisseurs sont ajoutés aux hydrates de carbone ou au sucre qui sont ensuite fondus. L'arôme est ensuite ajouté ,de matière fondue aromatisée est expulsée de l'extrudeuse forme une masse amorphe, vitreuse mais ferme qui renferme complètement les gouttelettes d'arôme, formant de petites boulettes en forme d'aiguille.

Ce procédé est particulièrement bien adapté pour l'encapsulation d'arômes d'agrumes très sensibles (Gunning *et al.*, 1999; Heywood, 2018).

Les avantages de l'encapsulation des substances volatiles dans des matrices glucidiques vitreuses par extrusion sont

- Longue durée de conservation (jusqu'à 5 ans) par rapport au séchage par pulvérisation (~1 an).
- Particules plutôt grosses (500 à 1000 μm).
- Faible charge en glucides simples (~10 %) par exemple, les "arômes verrouillés", les huiles citriques dans les produits vitreux. matrice de saccharose-glucose-glycérine.
- Charge élevée en amidon modifié par hydrophobie (50 %), par exemple de l'amidon modifié par hydrophobie (amidon substitué par l'octényle) pour l'encapsulation d'huiles aromatiques à hauteur de 50 %.

- **Co-extrusion :**

Dans la co-extrusion, le double flux de fluide pour l'ingrédient actif liquide et les matériaux de la paroi est utilisé pour l'encapsulation. l'ingrédient actif liquide et les matériaux de la paroi sont pompés dans les tubes concentriques et les gouttelettes sous l'influence des vibrations.

L'enveloppe est durcie par une liaison chimique croisée, l'évaporation du solvant ou le refroidissement. En outre, différents types de buses d'extrusion ont été développés afin d'optimiser le processus (LaBell, 1991).

- **Disque de filature :**

Ces méthodes reposent sur la rotation du disque et le mouvement simultané du matériau central et du matériau de la paroi qui sort de ce disque sous forme de gouttelettes.

Les particules et les capsules du matériau de la paroi s'accumulent sous le disque.

Les capsules seront séparées des particules de paroi par la taille de l'opération (Graves, 1972).

Le processus d'essorage du disque fonctionne selon les étapes suivantes :

1. Les particules actives en suspension dans la paroi liquide sont versées dans un disque rotatif.
2. Sous l'effet de la rotation du disque, les particules actives s'enrobage dans le matériau de la paroi.
3. Les particules actives sont rejetées du bord du disque par la force centrifuge.
4. Ensuite, le matériau de la paroi se solidifie par des moyens externes.

Cette technologie se caractérise par son faible coût sa relative simplicité, sa rapidité et son

de production.

- **Cocristallisation**

La cocristallisation est l'inclusion d'arômes dans la surface des hydrates de carbone entre les arômes lipophiles et la phase aqueuse. Elle est appliquée dans l'encapsulation des colorants, d'arômes et de miel. Le produit obtenu par cocristallisation offre peu de protection à la paroi continue active, n'est pas une émulsion et présente des particules plus grosses et s'écoule librement (Beristain *et al.*, 1996).

II.2.3. Processus chimique

II.2.3.1. Inclusion moléculaire (β -cyclodextrine)

Les complexes d'inclusion moléculaire sont l'autre technique d'encapsulation des arômes. La β cyclodextrine se prête très bien à cette (Pinho *et al.*, 2014) .

Les cyclodextrines sont cycliques et non des oligosaccharides réducteurs qui forment des complexes cristallins à la variété chimique. Les cyclodextrines sont formées par la fermentation de l'amidon et se composent de 6, 7, 8 sous-unités de gluopyranose - formes alpha, β , gamma).

Le complexe d'inclusion se forme lorsque l'arôme est mélangé à des cyclodextrines dans la solution. La molécule invitée réside à l'intérieur de la structure annulaire des cyclodextrines(fig12). La taille de l'anneau peut limiter la teinte de la molécule invitée. La polarité, la saturation en hydrocarbures et les groupes fonctionnels des composants de l'arôme peuvent affecter la couleur de la molécule invitée. les groupes fonctionnels des composants de la saveur peuvent si la molécule était incluse ou non.

Les cyclodextrines et les composants aromatiques ont été filtrés, séchés à l'air et coprécipités. La solubilité des cyclodextrines bêta, alpha et gamma tendent à sont les meilleurs candidats pour l'inclusion d'arômes chimiques comme ils peuvent l'accueillir. Les molécules invitées une grande variété était facilement disponible à un prix raisonnable et offraient la meilleure stabilité une fois sous forme sèche (Kumar et Sharma, 2008). Les sept méthodes de précipitation sont utilisées en laboratoire et ne sont pas particulièrement pratiques pour fabrication à grande échelle, mais ils sont acceptables pour démontrer les propriétés du procédé. Les cyclodextrines (CD) ont trouvé un grand nombre d'applications dans de nombreux domaines. Depuis qu'elles sont disponibles en quantités importantes dans les secteurs de la chimie alimentaire, des cosmétiques et l'industrie pharmaceutique. Ils sont utilisés dans la chimie organique ou la chimie des polymères.

Les β - CD sont la forme la plus naturelle des CD .

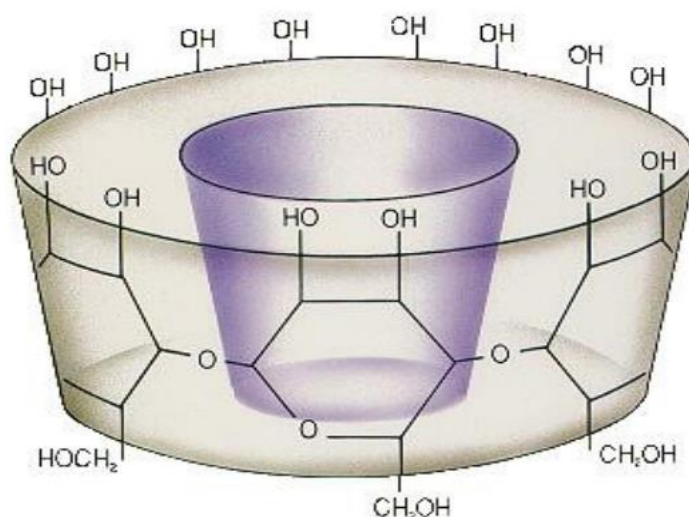


Figure 12. Structure chimique de la b-cyclodextrine (Madene *et al.*, 2006).

Ils comportent 21 groupes d'hydroxyle, qui sont 7 primaires et 14 secondaires. Tous ces groupes d'hydroxyle sont disponibles comme points de départ pour modification structurale et divers groupes fonctionnels ont été introduits dans le macrocycle.

L'inclusion moléculaire est appliquée dans l'encapsulation des colorants pour les produits carnés et les micro-organismes, le produit est caractérisé par une charge sèche de 6 à 15 %, la charge étant basée sur le poids moléculaire de la molécule invitée.

En outre, la charge est basée sur le poids moléculaire de la molécule invitée, le procédé présente les avantages d'une liaison élevée, de libération contrôlée dans l'application et de faibles coûts de traitement. Les inconvénients du procédé sont les suivants :

1. Composant non uniforme
2. Faible charge aromatique
3. Faible solubilité (β , 0,01 - 0,035g/100 ml)
4. Peut-être un niveau d'utilisation plus élevé
5. β et γ s'affirment d'eux-mêmes
6. Liaison non uniforme des composants - saveur déséquilibre ou absence d'inclusion active

II.2.3.2. Liposomes

Les liposomes sont souvent utilisés dans l'industrie alimentaire et pharmaceutique pour encapsuler d'une solution aqueuse à l'intérieur d'une membrane de phospholipides (figure13). Les liposomes

sont des microscopies vésicules bicouches composées de phospholipides entourant une solution aqueuse.

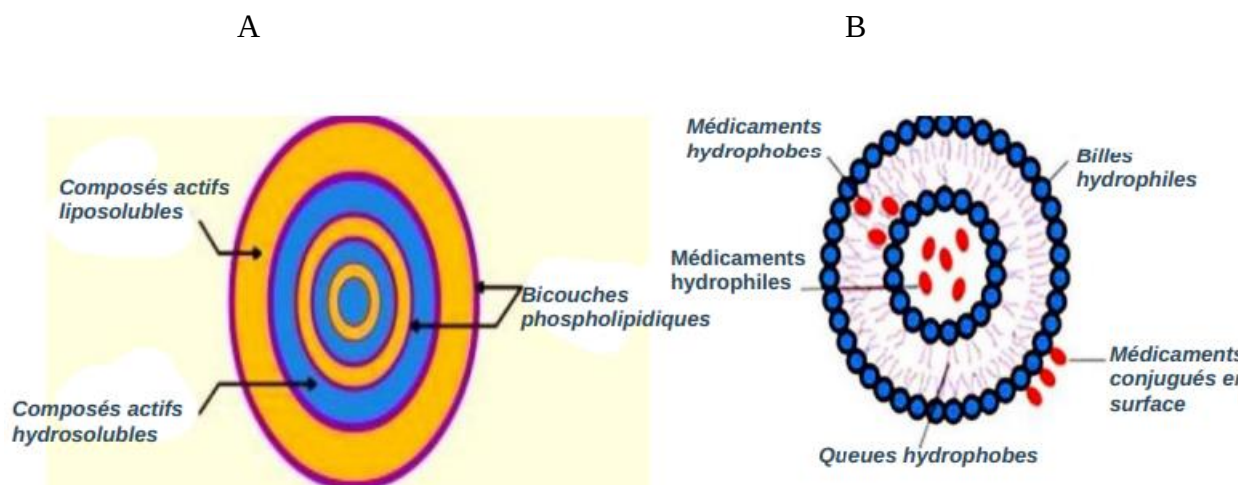


Figure 13. Structure d'une liposome (El-Kader et Abu Hashish, 2020)

Le liposome encapsule dès le médicament lipophile dans la bicouche lipidique de la région hydrophobe tout en piégeant également un médicament hydrophile dans un milieu aqueux de la région hydrophile (Nii et Ishii, 2005). Les encapsulations liposomales peuvent protéger l'agent bioactif contre des contraintes chimiques et environnementales, y compris la présence de produits chimiques réactifs ou d'enzymes, et l'exposition à des températures extrêmes, au pH et à des concentrations ioniques élevées (Lakkis, 2007). La forme des liposomes capsules de 1 ou plusieurs couches de phospholipides dont la taille des particules va de 25 nm à plusieurs micromètres. Les liposomes ont été utilisés dans la fabrication du fromage. Ils sont utilisés dans la préparation d'émulsions alimentaires, comme la mayonnaise, la margarine et les pâtes à tartiner domaine en développement .

Chapitre III : Encapsulation de la curcumine

chapitre III. Encapsulation de la curcumine

III.1. Défis liés à l'administration de la curcumine

L'un des principaux problèmes liés aux applications de la curcumine est sa biodisponibilité médiocre en raison de sa stabilité chimique, de sa faible solubilité dans l'eau, d'une mauvaise absorption et d'un métabolisme rapide. La biodisponibilité de la curcumine est déterminée par sa bioaccessibilité. La curcumine doit être bioaccessible pour être absorbée par l'épithélium du tractus gastro-intestinal (GIT) et être ensuite transportée dans la circulation systémique pour exercer ses activités biologiques. Pour cela, l'absorption de la curcumine dans le tractus gastro-intestinal est cruciale. Cependant, la majeure partie de la curcumine consommée par voie orale ne peut pas être absorbée par les cellules épithéliales de l'intestin grêle en raison de la propriété hydrophobe de la curcumine. Même si une partie de la curcumine peut être absorbée par les cellules de l'épithélium, elle peut être rejetée dans le lumen par le système d'efflux (Sanidad *et al.*, 2019). En outre, après administration orale, la majeure partie de la curcumine est dégradée par le système d'efflux dans des tissus tels que ceux du foie et de l'intestin grêle avant d'entrer dans la circulation systémique en raison de son métabolisme rapide (Park *et al.*, 2019).

De nombreuses études ont montré la faible biodisponibilité orale de la curcumine en évaluant le niveau de curcumine ou de ses métabolites dans le sérum ou les tissus après l'administration.

Dans des études animales, Pan, Huang et Lin (1999) ont rapporté qu'après l'administration intrapéritonéale de curcumine à une dose de 0,1 g/kg de poids corporel à des souris, les niveaux de curcumine dans le plasma, le foie, les intestins, les reins, la rate et le cerveau étaient de 2,25, 26,90, 177,04, 7,51, 26,06 et 0,41 $\mu\text{g/g}$, respectivement. Marczylo et al.(2007) ont également montré que la biodisponibilité de la curcumine était médiocre. Ils ont constaté que la concentration sérique maximale de curcumine, de sulfate de curcumine et de glucuronide de curcumine étaient de $6,5 \pm 4,5$ nM, $225 \pm 0,6$ nM et $7,0 \pm 11,5$ nM. $7,0 \pm 11,5$ nM, respectivement, après l'administration orale de 340 mg/kg de curcumine à des rats.

la curcumine peut être encapsulée par un certain nombre de techniques d'encapsulation efficaces, qui nanoémulsions, afin d'améliorer sa solubilité dans l'eau, sa stabilité et sa biodisponibilité.

III.2. Nouveaux systèmes d'administration

III.2.1. Formes de dosage solides

III.2.1.1. Amélioration de la solubilité par la manipulation des formes cristallines.

Les manipulations de l'état cristallin constituent l'une des méthodes classiques pour augmenter la solubilité ou la vitesse de dissolution de la curcumine insoluble.

III.2.1.2. Polymorphisme et forme amorphe de la curcumine

Un nouveau polymorphe, le polymorphe 2, a récemment montré qu'il augmentait la solubilité et la vitesse de dissolution de la curcumine par rapport à la forme amorphe précédemment étudié, le polymorphe 1 (Sanphui *et al.*, 2011). Cependant, l'absorption orale du nouveau polymorphe cristallin n'est pas encore connue.

Les formes amorphes sont, par définition, des matériaux non cristallins et leur structure peut être considérée comme similaire à celle d'un liquide congelé. Elles sont thermodynamiquement instables et constituent la forme la plus énergétique, ce qui peut se traduire par une plus grande solubilité ou une plus grande résistance à la corrosion plus élevée.

Absorption orale de la curcumine amorphe a été étudiée chez le rat. A dose de 250 mg/kg a donné une C_{max} de 70 ng/ml (T_{max}=15 min), soit deux fois la C_{max} de la curcumine amorphe, soit le double de la C_{max} du polymorphe cristallin 1.

Bien que l'absorption du matériau amorphe ait été assez rapide, la biodisponibilité orale (T_{max}) est restée stable.

la biodisponibilité orale (AUC) n'a été améliorée que de 1,45 fois par rapport au polymorphe 1 cristallin. 1,45 fois par rapport au contrôle, ce qui n'est pas une différence significative (G. Pawar *et al.*, 2012).

III.2.1.3. Dispersions solides

La technologie des dispersions solides transforme les matériaux cristallins en matériaux amorphes. Dans ce cas, une substance active est incorporée dans un support, qui est généralement choisi parmi les polymères appropriés. La substance active, qui est cristalline à l'origine, est généralement transformée en une forme amorphe dans la dispersion. Ainsi, cette formulation a été utilisée pour améliorer la dissolution et la biodisponibilité.

Quelques dispersions de curcumine ont été récemment étudiées chez le rat. La dispersion dans l'acétate d'hydroxypropylméthylcellulose succinate d'hydroxypropyle méthylcellulose (HPMC-AS) a donné une C_{max} de 147 ng/ml (T_{max}=60 min) à une dose de 20 mg/kg. L'aire sous la courbe (27,1 µg/ml min) était 12 fois plus élevée que celle d'une suspension cristalline standard. et

a permis une biodisponibilité de 10,7 % par rapport aux injections intraveineuse (Onoue *et al.*, 2010). Ensuite, une dispersion avec du polyéthylène glycol 660 12-hydroxy stéarate a donné une curcumine C_{max} de la curcumine de 90 ng/ml (T_{max}=15 min) à une dose de 50 mg/kg, et une absorption rapide a été observée. L'ASC de la dispersion était cinq fois plus élevée que celle d'une suspension cristalline standard (Seo *et al.*, 2012).

Le dernier exemple est une dispersion de curcumine dans l'acétate de cellulose, qui a donné une C_{max} de 187 ng/ml à la même dose. L'ASC de cette dispersion était huit fois plus élevée que celle d'une suspension cristalline standard (Wan *et al.*, 2012) .

Ces résultats suggèrent que la manipulation du cristal de curcumine a un potentiel limité d'amélioration de l'absorption, alors que la curcumine amorphe dans des dispersions solides a conduit à des augmentations significatives de la biodisponibilité. Cependant, l'état amorphe étant thermodynamiquement instable, la transformation en état cristallin n'est pas possible. Il convient de surveiller attentivement le retour à l'état cristallin au cours du stockage.

III.2.2. Formation de complexes

III.2.2.1. Composés d'inclusion de cyclodextrine

Les cyclodextrines (CD) sont des oligosaccharides cycliques composés de six à huit molécules de sucre dans une structure cyclique. peuvent séquestrer des composés insolubles dans leur cavité hydrophobe, ce qui améliore la solubilité et la stabilité chimique ou enzymatique. Un composé d'inclusion hydroxypropyl-β-CD avec de la curcumine a montré une absorption orale dans une étude sur le rat (Ouyang *et al.*, 2012) . Par rapport à une suspension de curcumine, sa C_{max} (370 ng/ml) était environ neuf fois plus élevée à une dose de 500 mg/kg. Un composé d'inclusion γ-CD, CAVAMAX™ W8 de Wacker, est disponible sur le marché (Kurita et Makino, 2013). Dans une étude sur les rats, CAVAMAX™ W8 a permis d'obtenir une quantité de curcumine totale 10 à 20 fois plus importante dans le plasma 10 à 20 fois supérieure à la poudre de curcumine pure après administration orale(fig15).

La curcumine a été dosée après hydrolyse du plasma par la glucuronidase et la sulfatase. La biodisponibilité était d'environ 0,2 %, soit quatre fois celle de la curcumine standard.

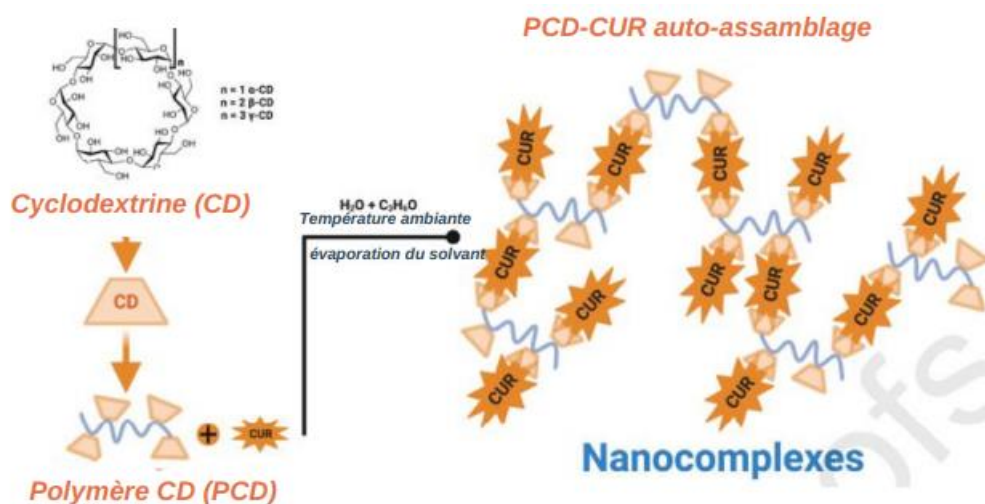


Figure 14. Représentation schématique de l'auto-assemblage de la β -cyclodextrine/curcumine polymérique (Abdellatif et Abdellatif, 2021).

III.2.2.2. Complexes de phosphatidylcholine

un complexe moléculaire de la curcumine avec la phosphatidylcholine peut être formé par reflux dans des solvants organiques. Complexes de phospholipides, liposomes et micelles peuvent réduire l'hydrophobicité de la curcumine ; ces transporteurs peuvent également augmenter la perméabilité en interagissant avec les composants de la membrane.

L'absorption d'un complexe curcumine: phosphatidylcholine de soja hydrogénée a été étudiée chez le rat. À une dose de 1 g (en curcumine)/kg, cette formulation a donné une C_{max} de 1,2 $\mu\text{g/ml}$ ($T_{max}=90$ min) et une AUC de 524 $\mu\text{g/ml h}$, tandis que la curcumine standard avait une C_{max} de 1,2 $\mu\text{g/ml}$. La curcumine standard avait une C_{max} de 0,5 $\mu\text{g/ml}$ ($T_{max}=45$ min) et une AUC de 101 $\mu\text{g/ml h}$ (h).

Des complexes de curcumine avec de la phosphatidylcholine de soja ont également été préparés et administrés à des rats à raison de 1 g/kg. La C_{max} et l'AUC étaient plus de trois fois supérieures à celles d'un mélange physique des deux composants ou de cristaux de curcumine (Gupta et Dixit, 2011).

Meriva™ (Indena) est un produit composé de complexes de curcuminoïdes (curcumine I, II et III) avec de la lécithine (principalement de la phosphatidylcholine). Les concentrations plasmatiques des trois composants ont été dosées après administration orale à des volontaires sains. L'absorption totale de curcuminoïdes était environ 29 fois plus élevée pour ce complexe que pour le mélange de curcuminoïdes correspondant non formulé. Cependant, tous les curcuminoïdes détectés étaient

des métabolites conjugués (glucuronide ou sulfate). Il convient de noter que la formulation complexe a augmenté l'absorption de la curcumine il bien plus que celle de la curcumine I. Ainsi, le principal curcuminoïde plasmatique après l'administration du complexe n'était pas la curcumine I mais la curcumine II (Cuomo *et al.*, 2011).

III.2.3. Micron (nano) particules

Les nanoparticules peuvent permettre une pénétration des barrières membranaires en raison de leur petite taille, leur potentiel de ciblage d'organes spécifiques par modification, ce qui en fait d'excellents vecteurs de médicaments.

Pour améliorer la biodisponibilité orale des médicaments peu solubles, la taille des particules cristallines est un facteur déterminant de la biodisponibilité.

médicaments peu solubles, la réduction de la taille des particules cristallines à environ 200-600 nm par homogénéisation à haute pression ou broyage en milieu est bien connue. L'amélioration de l'absorption est attendue car l'augmentation de la surface accélère la vitesse de dissolution et augmente la solubilité du médicament en diminuant le rayon de la particule sphérique (équation d'Ostwald-Freundlich).

L'élargissement, cependant, provoque souvent l'agrégation des particules. c'est pourquoi la sélection des agents est également importante. Les autres avantages de cette simplicité, la facilité de mise à l'échelle et l'étroitesse de la distribution étroite de la taille des particules.

Une dispersion solide de nanocristaux de curcumine a été préparée à l'aide du système de broyage humide NanoMill-01, dans lequel des billes de polystyrène micronisent les cristaux de curcumine (Onoue *et al.*, 2010). La nanosuspension résultante était composée de curcumine, hydroxypropylcellulose SL, dodécylsulfate de sodium (SDS) et d'eau. Le diamètre moyen des particules de curcumine était aussi bas que 250 nm. La dispersion solide de nanocristaux a ensuite été administrée à des rats à une dose de 20 mg/kg. La C_{max} était de 194 ng/ml (T_{max}=55 min) et la biodisponibilité était de 14,3 %. Les cristaux de curcumine utilisés comme référence ont donné une C_{max} de 35 ng/ml (T_{max}=80 min) à une dose de 100 mg/kg et une biodisponibilité de 0,9 %.

Une autre forme micronisée de curcumine cristalline, Le Theracurmin™ a été préparé à partir de curcumine, de gomme ghatti et d'eau à l'aide d'un broyeur humide (Dyno-Mill), suivi d'un homogénéisateur à haute pression (Sasaki *et al.*, 2011). Le diamètre moyen des particules de curcumine était de 190 nm déterminé à l'aide d'une méthode de diffusion par diffraction laser. Lorsque Theracurmin™ a été administré par voie orale à des rats à une dose de 50 mg/kg et 10 mg/kg, la C_{max} était de 764 ng/ml (T_{max}=1 h) et 900 ng/ml (T_{max}=1 h), respectivement (Kurita et Makino, 2013). Une dose de 30 mg de Theracurmin™ ou de curcumine en poudre a ensuite été

administrée par voie orale à des volontaires humains sains. L'ASC de Theracurmin™ était 27 fois plus élevée que celle de la poudre de curcumine. La C_{max} était de 30 ng/ml (T_{max}=1 h)(Sasaki *et al.*, 2011) . Les résultats d'une dose plus élevée de Theracurmin™ ont été rapportés par le même laboratoire(Kanai *et al.*, 2012) , où des doses de 150 mg et 210 mg ont été administrées à des volontaires sains. Les valeurs de C_{max} étaient de 189 ng/ml (T_{max}=4 h) et 275 ng/ml (T_{max}=2 h),respectivement. Dans ces études, la curcumine plasmatique a été déterminée après hydrolyse par la glucuronidase. La curcumine libre n'a été détectée ni chez le rat ni chez l'homme.

Les données cliniques concernant Theracurmin™ ont été récemment publiées (Sugawara *et al.*, 2012).

III.2.4. Particules polymères submicroniques (nano)

les nanoparticules submicroniques polymères sont des particules d'un diamètre inférieur à 1 µm, préparées à partir de polymères naturels ou synthétiques, dans lesquelles la curcumine est incorporée dans les sphères polymères. Les polymères synthétiques biodégradables ont fait l'objet d'une grande attention dans ce contexte. Les polymères les plus utilisés sont les suivants

le poly(acide lactique), le poly(acide glycolique) et leurs copolymères poly(acide lactique-co-glycolique) (PLGA). Les microsphères de PLGA d'une taille de 20-30 µm sont des vecteurs bien connus pour la libération prolongée et les injections sous-cutanées ou intramusculaires.

Cependant, les sphères de plus petite taille ont été largement étudiées pour la délivrance de médicaments par voie orale.

Des nanoparticules de PLGA chargées de curcumine d'une taille moyenne de 264 nm ont été administrées par voie orale à des rats à une dose de 100 mg/kg (Shaikh *et al.*, 2009). La C_{max} était de 265 ng/ml (T_{max}=2 h) et l'ASC était environ 10 fois plus élevée que celle d'une suspension cristalline standard.

Des sphères de PLGA similaires d'une taille moyenne plus petite de 200 nm ont été préparées et administrées par voie orale à des rats à la même dose (Xie *et al.*, 2011). La C_{max} a atteint 6,75 µg/ml(T_{max}=2 h) et la biodisponibilité (AUC relative comparée à celle de l'administration intraveineuse) était de 6,75 µg/ml était, de façon surprenante,26.6%.

La biodisponibilité d'une suspension cristalline standard de référence était de 4,7 %, ce qui semble bien plus élevé que les valeurs(environ 1 %) rapportées dans d'autres études (Yang *et al.*, 2007) .

Dans un rapport récent, des nanoparticules de PLGA d'une taille encore plus petite de 163 nm ont été étudiées. Une C_{max} de 57 ng/ml (T_{max}=15 min) a été trouvée après administration orale à des rats à une dose de 50 mg/kg (Tsai *et al.*, 2012) .

Les sous-microns ou les nanoparticules de PLGA sont une technologie relativement nouvelle pour l'administration de la curcumine.

Des études détaillées d'étudier des questions telles que les effets de la taille des particules ou les différences entre les méthodes de fabrication sont attendues.

III.2.5. Nanoparticules lipidiques solides (SLN).

Les SLN, dont la taille est inférieure au micron, sont généralement constituées de matériaux biocompatibles et biodégradables, tels que les triglycérides et les acides gras. La production et les propriétés des SLN ont été examinées ailleurs (Müller *et al.*, 2000) .

Les SLN composés de polysorbate 80 (45,45 %), de lécithine de soja(0,58%) et de Compritol 888 ATO™ (7,27%) ont été préparés par microémulsification. Les particules étaient de forme sphérique , avec une taille moyenne de 134,6 nm. Les SLN ont été administrés à des rats à une dose de 50 mg/kg. La Cmax atteignait 14,3 µg/ml et l'ASC était 39 fois supérieure à celle d'une solution de curcumine témoin (Kakkar *et al.*, 2011).

Dans ces études, la curcumine plasmatique a été dosée après hydrolyse par la glucuronidase. Les valeurs rapportées étaient le total de la curcumine libre et de la curcumine glucuronidase.

Un autre SLN était composé de poloxamère 188, de monostéarate de glycéryle monostéarate de glycéryle, lécithine de soja, triglycéride à chaîne moyenne (TCM) et de curcumine. La taille des particules était de 129 nm. Les SLN ont été administrés à des rats à une dose de 80 mg/kg. Ces SLN ont donné Cmax (565 ng/ml vs. 279 ng/ml), un Tmax plus court (0,5 h vs. 1,0 h) et un Tmax plus court (0,5 h vs. 1,0 h) et une AUC plus grande (820 mg/l h vs. 344 mg/l h) par rapport à une suspension de curcumine cristalline (Fang *et al.*, 2012) .

III.3. Formulations liquides

III.3.1. liposomes

Les liposomes sont un système d'administration bien établi de médicaments peu solubles et permettent leur administration dans des milieux aqueux .Les liposomes (LS) sont des systèmes auto-assemblés. Il s'agit de vésicules colloïdales de taille nanométrique à micrométrique, comportant au moins une bicouche lipidique qui entoure un noyau aqueux.

La paroi des LS est constituée de phospholipides purifiés à partir de sources naturelles ou synthétiques, et elle peut incorporer des médicaments hydrophiles, hydrophobes et photo-instables (fig16) (Momoh et Esimone, 2012) . Les sources naturelles de phospholipides sont la phosphatidylsérine et la phosphatidylcholine, qui peuvent être obtenues à partir du soja et du jaune d'œuf, respectivement. Les phospholipides synthétiques sont synthétisés à partir de la

glycérolphosphocholine et conservent la configuration stéréochimique de leur paire de molécules provenant de la source naturelle (van Hoogevest, 2017).

Ces PM mixtes attractants peuvent être utilisés comme vecteurs pharmaceutiques pour la CUR et d'autres médicaments hydrophobes

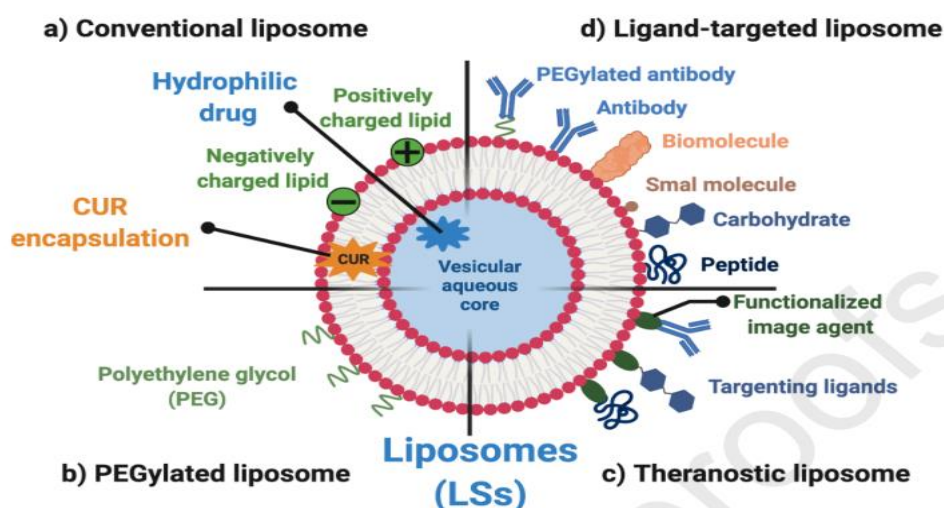


Figure 15. Schéma des liposomes (Li *et al.*, 2018)

Conventional liposome: Liposome conventionnel, PEGylated liposome: liposome PEGulé

Ligand-target liposome: Liposome ligand-cible, theranostic liposome : liposome théranostique

Hydrophilic drug: Médicament hydrophile, antibody : anticorps, small molecule: petite molécule

Functionalized: Fonctionnalisé, vesicular aqueous : vésiculaire aqueuse

Les liposomes sont généralement utilisés pour l'administration parentérale, et certains profils pharmacocinétiques après injection intraveineuse de liposomes de curcumine ont été rapportés (Hoogevest, 2017).

Toutefois, seuls des exemples d'administration par voie orale sont présentés ici. Liposomes chargés de curcumine fabriqués avec de la lécithine (SLP-PC70), d'une taille moyenne de 253 nm, ont été préparés et administrés par voie orale à des rats (Takahashi *et al.*, 2009). À 100 mg/kg, la C_{max} était de 319 ng/ml (T_{max}=30 min), alors que la C_{max} d'une suspension de cristaux de curcumine témoin était de 65 ng/ml (T_{max}=30 min) tandis que la C_{max} d'une suspension cristalline de curcumine était de 65 ng/ml (T_{max}=2 h).

L'ASC était 5 fois plus élevée que celle du contrôle. Dans cette étude, curcumine a été dosée après hydrolyse par la glucuronidase et la sulfatase. Des liposomes chargés de curcumine et recouverts de silice (157 nm) ont été préparés pour protéger les particules dans l'environnement hostile du tractus gastro-intestinal (Li *et al.*, 2012). Ces liposomes ont montré une plus grande stabilité contre le liquide gastrique artificiel et une libération plus soutenue du médicament dans le liquide intestinal artificiel. Dans une étude chez le rat, une dose de 50 mg/kg a donné une C_{max} de 450 ng/ml (T_{max}=2 h) et une AUC 7,8 fois plus élevée que celle du médicament de référence d'une suspension de curcumine standard.

III.3.2. Émulsions microniques (nano)

Les émulsions microniques (nano) sont définies comme des formulations colloïdales, optiquement isotropes, transparentes ou légèrement opalescentes, constituées d'un surfactant, d'une huile cosurfactante et d'eau (fig17).

Une émulsion micronique (nano) composée de Capryol 90 (propylène glycol monocaprylate, 11%, huile), Cremophor RH40 (huile de ricin hydrogénée au polyéthylène glycol 40, 44%, tensioactif) et Transcutol P (éther monoéthylique de diéthylène glycol hautement purifié, 42%, huile) dans une solution aqueuse a été préparée, dans laquelle la solubilité de la curcumine était de 32,5 mg/ml et la taille des gouttelettes était de 27,3 nm (16). Une étude pharmacocinétique de cette émulsion a été menée sur des rats et comparée à la suspension correspondante.

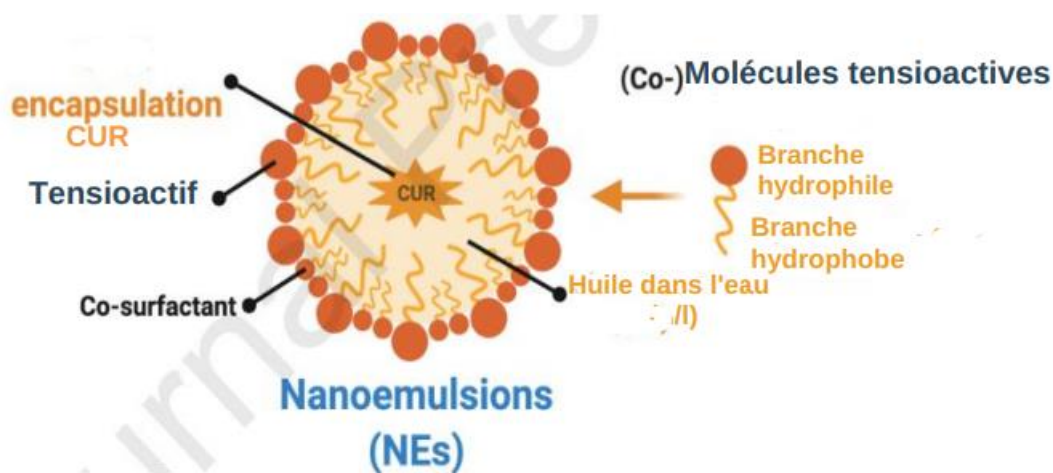


Figure 16. Représentation schématique d'une nanoémulsion huile-dans-eau (o/w) (Li *et al.*, 2018)

À une dose de 200 mg/kg, la microémulsion présentait une C_{max} (3,57 µg/ml ; T_{max}=138 min) et une AUC (690,5 µg/ml min) nettement plus élevées, tandis que le contrôle, à une dose de 100 mg, a eu une C_{max} de 0,83 µg/ml ; T_{max}=138 min. 0,83 µg/ml (T_{max}=1,5 h) et une ASC de 153,2

µg/ml min. La biodisponibilité de la curcumine dans l'émulsion était 22,6 fois supérieure à celle de la suspension témoin. Une émulsion micronique (nano) avec une taille de gouttelettes de 218nm a été préparée à partir de curcumine, d'huile (MCT), de surfactant (Span 20, monostéarine, amidon modifié, Tween 80) et de l'eau (Yu et Huang, 2012) .

La biodisponibilité de cette microémulsion a été étudiée chez la souris à une dose de 197 mg/kg.

La C_{max} était de 29,9 µg/ml (T_{max}=1 h) et la biodisponibilité (par rapport à une administration intraveineuse) était de 9,8 %, soit neuf fois plus élevée que celle de la curcumine non formulée.

L'absorption rapide à partir de l'émulsion micronique (nano) a été observée dans certains exemples. Une émulsion composée de curcumine, de PEG 600 et de Cremophor a été préparée de manière à ce que la concentration de curcumine était de 100 mg/ml et la taille de la goutte de 69 nm. À une dose de 1,8 g/kg chez la souris, la C_{max} était de 4,73 µg/ml (T_{max}=20 min) (Zhongfa *et al.*, 2012).

La clairance plasmatique était également rapide et la biodisponibilité était de 7,9 %, ce qui était inférieur à la biodisponibilité du médicament 7,9 %, ce qui était inférieur à une suspension de nanocristaux ou à une dispersion amorphe préparée par la même méthode.

III.3.3. Systèmes d'administration de médicaments auto-émulsifiants (SEDDS)

Les SEDDS sont un outil essentiel pour résoudre les problèmes de biodisponibilité des médicaments peu solubles. Grâce aux SEDDS, les médicaments hydrophobes peuvent être dissous, ce qui permet de les administrer sous la forme d'un comprimé forme de dosage unitaire pour l'administration orale. Lorsqu'un tel système liquide est libéré dans la lumière du tractus gastro-intestinal, il se disperse pour former une émulsion fine (micron/nano) à l'aide du liquide gastro-intestinal.

Cela conduit à la solubilisation in situ du médicament qui peut ensuite être absorbé. Par la suite. Les SEDDS sont composés d'huiles et de tensioactifs insolubles dans l'eau, soit d'huiles, de tensioactifs et de cosolvants (insolubles ou solubles dans l'eau).

Si un SEDDS liquide est transféré dans une forme de dosage solide, il combine les avantages d'un SEDDS liquide avec ceux d'une forme de dosage solide. Les SEDDS solides surmontent les limitations associées aux formulations liquides, qui les processus de fabrication qui entraînent des coûts de production élevés, l'incompatibilité entre la charge et l'enveloppe de gélatine molle, et les problèmes de température de stockage.

Un SEDDS solide composé d'Aerosil (support solide), Lauroglycol Fcc (huile), Labrasol (tensioactif) et Transcutol HP (co-surfactant) a été étudié. La taille des particules des gouttelettes d'huile formées au contact de l'eau était d'environ 147 nm.

Après administration orale à des rats à une dose de 100 mg/kg, la C_{max} était de 156 ng/ml (T_{max}=30 min) (Setthacheewakul *et al.*, 2010) et l'AUC était de 7,6 fois plus élevée que la C_{max}. l'ASC était 7,6 fois supérieure à celle d'une poudre de curcumine standard. Un autre SEDDS contenant du Cremophor, du Labrasol (tensioactif), Labrafac PG, Capryol 90 (huile) et curcumine a été préparé et formulé sous forme de granulés (Setthacheewakul *et al.*, 2010).

Il a rapidement formé des émulsions huile dans l'eau avec une gamme de tailles de particules de 25,8 à 28,8 nm. Une étude pharmacocinétique de la formulation chez le rat à une dose de 50 mg/kg a montré que l'absorption (AUC 32,3 µg/ml min) par rapport à une suspension aqueuse (AUC 2,5 µg/ml min).

III.3.4. Micelles

Les micelles polymériques (PM) ont suscité un grand intérêt en tant que DDS en raison de leur faible toxicité, leur bonne biocompatibilité, leur mode de libération modifié, leur temps de circulation sanguine et leur capacité à solubiliser des médicaments hydrophobes tels que le CUR au cœur des micelles (Akbar *et al.*, 2018).

L'auto-association de l'amphiphile en petits agrégats (diamètre inférieur à 100 nm) est appelée micelles. Solution, les agrégats ont un noyau hydrophobe entouré d'une couche hydrophile (figure18).

Les médicaments hydrophobes sont alors dissous dans le noyau, formant ainsi une solution aqueuse de ces médicaments, généralement pour un dosage parentéral.

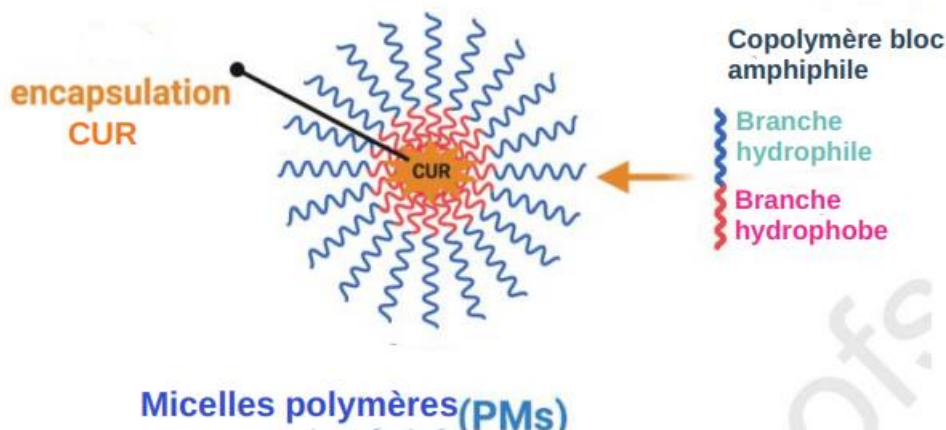


Figure 17. Représentation schématique des micelles polymériques (PMs) obtenues par copolymères amphiphiles (Li *et al.*, 2018) .

Un système de formation de micelles in situ pour l'absorption orale de la curcumine a été préparé (Y. B. Pawar *et al.*, 2012). la biodisponibilité orale de la formulation optimisée a été évaluée chez des rats à une dose de 250 mg/kg. La suspension de curcumine de contrôle avait une C_{max} et une AUC de 32,29 ng/ml et 38,07 ng/ml h, respectivement. La formulation a amélioré la C_{max} et l'AUC de 11,56 et 35,8 fois, respectivement, par rapport au contrôle.

Parmi les nouveaux systèmes décrits ci-dessus, ceux pour lesquels on dispose de données pharmacocinétiques humaines sont résumés ci-dessous (Hoogevest, 2017). Certains d'entre eux peuvent être préalablement conçus pour une fonction spécifique à partir de conjugués PEG-lipides incorporant des terminaisons PEG fonctionnalisées, comme l'amine, l'acide carboxylique, l'azide, aldéhyde, thiol et hydroxy .

Les hydrogels (HG) ont commencé à être étudiés en 1960, bien que l'origine du terme "hydrogel" est apparu en 1894 et a été commercialisé pour la première fois en 1949 avec l'application de poly(alcool vinylique) réticulé au formaldéhyde pour des applications biomédicales (Cascone et Lamberti, 2020). Après de longues années d'applications industrielles, les HG ont été largement étudiés en raison de leurs réseaux tridimensionnels, leur non-solubilité dans l'eau à une température ou un physiologique, de leur capacité de gonflement notable dans les milieux aqueux et de leur porosité par des interactions physiques (par exemple, liaisons hydrogène, enchevêtrement de chaînes, gélification ionique et interactions de van der Waals) ou chimiques.

Ces caractéristiques permettent l'absorption et la rétention d'eau dans les espaces interstitiels entre les chaînes, qui augmentent leur volume et potentialisent une multitude de comportements

mécaniques différents, ce qui en fait un matériau intéressant et potentiellement intelligent (c.-à-d. réactif à des stimuli externes). Pour être utilisés comme systèmes de libération contrôlée de molécules bioactives (Pettinelli *et al.*, 2020)).

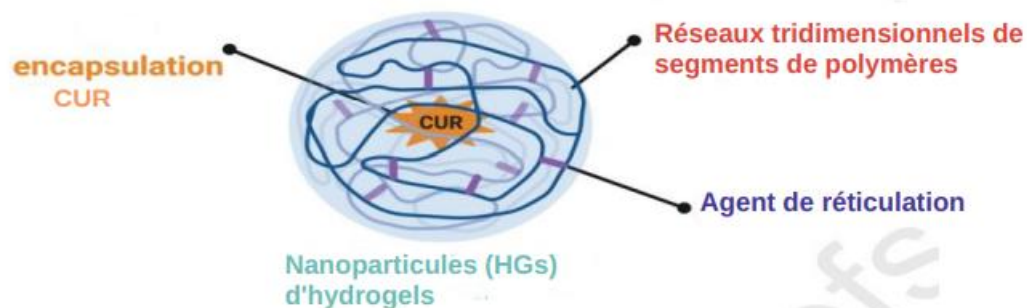


Figure 19. Représentation schématique des nanoparticules d'hydrogels (HGs) (Li *et al.*, 2018).

Conclusion

Conclusion

La curcumine possède plusieurs propriétés intéressantes pour les applications médicales, notamment antimicrobien, antioxydant, anti-inflammatoire et une excellente activité antitumorale.

Cependant, il présente plusieurs inconvénients (par exemple, faible solubilité dans l'eau et instabilité), ce qui rend difficile la création de formulations stables destinées à être commercialisées. L'encapsulation de la curcumine vise à surmonter ces défis en la protégeant de la dégradation, en améliorant sa solubilité et en prolongeant son temps de circulation dans l'organisme.

Par le biais de diverses approches exposées dans notre étude, nous avons entrepris une comparaison approfondie des résultats issus d'études portant sur l'amélioration de la biodisponibilité de la curcumine. Notre analyse s'est principalement concentrée sur plusieurs méthodes, dont la co-administration avec la pipérine, ainsi que l'encapsulation de la curcumine au moyen de nanoparticules, de liposomes et de cyclodextrines. Ces dernières méthodes ont suscité un vif intérêt en raison de leur efficacité apparente.

En utilisant ces méthodes d'encapsulation, la biodisponibilité de la curcumine peut être augmentée de manière significative, permettant ainsi à l'organisme de mieux absorber et utiliser ses propriétés bénéfiques. Cependant, il est important de noter que la recherche dans ce domaine est en constante évolution, et les avantages spécifiques de chaque méthode peuvent varier en fonction de facteurs tels que la conception de la formulation, la taille des particules, et la voie d'administration.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

- Abdellatif, F. H. H., & Abdellatif, M. M. (2021). Chapter 30 - Utilization of sustainable biopolymers in textile processing. In N. Ibrahim & C. M. Hussain (Eds.), *Green Chemistry for Sustainable Textiles* (pp. 453-469). Woodhead Publishing.
- Ahmed, K., Mikhail, W. Z., Sobhy, H. M., Radwan, E. M. M., El Din, T. S., & Youssef, A. (2019). Effect of Lambda-Cyhalothrin as nanopesticide on cotton leafworm, *Spodoptera littoralis* (Boisd.). *Egyptian Journal of Chemistry*, 62(7), 1263-1275.
- Ak, T., & Gülçin, İ. (2008). Antioxidant and radical scavenging properties of curcumin. *Chemico-Biological Interactions*, 174(1), 27-37.
- Alappat, L., & Awad, A. B. (2010). Curcumin and obesity: evidence and mechanisms. *Nutrition reviews*, 68(12), 729-738.
- Ammon, H., Anazodo, M., Safayhi, H., Dhawan, B., & Srimal, R. (1992). Curcumin: a potent inhibitor of leukotriene B4 formation in rat peritoneal polymorphonuclear neutrophils (PMNL). *Planta medica*, 58(02), 226-226.
- Ammon, H. P., & Wahl, M. A. (1991). Pharmacology of *Curcuma longa*. *Planta medica*, 57(01), 1-7.
- Ashkani-Esfahani, S., Imanieh, M., Khoshneviszadeh, M., Meshksar, A., Noorafshan, A., Geramizadeh, B., Ebrahimi, S., Handjani, F., & Tanideh, N. (2012). The healing effect of arnebia euchroma in second degree burn wounds in rat as an animal model. *Iranian Red Crescent Medical Journal*, 14(2), 70.
- Bakan, J. A. (1973). Microencapsulation of foods and related products. *Food Technol*, 27, 34-44.
- Banach, M., Serban, C., Aronow, W. S., Rysz, J., Dragan, S., Lerma, E. V., Apetrii, M., & Covic, A. (2014). Lipid, blood pressure and kidney update 2013. *Int Urol Nephrol*, 46(5), 947-961.
- Baranauskienė, R., Venskutonis, P. R., Dewettinck, K., & Verhé, R. (2006). Properties of oregano (*Origanum vulgare* L.), citronella (*Cymbopogon nardus* G.) and marjoram (*Majorana hortensis* L.) flavors encapsulated into milk protein-based matrices. *Food research international*, 39(4), 413-425.
- Barry, J., Fritz, M., Brender, J. R., Smith, P. E., Lee, D. K., & Ramamoorthy, A. (2009). Determining the effects of lipophilic drugs on membrane structure by solid-state NMR spectroscopy: the case of the antioxidant curcumin. *J Am Chem Soc*, 131(12), 4490-4498.
- Beristain, C. I., Vazquez, A., Garcia, H. S., & Vernon-Carter, E. J. (1996). Encapsulation of orange peel oil by co-crystallization. *LWT-Food Science and Technology*, 29(7), 645-647.
- Biswas, S. K. (2016). Does the Interdependence between Oxidative Stress and Inflammation Explain the Antioxidant Paradox? *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 5698931.
- Bong, P.-H. (2000). Spectral and photophysical behaviors of curcumin and curcuminoids. *Bulletin-Korean Chemical Society*, 21(1), 81-86.
- Cascone, S., & Lamberti, G. (2020). Hydrogel-based commercial products for biomedical applications: A review. *International Journal of pharmaceutics*, 573, 118803.
- Cheng, S. Y., Yuen, M. C. W., Kan, C. W., Cheuk, K. K. L., Chui, C. H., & Lam, K. H. (2009). Cosmetic textiles with biological benefits: Gelatin microcapsules containing Vitamin C. *International journal of molecular medicine*, 24(4), 411-419.

- Cuomo, J., Appendino, G., Dern, A. S., Schneider, E., McKinnon, T. P., Brown, M. J., Togni, S., & Dixon, B. M. (2011). Comparative absorption of a standardized curcuminoid mixture and its lecithin formulation. *Journal of natural products*, 74(4), 664-669.
- Desai, K. G. H., & Park, H. (2005). Recent developments in microencapsulation of food ingredients. *Drying technology*, 23(7), 1361-1394.
- Dhillon, N., Aggarwal, B. B., Newman, R. A., Wolff, R. A., Kunnumakkara, A. B., Abbruzzese, J. L., Ng, C. S., Badmaev, V., & Kurzrock, R. (2008). Phase II trial of curcumin in patients with advanced pancreatic cancer. *Clin Cancer Res*, 14(14), 4491-4499.
- Eigner, D., & Scholz, D. (1999). Ferula asa-foetida and Curcuma longa in traditional medical treatment and diet in Nepal. *Journal of ethnopharmacology*, 67(1), 1-6.
- El-Kader, A., & Abu Hashish, H. (2020). Encapsulation techniques of food bioproduct. *Egyptian Journal of Chemistry*, 63(5), 1881-1909.
- Fang, M., Jin, Y., Bao, W., Gao, H., Xu, M., Wang, D., Wang, X., Yao, P., & Liu, L. (2012). In vitro characterization and in vivo evaluation of nanostructured lipid curcumin carriers for intragastric administration. *International journal of nanomedicine*, 5395-5404.
- Fang, Z., & Bhandari, B. (2010). Encapsulation of polyphenols—a review. *Trends in food science & technology*, 21(10), 510-523.
- Farhangkhoei, H., Khan, Z. A., Chen, S., & Chakrabarti, S. (2006). Differential effects of curcumin on vasoactive factors in the diabetic rat heart. *Nutrition & metabolism*, 3(1), 1-8.
- Gharsallaoui, A., Roudaut, G., Chambin, O., Voille, A., & Saurel, R. (2007). Applications of spray-drying in microencapsulation of food ingredients: An overview. *Food research international*, 40(9), 1107-1121.
- Govindarajan, V., & Stahl, W. H. (1980). Turmeric—chemistry, technology, and quality. *Critical Reviews in Food Science & Nutrition*, 12(3), 199-301.
- Graves, R. (1972). Uses for microencapsulation in food additives. *Cereal Science Today*, 17(4), 107-110.
- Gunning, Y. M., Gunning, P. A., Kemsley, E. K., Parker, R., Ring, S. G., Wilson, R. H., & Blake, A. (1999). Factors affecting the release of flavor encapsulated in carbohydrate matrixes. *Journal of Agricultural and food Chemistry*, 47(12), 5198-5205.
- Gupta, N. K., & Dixit, V. K. (2011). Bioavailability enhancement of curcumin by complexation with phosphatidyl choline. *Journal of pharmaceutical sciences*, 100(5), 1987-1995.
- Hewlings, & Kalman. (2017). Curcumin: A review of its effects on human health. *Foods*, 6(10), 92.
- Hewlings, & Kalman. (2017). Curcumin: A Review of Its Effects on Human Health. *Foods*, 6(10).
- Hewlings, S. J., & Kalman, D. S. (2017). Curcumin: A review of its effects on human health. *Foods*, 6(10), 92.
- Heywood, J. B. (2018). *Internal combustion engine fundamentals*. McGraw-Hill Education.
- Holder, G. M., Plummer, J. L., & Ryan, A. J. (1978). The metabolism and excretion of curcumin (1, 7-bis-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-1, 6-heptadiene-3, 5-dione) in the rat. *Xenobiotica*, 8(12), 761-768.
- Hoogevest, P. (2017). Review—an update on the use of oral phospholipid excipients. *European journal of pharmaceutical sciences*, 108, 1-12.

- Huang, M.-T., Lou, Y.-R., Ma, W., Newmark, H. L., Reuhl, K. R., & Conney, A. H. (1994). Inhibitory effects of dietary curcumin on forestomach, duodenal, and colon carcinogenesis in mice. *Cancer research*, 54(22), 5841-5847.
- Huang, M.-T., Ma, W., Lu, Y.-P., Chang, R. L., Fisher, C., Manchand, P. S., Newmark, H. L., Conney, A. H., & You, M. (1995). Effects of curcumin, demethoxycurcumin, bisdemethoxycurcumin and tetrahydrocurcumin on 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate-induced tumor promotion. *Carcinogenesis*, 16(10), 2493-2497.
- Huang, M.-T., Smart, R. C., Wong, C.-Q., & Conney, A. H. (1988). Inhibitory effect of curcumin, chlorogenic acid, caffeic acid, and ferulic acid on tumor promotion in mouse skin by 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate. *Cancer research*, 48(21), 5941-5946.
- I Ré, M. (1998). Microencapsulation by spray drying. *Drying technology*, 16(6), 1195-1236.
- Ireson, C., Orr, S., Jones, D. J., Verschoyle, R., Lim, C.-K., Luo, J.-L., Howells, L., Plummer, S., Jukes, R., & Williams, M. (2001). Characterization of metabolites of the chemopreventive agent curcumin in human and rat hepatocytes and in the rat in vivo, and evaluation of their ability to inhibit phorbol ester-induced prostaglandin E2 production. *Cancer research*, 61(3), 1058-1064.
- Jafari, S. M., Assadpoor, E., Bhandari, B., & He, Y. (2008). Nano-particle encapsulation of fish oil by spray drying. *Food research international*, 41(2), 172-183.
- Jafari, Y., & Bhandari, B. (2008). Encapsulation efficiency of food flavours and oils during spray drying. *Drying technology*, 26(7), 816-835.
- Jagetia, G. C., & Rajanikant, G. K. (2012). Acceleration of wound repair by curcumin in the excision wound of mice exposed to different doses of fractionated γ radiation. *International wound journal*, 9(1), 76-92.
- Jiang, T., Liao, W., & Charcosset, C. (2020). Recent advances in encapsulation of curcumin in nanoemulsions: A review of encapsulation technologies, bioaccessibility and applications. *Food research international*, 132, 109035.
- Jovanovic, S. V., Steenken, S., Boone, C. W., & Simic, M. G. (1999). H-atom transfer is a preferred antioxidant mechanism of curcumin. *Journal of the American Chemical Society*, 121(41), 9677-9681.
- Kakkar, V., Singh, S., Singla, D., & Kaur, I. P. (2011). Exploring solid lipid nanoparticles to enhance the oral bioavailability of curcumin. *Molecular nutrition & food research*, 55(3), 495-503.
- Kanai, M., Imaizumi, A., Otsuka, Y., Sasaki, H., Hashiguchi, M., Tsujiko, K., Matsumoto, S., Ishiguro, H., & Chiba, T. (2012). Dose-escalation and pharmacokinetic study of nanoparticle curcumin, a potential anticancer agent with improved bioavailability, in healthy human volunteers. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 69, 65-70.
- King, A. H. (1995). Encapsulation of food ingredients: a review of available technology, focusing on hydrocolloids.
- Kumar, A., & Sharma, S. (2008). An evaluation of multipurpose oil seed crop for industrial uses (*Jatropha curcas* L.): A review. *Industrial crops and products*, 28(1), 1-10.
- Kurd, S. K., Smith, N., VanVoorhees, A., Troxel, A. B., Badmaev, V., Seykora, J. T., & Gelfand, J. M. (2008). Oral curcumin in the treatment of moderate to severe psoriasis vulgaris: A prospective clinical trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 58(4), 625-631.
- Kurita, T., & Makino, Y. (2013). Novel curcumin oral delivery systems. *Anticancer research*, 33(7), 2807-2821.

- LaBell, F. (1991). Co-crystallization process aids dispersion and solubility. *Food Processing*, 52(8), 60-63.
- Lakkis, J. M. (2007). *Encapsulation and controlled release technologies in food systems*. Wiley Online Library.
- Lestari, M. L., & Indrayanto, G. (2014). Curcumin. *Profiles of drug substances, excipients and related methodology*, 39, 113-204.
- Li, C., Zhang, Y., Su, T., Feng, L., Long, Y., & Chen, Z. (2012). Silica-coated flexible liposomes as a nanohybrid delivery system for enhanced oral bioavailability of curcumin. *International journal of nanomedicine*, 5995-6002.
- Li, M., Rouaud, O., & Poncelet, D. (2008). Microencapsulation by solvent evaporation: State of the art for process engineering approaches. *International Journal of pharmaceutics*, 363(1-2), 26-39.
- Li, S. P., Kowarski, C. R., Feld, K. M., & Grim, W. M. (1988). Recent advances in microencapsulation technology and equipment. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 14(2-3), 353-376.
- Li, Z.-l., Peng, S.-f., Chen, X., Zhu, Y.-q., Zou, L.-q., Liu, W., & Liu, C.-m. (2018). Pluronic modified liposomes for curcumin encapsulation: Sustained release, stability and bioaccessibility. *Food research international*, 108, 246-253.
- Lin, J.-K., Pan, M.-H., & Lin-Shiau, S.-Y. (2000). Recent studies on the biofunctions and biotransformations of curcumin. *Biofactors*, 13(1-4), 153-158.
- Lin, Y. G., Kunnumakkara, A. B., Nair, A., Merritt, W. M., Han, L. Y., Armaiz-Pena, G. N., Kamat, A. A., Spannuth, W. A., Gershenson, D. M., Lutgendorf, S. K., Aggarwal, B. B., & Sood, A. K. (2007). Curcumin inhibits tumor growth and angiogenesis in ovarian carcinoma by targeting the nuclear factor-kappaB pathway. *Clin Cancer Res*, 13(11), 3423-3430.
- Loap, S. (2008). Curcuma (partie I). *Phytothérapie*, 6(1), 22-28.
- Luzzi, L. A. (1970). Microencapsulation. *Journal of pharmaceutical sciences*, 59(10), 1367-1376.
- Madene, A., Jacquot, M., Scher, J., & Desobry, S. (2006). Flavour encapsulation and controlled release—a review. *International Journal of Food Science & Technology*, 41(1), 1-21.
- Maheshwari, R. K., Singh, A. K., Gaddipati, J., & Srimal, R. C. (2006). Multiple biological activities of curcumin: a short review. *Life sciences*, 78(18), 2081-2087.
- Mau, J.-L., Lai, E. Y., Wang, N.-P., Chen, C.-C., Chang, C.-H., & Chyau, C.-C. (2003). Composition and antioxidant activity of the essential oil from Curcuma zedoaria. *Food chemistry*, 82(4), 583-591.
- Menon, V. P., & Sudheer, A. R. (2007). Antioxidant and anti-inflammatory properties of curcumin. *Adv Exp Med Biol*, 595, 105-125.
- Messner, D. J., Sivam, G., & Kowdley, K. V. (2009). Curcumin reduces the toxic effects of iron loading in rat liver epithelial cells. *Liver International*, 29(1), 63-72.
- Mohandas, K., & Desai, D. (1999). Epidemiology of digestive tract cancers in India. V. Large and small bowel. *Indian journal of gastroenterology: official journal of the Indian Society of Gastroenterology*, 18(3), 118-121.
- Momoh, M. A., & Esimone, C. O. (2012). Phospholipon 90H (P90H)-based PEGylated microscopic lipospheres delivery system for gentamicin: an antibiotic evaluation. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 2(11), 889-894.

- Müller, R. H., Mäder, K., & Gohla, S. (2000). Solid lipid nanoparticles (SLN) for controlled drug delivery—a review of the state of the art. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics*, 50(1), 161-177.
- Nii, T., & Ishii, F. (2005). Encapsulation efficiency of water-soluble and insoluble drugs in liposomes prepared by the microencapsulation vesicle method. *International Journal of pharmaceutics*, 298(1), 198-205.
- Nishiyama, T., Mae, T., Kishida, H., Tsukagawa, M., Mimaki, Y., Kuroda, M., Sashida, Y., Takahashi, K., Kawada, T., & Nakagawa, K. (2005). Curcuminoids and sesquiterpenoids in turmeric (*Curcuma longa* L.) suppress an increase in blood glucose level in type 2 diabetic KK-Ay mice. *Journal of Agricultural and food Chemistry*, 53(4), 959-963.
- Noorafshan, A., & Ashkani-Esfahani, S. (2013). A review of therapeutic effects of curcumin. *Current pharmaceutical design*, 19(11), 2032-2046.
- Onoue, S., Takahashi, H., Kawabata, Y., Seto, Y., Hatanaka, J., Timmermann, B., & Yamada, S. (2010). Formulation design and photochemical studies on nanocrystal solid dispersion of curcumin with improved oral bioavailability. *Journal of pharmaceutical sciences*, 99(4), 1871-1881.
- Ouyang, H.-Z., Fang, L., Zhu, L., Zhang, L., Ren, X.-L., He, J., & Qi, A.-D. (2012). Effect of external factors on the curcumin/2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin: in vitro and in vivo study. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, 73, 423-433.
- Pan, M.-H., Huang, T.-M., & Lin, J.-K. (1999). Biotransformation of curcumin through reduction and glucuronidation in mice. *Drug metabolism and disposition*, 27(4), 486-494.
- Pari, L., & Murugan, P. (2007). Antihyperlipidemic effect of curcumin and tetrahydrocurcumin in experimental type 2 diabetic rats. *Renal failure*, 29(7), 881-889.
- Park, H. R., Rho, S.-J., & Kim, Y.-R. (2019). Solubility, stability, and bioaccessibility improvement of curcumin encapsulated using 4- α -glucanotransferase-modified rice starch with reversible pH-induced aggregation property. *Food Hydrocolloids*, 95, 19-32.
- Pawar, G., Popat, D., & Bansal, A. K. (2012). Phase behavior and oral bioavailability of amorphous Curcumin. *European journal of pharmaceutical sciences*, 47(1), 56-64.
- Pawar, Y. B., Purohit, H., Valicherla, G. R., Munjal, B., Lale, S. V., Patel, S. B., & Bansal, A. K. (2012). Novel lipid based oral formulation of curcumin: development and optimization by design of experiments approach. *International Journal of pharmaceutics*, 436(1-2), 617-623.
- Pemsel, M., Schwab, S., Scheurer, A., Freitag, D., Schatz, R., & Schlücker, E. (2010). Advanced PGSS process for the encapsulation of the biopesticide *Cydia pomonella* granulovirus. *The Journal of Supercritical Fluids*, 53(1-3), 174-178.
- Perrot, É., Paris, R., & Pâris, R. (1971). Les plantes médicinales.
- Pettinelli, N., Rodriguez-Llamazares, S., Bouza, R., Barral, L., Feijoo-Bandin, S., & Lago, F. (2020). Carrageenan-based physically crosslinked injectable hydrogel for wound healing and tissue repairing applications. *International Journal of pharmaceutics*, 589, 119828.
- Pía, L., Camacho-Alonso, F., Jiménez-Torres, M. J., Orduña-Domingo, A., & Gómez-García, F. (2011). Topical curcumin for the healing of carbon dioxide laser skin wounds in mice. *Photomedicine and laser surgery*, 29(12), 809-814.
- Pinho, E., Grootveld, M., Soares, G., & Henriques, M. (2014). Cyclodextrins as encapsulation agents for plant bioactive compounds. *Carbohydrate polymers*, 101, 121-135.

- Prasad, S., Tyagi, A. K., & Aggarwal, B. B. (2014). Recent developments in delivery, bioavailability, absorption and metabolism of curcumin: the golden pigment from golden spice. *Cancer research and treatment: official journal of Korean Cancer Association*, 46(1), 2-18.
- Priyadarsini, K. I., Maity, D. K., Naik, G. H., Kumar, M. S., Unnikrishnan, M. K., Satav, J. G., & Mohan, H. (2003). Role of phenolic O-H and methylene hydrogen on the free radical reactions and antioxidant activity of curcumin. *Free Radical Biology and Medicine*, 35(5), 475-484.
- Reddy, C. K., Agarwal, R. K., Shah, M. A., & Suriya, M. (2022). Chapter 4 - Encapsulation techniques for plant extracts. In S. A. Mir, A. Manickavasagan, & M. A. Shah (Eds.), *Plant Extracts: Applications in the Food Industry* (pp. 75-88). Academic Press.
- Reineccius, G. A. (1995). Controlled release techniques in the food industry.
- Reineccius, G. A. (2004). The spray drying of food flavors. *Drying technology*, 22(6), 1289-1324.
- Robinson, T. P., Ehlers, T., Hubbard Iv, R. B., Bai, X., Arbiser, J. L., Goldsmith, D. J., & Bowen, J. P. (2003). Design, synthesis, and biological evaluation of angiogenesis inhibitors: aromatic enone and dienone analogues of curcumin. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 13(1), 115-117.
- Ruby, A. J., Kuttan, G., Babu, K. D., Rajasekharan, K., & Kuttan, R. (1995). Anti-tumour and antioxidant activity of natural curcuminoids. *Cancer letters*, 94(1), 79-83.
- Sahebkar, A., Serban, M.-C., Ursoniu, S., & Banach, M. (2015). Effect of curcuminoids on oxidative stress: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Functional Foods*, 18, 898-909.
- Sanguansri, P., & Augustin, M. A. (2006). Nanoscale materials development—a food industry perspective. *Trends in food science & technology*, 17(10), 547-556.
- Sanidad, K. Z., Sukamtoh, E., Xiao, H., McClements, D. J., & Zhang, G. (2019). Curcumin: recent advances in the development of strategies to improve oral bioavailability. *Annual review of food science and technology*, 10, 597-617.
- Sanphui, P., Goud, N. R., Khandavilli, U. R., Bhanoth, S., & Nangia, A. (2011). New polymorphs of curcumin. *Chemical Communications*, 47(17), 5013-5015.
- Sasaki, H., Sunagawa, Y., Takahashi, K., Imaizumi, A., Fukuda, H., Hashimoto, T., Wada, H., Katanasaka, Y., Kakeya, H., & Fujita, M. (2011). Innovative preparation of curcumin for improved oral bioavailability. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 34(5), 660-665.
- Schmitt, C., Sanchez, C., Desobry-Banon, S., & Hardy, J. (1998). Structure and technofunctional properties of protein-polysaccharide complexes: a review. *Critical reviews in food science and nutrition*, 38(8), 689-753.
- Schrader, C., Schiborr, C., Frank, J., & Rimbach, G. (2011). Curcumin induces paraoxonase 1 in cultured hepatocytes in vitro but not in mouse liver in vivo. *British journal of nutrition*, 105(2), 167-170.
- Seo, S.-W., Han, H.-K., Chun, M.-K., & Choi, H.-K. (2012). Preparation and pharmacokinetic evaluation of curcumin solid dispersion using Solutol® HS15 as a carrier. *International Journal of pharmaceutics*, 424(1-2), 18-25.
- Setthacheewakul, S., Mahattanadul, S., Phadoongsombut, N., Pichayakorn, W., & Wiwattanapatapee, R. (2010). Development and evaluation of self-microemulsifying liquid and pellet formulations of curcumin, and absorption studies in rats. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics*, 76(3), 475-485.

- Shaikh, J., Ankola, D., Beniwal, V., Singh, D., & Kumar, M. R. (2009). Nanoparticle encapsulation improves oral bioavailability of curcumin by at least 9-fold when compared to curcumin administered with piperine as absorption enhancer. *European journal of pharmaceutical sciences*, 37(3-4), 223-230.
- Shakibaei, M., Kraehe, P., Popper, B., Shayan, P., Goel, A., & Buhrmann, C. (2015). Curcumin potentiates antitumor activity of 5-fluorouracil in a 3D alginate tumor microenvironment of colorectal cancer. *BMC Cancer*, 15(1), 250.
- Sharma, R. A., Gescher, A. J., & Steward, W. P. (2005). Curcumin: The story so far. *European Journal of Cancer*, 41(13), 1955-1968.
- Sharma, R. A., McLelland, H. R., Hill, K. A., Ireson, C. R., Euden, S. A., Manson, M. M., Pirmohamed, M., Marnett, L. J., Gescher, A. J., & Steward, W. P. (2001). Pharmacodynamic and pharmacokinetic study of oral Curcuma extract in patients with colorectal cancer. *Clinical Cancer Research*, 7(7), 1894-1900.
- Sharma, R. A., Steward, W. P., & Gescher, A. J. (2007). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of curcumin. *The molecular targets and therapeutic uses of curcumin in health and disease*, 453-470.
- Simon, A., Allais, D., Duroux, J., Basly, J., Durand-Fontanier, S., & Delage, C. (1998). Inhibitory effect of curcuminoids on MCF-7 cell proliferation and structure–activity relationships. *Cancer letters*, 129(1), 111-116.
- Singh, S. V., Hu, X., Srivastava, S. K., Singh, M., Xia, H., Orchard, J. L., & Zaren, H. A. (1998). Mechanism of inhibition of benzo [a] pyrene-induced forestomach cancer in mice by dietary curcumin. *Carcinogenesis*, 19(8), 1357-1360.
- Soh, S. H., & Lee, L. Y. (2019). Microencapsulation and nanoencapsulation using supercritical fluid (SCF) techniques. *Pharmaceutics*, 11(1), 21.
- Srimal, R. C., & Dhawan, B. N. (1973). Pharmacology of diferuloyl methane (curcumin), a non-steroidal anti-inflammatory agent. *J Pharm Pharmacol*, 25(6), 447-452.
- Sugawara, J., Akazawa, N., Miyaki, A., Choi, Y., Tanabe, Y., Imai, T., & Maeda, S. (2012). Effect of endurance exercise training and curcumin intake on central arterial hemodynamics in postmenopausal women: pilot study. *American journal of hypertension*, 25(6), 651-656.
- Sullivan, J. (1989). Fluid Power System: Theory and Applications. *Englewood Cliffs, New Jersey*.
- Takahashi, M., Uechi, S., Takara, K., Asikin, Y., & Wada, K. (2009). Evaluation of an oral carrier system in rats: bioavailability and antioxidant properties of liposome-encapsulated curcumin. *Journal of Agricultural and food Chemistry*, 57(19), 9141-9146.
- Tønnesen, H. H., & Karlsen, J. (1985). Studies on curcumin and curcuminoids. VI. Kinetics of curcumin degradation in aqueous solution. *Zeitschrift für Lebensmittel-untersuchung und-forschung*, 180(5), 402-404.
- Tønnesen, H. H., Karlsen, J., & van Henegouwen, G. B. (1986). Studien über Curcumin und Curcuminoiden. VIII. Photochemische Stabilität des Curcumins. *Zeitschrift für Lebensmittel-Untersuchung und Forschung*, 183, 116-122.
- Torkamani, A. E., Syahariza, Z. A., Norziah, M. H., Wan, A. K. M., & Juliano, P. (2018). Encapsulation of polyphenolic antioxidants obtained from Momordica charantia fruit within zein/gelatin shell core fibers via coaxial electrospinning. *Food bioscience*, 21, 60-71.
- Tsai, Y.-M., Chang-Liao, W.-L., Chien, C.-F., Lin, L.-C., & Tsai, T.-H. (2012). Effects of polymer molecular weight on relative oral bioavailability of curcumin. *International journal of nanomedicine*, 2957-2966.

- Turgeon, S., Schmitt, C., & Sanchez, C. (2007). Protein–polysaccharide complexes and coacervates. *Current Opinion in Colloid & Interface Science*, 12(4-5), 166-178.
- van Hoogevest, P. (2017). Review—an update on the use of oral phospholipid excipients. *European journal of pharmaceutical sciences*, 108, 1-12.
- Vareed, S. K., Kakarala, M., Ruffin, M. T., Crowell, J. A., Normolle, D. P., Djuric, Z., & Brenner, D. E. (2008). Pharmacokinetics of curcumin conjugate metabolites in healthy human subjects. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 17(6), 1411-1417.
- Wan, S., Sun, Y., Qi, X., & Tan, F. (2012). Improved bioavailability of poorly water-soluble drug curcumin in cellulose acetate solid dispersion. *Aaps pharmscitech*, 13, 159-166.
- Wang, Y.-J., Pan, M.-H., Cheng, A.-L., Lin, L.-I., Ho, Y.-S., Hsieh, C.-Y., & Lin, J.-K. (1997). Stability of curcumin in buffer solutions and characterization of its degradation products. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 15(12), 1867-1876.
- Wang, Y., Kimura, K., Huang, Q., Dubin, P. L., & Jaeger, W. (1999). Effects of salt on polyelectrolyte– micelle coacervation. *Macromolecules*, 32(21), 7128-7134.
- Xie, X., Tao, Q., Zou, Y., Zhang, F., Guo, M., Wang, Y., Wang, H., Zhou, Q., & Yu, S. (2011). PLGA nanoparticles improve the oral bioavailability of curcumin in rats: characterizations and mechanisms. *Journal of Agricultural and food Chemistry*, 59(17), 9280-9289.
- Yang, K.-Y., Lin, L.-C., Tseng, T.-Y., Wang, S.-C., & Tsai, T.-H. (2007). Oral bioavailability of curcumin in rat and the herbal analysis from *Curcuma longa* by LC–MS/MS. *Journal of chromatography B*, 853(1-2), 183-189.
- Youngs, R. (1986). Spray drying encapsulation-today's view. *Food Flavourings, Ingredients, Processing and Packaging*, 8, 31-33.
- Yousef, M. I., El-Demerdash, F. M., & Radwan, F. M. (2008). Sodium arsenite induced biochemical perturbations in rats: ameliorating effect of curcumin. *Food and Chemical Toxicology*, 46(11), 3506-3511.
- Yousef, M. I., Omar, S. A., El-Guendi, M. I., & Abdelmegid, L. A. (2010). Potential protective effects of quercetin and curcumin on paracetamol-induced histological changes, oxidative stress, impaired liver and kidney functions and haematotoxicity in rat. *Food and Chemical Toxicology*, 48(11), 3246-3261.
- Yu, H., & Huang, Q. (2012). Improving the oral bioavailability of curcumin using novel organogel-based nanoemulsions. *Journal of Agricultural and food Chemistry*, 60(21), 5373-5379.
- Zhongfa, L., Chiu, M., Wang, J., Chen, W., Yen, W., Fan-Havard, P., Yee, L. D., & Chan, K. K. (2012). Enhancement of curcumin oral absorption and pharmacokinetics of curcuminoids and curcumin metabolites in mice. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 69, 679-689.