UNIVERSITÉ DE LORRAINE | BIBLIOTHÈQUES UNIVERSITAIRES

AVERTISSEMENT
DROIT D'AUTEUR

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document. Toute contrefaçon, plagiat ou reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact bibliothèque : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr
(Cette adresse ne permet pas de contacter les auteurs)

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
34 COURS LÉOPOLD — CS 25233
54052 NANCY CEDEX
TÉL : 03 54 50 54 00
CONTACT@UNIV-LORRAINE.FR
WWW.UNIV-LORRAINE.FR

Thèse

Présentée et soutenue publiquement pour l'obtention du titre de

DOCTEUR DE l'UNIVERSITE DE LORRAINE

Mention : Génie biotechnologique et alimentaire

par **Nicolas DIDAT**

Nanoparticules de curcumine obtenues par nanoprécipitation : mécanismes de formation, d'évolution et stratégies de stabilisation

Soutenue le 27 mars 2026

Membres du jury :

Président du jury	Pr. Thibault Roques-Carmes	Professeur, Université de Lorraine, Nancy
Directeur de thèse :	Dr. Jordane Jasniewski	Maître de conférences HDR, Université de Lorraine, Nancy
Co-directeur de thèse :	Dr. Florentin Michaux	Maître de conférences, Université de Lorraine, Nancy
Rapporteurs :	Dr. Valérie Dupray	Maître de conférences HDR, Université de Rouen, Rouen
	Dr. François Ganachaud	Directeur de recherche CNRS, INSA, Lyon
Examinateurs :	Dr. Soizic Chevance	Maître de conférences HDR, CNRS, Rennes
	Pr. Anne Sapin-Minet	Professeur, Université de Lorraine, Nancy

Remerciements

Cette thèse a été réalisée au sein du Laboratoire d'Ingénierie des Biomolécules (LIBio) à l'Université de Lorraine, France.

Je tiens tout d'abord à remercier le docteur Valerie Dupray et le docteur François Ganachaud d'avoir accepté d'analyser ce travail en tant que rapporteurs. Je remercie également le docteur Soizic Chevance, le professeur Anne Sapin-Minet ainsi que le professeur Thibault Roques-Carmes de me faire l'honneur d'examiner ce travail en tant que membres du jury. Je leur suis sincèrement reconnaissant pour l'intérêt qu'ils portent à mes travaux et pour le temps qu'ils ont bien voulu y consacrer.

Je souhaite adresser mes remerciements les plus sincères à mes deux encadrants :

Je remercie tout d'abord mon directeur de thèse, le docteur Jordane Jasniewski, pour m'avoir fait confiance en acceptant de diriger ce travail. Merci pour ton accompagnement tout au long de ces trois années, pour ta disponibilité, ta patience, tes conseils scientifiques toujours pertinents, mais aussi pour ton soutien humain dans les moments plus difficiles. J'ai énormément appris à tes côtés, tant sur le plan scientifique que personnel, et je suis fier d'avoir pu réaliser cette thèse sous ta direction.

Je remercie également mon co-directeur de thèse, le docteur Florentin Michaux, pour son encadrement, ses conseils précieux, sa rigueur scientifique et son soutien constant tout au long de ce travail. Merci pour ton regard critique, ton exigence et ta bienveillance, qui m'ont permis de progresser et de gagner en maturité scientifique. Ce fut un réel plaisir de travailler avec vous deux.

Je tiens à exprimer ma gratitude au le professeur Sabine Bonnet et le docteur Younes Bouizi pour leur aide en RMN, Pierrick Durand pour les analyses de DRX, et Lise Salsi pour les observations en MEB, pour leur disponibilité, leur expertise et leurs précieux conseils.

Mes remerciements s'adressent également à l'ensemble des enseignants du laboratoire qui ont contribué, de près ou de loin, à ma formation sur les différents équipements du LIBio et qui m'ont prodigué de précieux conseils scientifiques.

Je remercie l'ensemble des techniciennes et des techniciens du laboratoire pour l'aide précieuse qu'ils et elles m'ont apportée tout au long de ces travaux, et plus particulièrement Aurélie Seiler et Blandine Simard pour leur implication et leur soutien constants. Merci pour votre aide sur le

plan scientifique, mais aussi (et surtout) pour votre présence et votre bienveillance sur le plan personnel.

Je remercie tous les stagiaires, doctorants et doctorantes, avec qui j'ai partagé de nombreux moments de travail et de convivialité, qui ont largement contribué à rendre la vie au laboratoire si agréable. J'ai une pensée particulière pour Maureen, Laura, Regis, Louise et Christina pour tous ces fous rires, ces cafés, et ces petits moments qui font toute la différence au quotidien.

Je souhaite adresser un remerciement tout particulier à mes stagiaires, et plus spécialement à Amal, pour son investissement, son sérieux et sa motivation tout au long de son stage. Ce fut un réel plaisir de travailler ensemble. Je remercie également Wendy pour son travail en lien avec cette thèse et pour nos échanges toujours constructifs.

Je remercie également mes amis, qui ont largement contribué à rendre ces années de thèse plus légères. Un immense merci à Benjamin, Clémence et Melvin, pour tous ces moments partagés autour d'un verre, des jeux de société, des discussions sans fin et des fous rires qui m'ont permis de souffler et de garder l'équilibre. Merci pour votre présence constante.

Je pense également à Aurélien, Nicolas, Valentine, Julie, et à tous ceux avec qui j'ai partagé des moments précieux, que ce soit l'été, lors de retrouvailles, ou à distance autour de longues sessions de jeu, qui ont aussi beaucoup compté. Ces amitiés, proches ou à distance, ont été essentielles pour traverser cette période et j'espère qu'on se reverra bientôt.

Et pour finir, je souhaite remercier du fond du cœur mes parents et ma sœur pour leur soutien constant tout au long de mes études et pour la confiance qu'ils m'ont toujours accordée. J'espère que vous êtes fiers de moi.

« Le hasard ne favorise que les esprits préparés. »

Louis Pasteur

Table des matières

Introduction générale 23

Etat de l'art 34

I. Contexte général de la formulation de composés bioactifs 34

1. Intérêt des composés bioactifs : familles et activités biologiques 34
2. Limitations majeures 36
   1) Solubilité 36
   2) Photosensibilité 37
   3) Thermosensibilité 37
   4) Sensibilité à l'oxygène 37
   5) Sensibilité au pH 38
3. Contraintes technologiques et sensorielles dans les matrices formulées 38
4. Biodisponibilité 39
5. Vers des systèmes colloïdaux pour améliorer la vectorisation des bioactifs 41
   1) Les émulsions 42
   2) Les micelles 43
   3) Les liposomes 43
   4) Les nanoparticules polymères 44
   5) Complexes protéines-polysaccharides 44
6. Limite de la vectorisation 46

II. La nanoprécipitation 47

1. Les différents procédés de nanoprécipitation 47
   1) Nanoprécipitation par émulsion-évaporation 47
   2) Nanoprécipitation par émulsion-diffusion 48
   3) Nanoprécipitation par déplacement de solvant 49
2. Mécanisme général 50
   1) Sursaturation 51

2) Nucléation 52
3) Croissance 52
4) Agrégation 52
3. Paramètres influençant la nanoprécipitation 53
1) La vitesse du mélange 53
2) Rapport solvant / non-solvant 54
3) Concentration du composé hydrophobe (soluté) 55
4) Température 55
5) Nature chimique du solvant 56
6) Stabilisation 57
4. Application de la nanoprécipitation pour les composés bioactifs 59
5. Nanoprécipitation de composés phénoliques 60
III. La curcumine 62
1. Origine, Structure et propriétés biologiques 63
1) Structure chimique de la curcumine 64
2) Propriétés biologiques 65
2. Travaux antérieurs sur la nanoprécipitation de la curcumine 67
IV. Stabilité colloïdale 70
1. Mécanismes de déstabilisation 71
1) Floculation 72
2) Coalescence 72
3) Mûrissement d'Ostwald 73
4) Sédimentation et crémage 73
5) Cristallisation 74
2. Stabilité des nanoparticules de curcumine 75
1) Phénomènes de déstabilisation des nanoparticules de curcumine 75
2) Théorie de LSW et modélisation 75

3) Limite du modèle 77

V. Stratégie de fonctionnalisation des particules précipités 78

1. Objectifs de la fonctionnalisation 78
2. Approches générales de fonctionnalisation 78
3. Utilisation de polymères naturels pour la fonctionnalisation 80

VI. De la dispersion colloïdale à la poudre : défis et implications 83

1. Méthodes de séchages des dispersions colloïdales 83
   1) Séchage par atomisation 83
   2) Spray-freeze drying 83
   3) Séchage en lit fluidisé 83
   4) Lyophilisation 83
2. Rôle des cryoprotectants 84
3. Déstabilisation des poudres de nanoparticules 88

VII. Contexte de l'étude et positionnement de la thèse 91

Matériels & Méthodes 97

I. Matériels 97

1. Composé phénolique utilisé : la curcumine 97
2. Polysaccharide utilisé : le chitosane 97
3. Liste des produits chimiques utilisés 97

II. Méthodes 98

1. Préparation des nanoparticules 98
   1) Préparation des nanoparticules par nanoprécipitation 98
   2) Etude de la stabilité dans différents milieux eau/acétone 98
2. Propriétés colloïdales des nanoparticules 99
   1) Détermination de la distribution de taille des particules et de la polydispersité en taille 99
   3) Mesure de la mobilité électrophorétique 100

4) Suivi de la stabilité par diffusion statique multiple de la lumière 102

5) Quantification de la curcumine dissoute à l'équilibre 104

3. Modélisation de la croissance des particules 104

4. Analyses structurales et thermiques 105

1) Résonance magnétique nucléaire (RMN) 105

2) Suivi de l'évolution structurale par diffraction des rayons X 106

3) Étude du comportement hygroscopique par sorption dynamique de vapeur (DVS) 107

4) Stabilité thermique par analyse thermogravimétrique (TGA) 107

5. Observation morphologique 108

6. Etude des propriétés technofonctionnelles 108

1) Activité antioxydante de la curcumine 108

2) Capacité des nanoparticules à stabiliser des émulsions de Pickering 109

3) Caractérisation de l'hydrophilie / hydrophobie de surface par goniométrie (angle de contact) 109

4) Caractérisation granulométrique des émulsions par granulométrie laser 110

Résultats & discussions 117

I. Premières investigations sur la nanoprécipitation de la curcumine 117

1. Introduction 117

2. Résultats 118

1) Impact de la concentration en curcumine 118

2) Impact de la force ionique 122

3) Effet du temps et de la température 124

4) Influence de la gomme d'acacia sur la formation et la stabilité des particules de curcumine 126

5) Approche différente de formation de particule par nanoprécipitation et influence de la température 128

6) Conclusion 131

II. Publication I : Exploration de la stabilité colloïdale des nanoparticules de curcumine formées par nanoprécipitation 132

1. Introduction 132

2. Article: Exploring the colloidal stability of curcumin nanoparticles formed by nanoprecipitation 134

3. Contribution de l'article 165

III. Caractérisation multi-échelle et stabilisation des nanoparticules de curcumine 166

1. Introduction 166

2. Stabilisation des nanoparticules de curcumine par enrobage de chitosane : impact sur la croissance et la stabilité colloïdale 167

3. Caractérisation structurale des particules à l'état sec 171

1) Morphologie des poudres après lyophilisation 172

2) Evaluation de la stabilité thermique 175

3) Analyse isotherme de la stabilité à l'oxydation 178

4) Comportement hygroscopique des poudres nanostructurées 181

4. Conclusion 185

IV. Utilisation de nanoparticules de curcumine pour la stabilisation d'émulsions de Pickering 187

1. Introduction 187

2. Caractérisation des nanoparticules : taille, charge et mouillabilité 188

3. Stabilisation des émulsions de Pickering par les nanoparticules de curcumine 191

1) Caractérisation des gouttelettes formées 191

2) Stabilité colloïdale par diffusion multiple de la lumière 192

3) Influence du Rapport massique huile/particule sur la taille initiale des gouttelettes 196

4) Stabilité cinétique 197

4. Conclusion 199

Conclusion et Perspectives..... 203

I. Conclusion générale 203

II. Perspectives..... 206

Table des figures (hors publication)

Figure 1 : Contraintes physico-chimiques et environnementales des composés bioactifs (adapté de Pateiro et al., 2021) 36

Figure 2 : Représentation schématique des principaux processus régissant la biodisponibilité par voie orale des polyphénols (adapté de Scheepens et al., 2010) 40

Figure 3 : Schémas illustrant les principales morphologies de nanoparticules rencontrées dans la littérature (adapté de Vieira and Conte-Junior, 2024)..... 42

Figure 4 : Représentation schématique de la classification des systèmes de co-encapsulation et de leurs propriétés fonctionnelles selon le type de vecteur (Adapté de Wen et al., 2025) 45

Figure 5 : Représentation schématique de la méthode d'évaporation du solvant (adapté de Zielińska et al., 2020) 48

Figure 6 : Représentation schématique de la méthode d'émulsification/diffusion de solvant. Adapté de (Zielińska et al., 2020)..... 49

Figure 7 : Illustration schématique de la méthode de nanoprécipitation par déplacement de solvant. Adapté de (Zielińska et al., 2020) 50

Figure 8 : Représentation schématique du mécanisme de nanoprécipitation par déplacement de solvant. Adapté de (Martínez Rivas et al., 2017) 51

Figure 9 : Principaux types de procédés de mélange pour la nanoprécipitation. (a) Nanoprécipitation par agitation mécanique ; (b) Flash nanoprécipitation et (c) nanoprécipitation microfluidique. Adapté de (Kuddushi et al., 2025) 54

Figure 10 : Structures chimiques de la curcumine, de la déméthoxycurcumine et de la bisdéméthoxycurcumine (Alhasawi et al., 2022). 64

Figure 11 : Tautomérie des curcuminoïdes (Rege et al., 2019) 64

Figure 12 : Voies de dégradation de la curcumine (Gordon et al., 2015)..... 65

Figure 13 : Principales activités biologiques de la curcumine (adapté de Xu et al., 2018) 66

Figure 14 : (a) Influence de la concentration en gélatine sur la taille et l'indice de polydispersité des nanoparticules de curcumine. (b) Evolution de la taille et du PdI au cours du temps en absence de stabilisant et avec 0,5 % p/v de gélatine (Yadav and Kumar, 2014a)..... 68

Figure 15 : Dissolution et pharmacocinétique orale de nanocristaux de curcumine obtenue par microfluidique.(A) Profils de dissolution comparés de la curcumine brute (courbe verte), des nanocristaux de curcumine CNC_S (courbe rouge, taille moyenne 59,29 nm) et des nanocristaux CNC_L (courbe verte foncé, taille moyenne 168,40 nm).(B) Courbes pharmacocinétiques plasmatiques après administration orale, montrant une biodisponibilité améliorée des formulations nanocristallisées : curcumine brute (courbe rouge) et nanocristaux de curcumine (courbe bleue) (Zheng et al., 2024).... 68

Figure 16 : Schéma décrivant les processus d'instabilité possibles d'une émulsion huile/eau (adapté de Ho et al., 2022)....72

Figure 17 : Evolution de la taille moyenne de nanoparticule de β-carotène fonction du temps pour différents ratios solvant/antisolvant. Les points correspondent aux mesures expérimentales (DLS), et les lignes aux prédictions du modèle basé sur la théorie de LSW (Liu et al., 2007a). 76

Figure 18 : Evolution du rayon équivalent des particules (a/2) en fonction de $t^{1/3}$, illustrant une cinétique de mûrissement d'Ostwald contrôlée par la diffusion $R^3 \propto t$ (Baldan, 2002). 77

Figure 19 : Comparaison de la libération in vitro du principe actif à partir de nanoparticules non enrobées (E-10, PE-1, PE-2) et enrobés (CS-E-10,CS-PE-1 et CS-PE-2) (Dandamudi et al., 2021). .81

Figure 20 : Représentation schématique des principales méthodes de séchages appliquées au nanoparticules ou aux biomolécules (Adapté de Emami et al., 2018)....84

Figure 21 : Variation de la taille hydrodynamique moyenne des nanoparticules de chitosane non enrobées (CS-NP), enrobées d'acide hyaluronique (HA-CS-NP) et enrobées d'alginate (ALG-CS-NP), en fonction de la concentration des différents cryoprotectants (Almalik et al., 2017) 87

Figure 22 : Taille et potentiel zêta de LyoSLNs (A,B) et de Lyo(SLN-ADN) (C,D) stockés dans différentes conditions pendant des durées allant de 1 à 12 mois (n=3) (Del Pozo-Rodríguez et al., 2009) 88

Figure 23 : Profils DRX de nanoplex CUR-CHI-HPMC et de co-amorphes CUR-TA après stockages accéléré (40°C, 75 % HR) pendant 0,1 et 3 mois (Lim et al., 2022) 89

Figure 24 : Préparation des nanoparticules de curcumine par nanoprécipitation 98

Figure 25 : Schéma de la préparation des nanoparticules de curcumine....99

Figure 26 : Schéma de principe d'un appareil de diffusion dynamique de la lumière 100

Figure 27 : Représentation de la double couche électrique et du potentiel Zêta ("MICROTRAC," 2025) 102

Figure 28 : Schéma du principe de la mesure par diffusion multiple statique de la lumière ("MICROTRAC," 2025)....103

Figure 29 : Observations en microscopie optique (×40) des particules de curcumine formées à différentes concentrations initiales en curcumine : (A) 0,01 % (m/v), (B) 0,5 % (m/v)....120

Figure 30 : Micrographies obtenues par microscopie électronique à balayage (MEB) de particules de curcumine à 0,3 % (m/v) (A) × 10 000 et (B) × 40 000 122

Figure 31 : Suivi de l'évolution de la taille des particules de curcumine 0,2 $mg.mL^{-1}$ (0,02 % m/v) à différentes températures (4°C, 25°C et 37°C) 130

Figure 32 : Evolution de la taille hydrodynamique moyenne (nm) et de l'indice de polydispersité (PdI) en fonction du temps des nanoparticules de curcumine en dispersion aqueuse (0,2 $mg.mL^{-1}$) comparant

les particules non enrobées et enrobées par le chitosane (0,01 % m/v). Les mesures ont été réalisées par DLS au cours du temps (25 °C). Les valeurs représentent la moyenne ± écart-type (n = 3).....169

Figure 33 : Micrographies MEB de nanoparticules de curcumine après lyophilisation en l'absence ou en présence de cryoprotecteurs (A) nanoparticules nues ; (B) avec saccharose 10 % (p/p) ; (C) avec tréhalose 10 % (p/p) ; (D) avec chitosane 0,01 % (m/v). 174

Figure 34 : Profils de perte de masse en fonction de la température pour la curcumine native, les nanoparticules de curcumine (NPs), les NPs enrobées de chitosane et le chitosane natif. Les courbes illustrent les différences de stabilité thermique et de comportement de dégradation selon la composition. 176

Figure 35 : Suivi isotherme de la perte de masse à 150 °C sous atmosphère oxydante pour la curcumine native, les nanoparticules de curcumine (NPs curcumine), les nanoparticules enrobées de chitosane (NPs curcumine-chitosane) et le chitosane natif.....180

Figure 36 : Isothermes d'adsorption et de désorption de vapeur d'eau des poudres de curcumine native, de nanoparticules de curcumine et de nanoparticules enrobées de chitosane, mesurées à 25 °C. 182

Figure 37 : Mesures d'angle de contact à l'état sec des nanoparticules de curcumine. (A) Nanoparticules de curcumine non enrobées. (B) Nanoparticules de curcumine enrobées de chitosane. 189

Figure 38 : Analyse par diffusion multiple de la lumière de la stabilité cinétique d'émulsions huile/eau : (A) transmission (ΔT) et (B) rétrodiffusion (ΔR) d'une émulsion témoin stabilisée par le Tween 80, (C) ΔT et (D) ΔR d'une émulsion de Pickering stabilisée par des nanoparticules de curcumine non enrobées, et (E) ΔT et (F) ΔR d'une émulsion de Pickering stabilisée par des nanoparticules de curcumine enrobées de chitosane. 193

Figure 39 : Evolution du TSI sur la première heure (A) et 21 jours (B) à hauteur de 20-25 mm du tube pour le témoin (Tween 80) et les émulsions de Pickering avec et sans chitosane (Rm 0,01).....194

Figure 40 : Influence du rapport massique nanoparticules/huile (Rm) sur les propriétés granulométriques des émulsions de Pickering stabilisées par des nanoparticules de curcumine nues et enrobées de chitosane. (A) Diamètre médian des gouttelettes (D50) et (B) facteur de dispersion (Span) mesurés par granulométrie laser immédiatement après l'émulsification (t_0) 196

Figure 41 : Évolution du Turbiscan Stability Index (TSI) en fonction du temps, mesuré entre 20 et 25 mm de hauteur du tube, pour des émulsions stabilisées par des nanoparticules de curcumine sans chitosane (A) et enrobées de chitosane (B), pour différents rapports massiques nanoparticules/huile (Rm) 197

Figure 42 : Évolution du TSI sur 21 jours (zone 20–25 mm du tube) pour des émulsions stabilisées par des nanoparticules de curcumine nues (A) et enrobées de chitosane (B), pour différents Rm. 198

Liste des équations (hors publication)

Équation 1 : Loi de Stokes 73
Équation 2 : Loi cubique de croissance selon LSW 75
Équation 3 : Constante du mûrissement selon LSW 75
Équation 4 : Equation de Stokes-Einstein 99
Équation 5 : Calcul de la mobilité électrophorétique (modèle de Smoluchowski) 101
Équation 6 : Calcul du potentiel Zêta (équation de Smoluchowski) 101
Équation 7 : Formule de calcul de l'indice de stabilité Turbiscan (TSI) 104
Équation 8 : Modèle classique de LSW décrivant la croissance cubique moyenne des particules au cours d'un mûrissement d'Ostwald 105
Équation 9 : Expression théorique de la constante de grossissement k selon la théorie de LSW 105
Équation 10 : Calcul de la solubilité à l'équilibre C^{∞} 105
Équation 11 : Calcul du span 111

Liste des tableaux (hors publication)

Tableau 1 : Exemples de molécules bioactives et de leurs effets biologiques 35

Tableau 2 : Propriétés physico-chimiques de solvants couramment utilisés en nanoprécipitation 57

Tableau 3 : Exemples d'agents stabilisants utilisés en nanoprécipitation 58

Tableau 4 : Principales études rapportant la formation de nanoparticules de curcumine par précipitation anti-solvant et procédés apparentés 61

Tableau 5 : Principales approches de fonctionnalisation des nanoparticules issues de nanoprécipitation 79

Tableau 6 : Effet des différentes concentrations de pectine sur l'efficacité d'encapsulation (%), le rendement en particule (%), la capacité de charge (%), le TSI (%) et la rétrodiffusion (R %) des nanoparticules de zéine/pectine encapsulant des tanshinones (Elmizadeh et al., 2024) 82

Tableau 7 : Effet de différents cryoprotectants sur la reconstitution et la taille de nanoparticules de curcumine lyophilisées (Yadav and Kumar, 2014a).....85

Tableau 8 : Composition des milieux eau/acétone utilisés pour l'étude de la stabilité des nanoparticules de curcumine. Le pourcentage d'acétone final tient compte de l'ajout de la solution de curcumine dissoute dans l'acétone 98

Tableau 9 : Variation de la concentration en curcumine : Effets sur la taille et la distribution des particules (moyenne ± écart type, n = 3 préparations indépendantes) 119

Tableau 10 : Effet de la force ionique sur la taille, la polydispersité et le potentiel zêta des nanoparticules de curcumine formulées à 0,3 % (m/v) 123

Tableau 11 : Suivi de la taille et de la polydispersité des particules de curcumine à 0,3 % (m/v) à 4 °C et 25 °C : Étude de stabilité dans le temps 124

Tableau 12 : Stabilité des particules de curcumine à 0,3 % (m/v) en présence de gomme arabique de 0,2 % (m/v) : Suivi de la taille et de la polydispersité à 4 °C. 126

Tableau 13 : Impact de la température sur la formation des particules de curcumine à 0,2 mg.mL^{-1} (0,02 % m/v) 129

Tableau 14 : Paramètres du modèle GAB obtenus à partir des isothermes d'adsorption 183

Tableau 15 : Angles de contact obtenus pour les nanoparticules de curcumine non enrobées et enrobées de chitosane 189

Tableau 16 : D_{50} et span obtenus par granulométrie laser pour le témoin ainsi que les émulsions stabilisées par les nanoparticules de curcumine avec et sans chitosane après formations des émulsions (t_0) 191

Listes des abréviations (hors publication)

ABTS	2,2′-azino-bis-3-éthylbenzothiazoline-6-sulfonate
Aw	Activité de l'eau
Cur	Curcumine
DLS	Dynamic Light Scattering (Diffusion dynamique de la lumière)
DRX	Diffraction des rayons X
DVS	Sorption dynamique de vapeur
GA	Gomme d'acacia
HPLC	High Performance Liquid Chromatography (Chromatographie liquide haute performance)
LSW	Théorie de Lifshitz-Slyozov-Wagner
NPs	Nanoparticules
PdI	Polydispersity Index (Indice de polydispersité)
RH	Humidité relative
RMN	Résonance magnétique nucléaire
MEB	Microscopie électronique à balayage
TGA	ThermoGravimetric Analysis (Analyse thermogravimétrique)
TSI	Turbiscan Stability index (Indice de stabilité Turbiscan)

Liste des publications et communications

Posters / Communications orales :

Nicolas Didat, Florentin Michaux, Jérémy Petit & Jordane Jasniewski, *Investigation of Ostwald ripening dynamics of curcumin nanoparticles*. 14th Microencapsulation Training School, Bioencapsulation Research Group (BRG), 8-10 octobre 2024, Nancy (ENSAIA, Université de Lorraine)

Nicolas Didat, Florentin Michaux & Jordane Jasniewski, *Formation de nanoparticules de curcumine par nanoprécipitation : contrôle de la taille et maîtrise de la stabilité colloïdale*. Journées Nano'Est, 10-11 septembre 2024, Strasbourg (Institut Charles Sadron).

Nicolas Didat, Florentin Michaux & Jordane Jasniewski, *Exploring Ostwald ripening in curcumin nanoparticles: kinetics and phase behavior*. Journée scientifique de l'École Doctorale SIReNa, 27 mars 2025, Nancy (ENSAIA, Université de Lorraine).

Publication :

Nicolas Didat, Jordane Jasniewski, Pierrick Durand, Sabine Bouguet-Bonnet, Younes Bouizi, Florentin Michaux, *Exploring the colloidal stability of curcumin nanoparticles formed by nanoprecipitation*, Current Research in Food Science, Volume 12, 2026,101275, ISSN 2665-9271, https://doi.org/10.1016/j.crfs.2025.101275

Introduction générale

Introduction générale

De l'organisation cellulaire aux structures minérales, la nature excelle dans l'art de concevoir des architectures sophistiquées à partir d'éléments simples, des systèmes complexes, hiérarchisés, et fonctionnels, souvent à l'échelle nanométrique comme en témoignent par exemple la nacre des coquillages ou encore la structure osseuse (Fu *et al.*, 2025). Cette ingéniosité inspire depuis longtemps les scientifiques dans la conception de matériaux fonctionnels, qu'il s'agisse par exemple de composites résistants imitant la nacre ou de biomatériaux inspirés de l'os (Zhao *et al.*, 2018; Liu *et al.*, 2025). Parmi les richesses que recèle la nature, les molécules bioactives occupent une place centrale.

Elles sont issues d'une grande diversité d'organismes comme les plantes, les micro-organismes, les organismes marins et également d'animaux terrestres, tels que les venins de serpents ou les peptides antimicrobiens d'origine porcine (Harvey, 2008; Cañas *et al.*, 2021; Ji *et al.*, 2023). Les composés bioactifs constituent une véritable source d'innovation thérapeutique. Parmi les exemples emblématiques figurent la quinine, extraite du quinquina, utilisée historiquement contre le paludisme ou encore la ziconotide, un analgésique puissant dérivé du venin de cône marin, *Conus magus,* aujourd'hui employé comme alternative pour la prise en charge de douleurs chroniques sévères (Christensen, 2021; Safavi-Hemami *et al.*, 2019). Ils se distinguent par des propriétés remarquables telles que des activités antioxydantes, anti-inflammatoires, antimicrobiennes ou encore anticancéreuses, qui en font des candidats de choix pour de nombreuses applications médicales et technologiques.

Cependant leur exploitation thérapeutique ou technologique reste limitée par des contraintes majeures, telles que leur instabilité en solution ainsi que leur faible solubilité dans l'eau, ce qui compromet fortement leur biodisponibilité (Dahiya *et al.*, 2023; Zhuo *et al.*, 2024). Pour pallier ces limitations, de nombreuses stratégies de formulation ont été développées, notamment des approches d'encapsulation reposant sur des différents types de matrices : polymères (polysaccharides, protéines), sous forme de gels ou de coacervats, et lipidiques, comme les émulsions ou les liposomes (Kamble *et al.*, 2025). Dans ce contexte, les nanoparticules se sont imposées comme une solution particulièrement prometteuse. Définies comme des structures colloïdales dont au moins une dimension est inférieure à 100 nm, elles peuvent néanmoins s'étendre jusqu'à quelques centaines de nanomètres selon les définitions adoptées dans les domaines pharmaceutique et alimentaire. Leur taille nanométrique confère à ces systèmes des propriétés uniques, notamment une surface spécifique très élevée (par exemple, une particule

de 100 nm présente une surface spécifique par unité de masse environ 50 à 100 fois supérieure à celle d'une particule micrométrique de même matériau), ce qui améliore l'adsorption et la réactivité. Par ailleurs, leur dimension, comparable à celle des structures biologiques (membrane cellulaires ≈ 5-10 nm d'épaisseur, pores membranaires ou voies endocytaires ≈ 50-200 nm) favorise des interactions renforcées avec les cellules, en facilitant l'adhésion, l'internalisation ou le passage transcellulaire (Chakraborty *et al.*, 2024; Mitragotri and Lahann, 2009; Pandey *et al.*, 2024). L'exploitation de ces propriétés ouvrent la voie à des applications dans les domaines pharmaceutiques, médicaux, agroalimentaire ou encore cosmétique.

La formulation de nanoparticules à base de composés naturels constitue ainsi une piste particulièrement prometteuse pour améliorer la biodisponibilité et la stabilité de ces molécules peu solubles et sensibles. Ce développement doit cependant se faire en tenant compte des préoccupations de sécurité associées aux nanoparticules inorganiques, comme le TiO_2 ou le SiO_2, dont l'accumulation dans l'organisme a été reliée à des effets toxiques voire cancérogènes (Murugadoss *et al.*, 2017; Shi *et al.*, 2013).

Mais si les propriétés offertes par ces systèmes sont avantageuses, encore faut-il pouvoir les préserver dans le temps. En effet, une fois les nanoparticules formées, celles-ci n'existent pas dans un état figé. Elles évoluent en interagissant avec leur environnement, et peuvent se transformer progressivement sous l'effet de phénomènes physico-chimiques tels que l'agrégation, la coalescence, le mûrissement d'Ostwald ou la cristallisation. Certains de ces changements, comme un dépôt visible lié à la sédimentation, sont perceptibles à l'échelle macroscopique, tandis que d'autres, comme la réorganisation cristalline, restent plus discrets mais peuvent modifier en profondeur les propriétés fonctionnelles du système (Phan and Haes, 2019; Li *et al.*, 2021).

Dès lors, quels sont les mécanismes à l'origine de ces transformations ? Est-il possible d'anticiper, voire de les contrôler ? Autant de questions qui restent encore partiellement élucidées. Si certains mécanismes de déstabilisation sont bien documentés pour des nanoparticules inorganiques ou polymère, leur compréhension demeure plus limitée lorsqu'il s'agit de systèmes issus de composés bioactifs d'origine naturelle. C'est dans cette optique que s'inscrit le présent travail de thèse.

Parmi les différentes approches de formulation existantes, la nanoprécipitation apparaît comme une méthode particulièrement adaptée à la mise en forme nanométrique de molécules peu solubles dans l'eau (Kuddushi *et al.*, 2025). Cette technique repose sur la précipitation

spontanée d'un soluté lorsque ses conditions de solubilité sont brusquement modifiées, typiquement par l'addition d'un solvant organique dans un milieu aqueux ou inversement. Cette transition conduit à la formation spontanée de particules nanométriques sans recourir à des procédés énergivores, ce qui en fait une méthode douce, rapide et, en principe facilement transposable. Toutefois, la mise à l'échelle (scale-up) reste un défi qui requiert un ajustement minutieux des conditions expérimentales (Muthu and Wilson, 2012).

Selon les systèmes et les objectifs visés, la nanoprécipitation peut être mise en œuvre sous différentes modalités (ajout goutte à goutte, injection rapide, procédés en flux…) permettant de contrôler la taille, la distribution ou encore l'état physique des particules formées. Elle est aujourd'hui utilisée dans de nombreux secteurs, notamment pour améliorer la formulation de molécules bioactives naturelles (Martínez Rivas *et al.*, 2017; Zaibudeen, 2025).

Malgré l'intérêt croissant que suscite la nanoprécipitation pour formuler des nanoparticules fonctionnelles, de nombreux verrous scientifiques persistent, notamment en ce qui concerne la compréhension fine des mécanismes de formation et d'évolution de ces systèmes dans le temps (Martínez Rivas *et al.*, 2017). Pour explorer ces aspects, il est nécessaire de s'appuyer sur un modèle à la fois représentatif des défis technologiques actuels et suffisamment simple pour permettre une compréhension approfondie.

Parmi les composés bioactifs d'origine naturelle, la curcumine occupe une place singulière. Cette molécule, extraite du rhizome de *Curcuma longa,* est largement étudiée pour ses différentes propriétés pharmacologiques : antioxydantes, anti-inflammatoires, antimicrobienne et anticancéreuse (Nelson *et al.*, 2017). Pourtant, malgré son potentiel, son utilisation en formulation aqueuse reste limitée en raison de sa très faible solubilité dans l'eau, de sa sensibilité à la lumière et au pH, ainsi que de sa dégradation rapide dans l'organisme, ce qui conduit à une biodisponibilité extrêmement faible (Anand *et al.*, 2007; Nelson *et al.*, 2017).

Dès lors une question centrale se pose : comment stabiliser durablement cette molécule en dispersion aqueuse ? Est-il possible de contrôler la formation et l'évolution des nanoparticules, qu'il s'agisse de la taille, de l'état cristallin ou encore de leur stabilité chimique ? Dans quelle mesure les phénomènes physico-chimiques (température, pH, force ionique) influencent-elles l'évolution et les propriétés finales des nanoparticules, aussi bien lors de leur formation que de leur stockage ?

Le choix de la curcumine comme molécule modèle semble donc être judicieux. Elle constitue un cas représentatif des enjeux liées à la formulation de principes actifs naturels peu solubles

dans l'eau et présente l'avantage grâce à sa fluorescence intrinsèque, d'être facilement détectable et quantifiable par HPLC ou spectrofluorimétrie (Sravani *et al.*, 2022). Elle permet ainsi d'étudier des mécanismes de déstabilisation colloïdale encore peu explorés, notamment dans le cas des systèmes issus de la nanoprécipitation.

Si la nanoprécipitation permet d'obtenir, dans un premier temps, des nanoparticules de curcumine de taille bien définie et présentant une faible polydispersité, la compréhension fine de leur stabilité colloïdale au cours du temps reste encore limitée. En effet, de nombreuses études rapportent des modifications de taille, de polydispersité ou d'état physique pendant le stockage, mais rares sont celles qui s'intéressent aux mécanismes responsables de ces évolutions (Chow *et al.*, 2015; M. Liu *et al.*, 2023).

Plusieurs phénomènes peuvent contribuer à cette déstabilisation : des interactions interparticulaires attractive, des phénomènes de cristallisation ou encore des transferts de matière entre particules. Parmi ces derniers, le mûrissement d'Ostwald apparaît comme un mécanisme majeur : il repose sur la différence de solubilité entre petites et grandes particules, les premières se dissolvant au profit des secondes, ce qui conduit à une augmentions de la taille moyenne du système (Kim *et al.*, 2016). Bien que largement étudié dans le cas d'émulsions ou de nanoparticules métalliques, ce phénomène reste encore peu exploré pour des nanoparticules solides issues de composés bioactifs.

Ce phénomène, bien documenté dans les systèmes colloïdaux inorganiques, a également été exploré dans certains milieux organiques (nanoémulsions, polymères, etc.) mais reste encore très peu décrit/expliqué dans le cas de nanoparticules solides formées à partir de molécules bioactives, en particulier dans des systèmes obtenues par nanoprécipitation (Kim *et al.*, 2016; Piletska *et al.*, 2017). Comprendre si ce phénomène intervient, dans quelles conditions, représente une première étape indispensable pour mieux maîtriser la structuration de ces systèmes.

A partir de cette problématique, ce travail de thèse s'articule autour de deux axes principaux. Le premier consiste à étudier et identifier les mécanismes de déstabilisations susceptibles d'intervenir dans l'évolution des nanoparticules de curcumine formées par nanoprécipitation. Le second axe explore différentes approches pour améliorer leur stabilité, que ce soit à l'état dispersé ou après séchage. Dans ce cadre plusieurs questions scientifiques guident ce travail :

- Quels mécanismes gouvernent l'évolution des nanoparticules de curcumine au cours du temps ? Est-ce lié à des phénomènes d'agrégation, de coalescence, de cristallisation ou

bien à un processus de type mûrissement d'Ostwald ? Peut-on distinguer ces contributions et les modéliser à l'aide de modèles théoriques ?

- Dans quelle mesure l'ajout de polymères naturels, tels que le chitosane, influence-t-il la stabilité colloïdale des suspensions de nanoparticules ? Peut-il ralentir ou empêcher certains mécanismes de déstabilisation ?
- Quel est l'impact du séchage (lyophilisation ou autres procédés) sur les propriétés structurales et colloïdales des nanoparticules ? Dans quelles conditions optimise-t-on la reconstitution de la suspension en phase aqueuse après remise en dispersion ?

Pour répondre à ces questions, des approches expérimentales combinant formulation de nanoparticules, caractérisations colloïdale et structurale, ainsi que l'analyse de leur évolution au cours du temps à l'état dispersé comme à l'état solide ont été mises en œuvre. Des outils de modélisation, incluant notamment le cadre théorique de Lifshitz-Slyozov-Wagner, ont également été mobilisés afin d'interpréter les observations expérimentales et d'évaluer l'influence des mécanismes thermodynamique sur l'évolution des particules. Au-delà des résultats scientifiques, cette démarche s'inscrit dans une approche sobre et durable, reposant sur l'emploi de composés naturels et de procédés à faible impact énergétique, en contraste avec les techniques complexes ou fortement consommatrices d'énergie souvent mobilisées en formulation colloïdale.

En maîtrisant à la fois les conditions de formation initiales et les phénomènes responsables de l'évolution des nanoparticules au cours du temps, ce travail vise à contribuer au développement de systèmes stables et performants, adaptés à la formulation rationnelle de composés bioactifs peu solubles dans les milieux aqueux.

Etat de l'art

Sommaire du chapitre

I. Contexte général de la formulation de composés bioactifs 34

1. Intérêt des composés bioactifs : familles et activités biologiques 34
2. Limitations majeures 36
   1) Solubilité 36
   2) Photosensibilité 37
   3) Thermosensibilité 37
   4) Sensibilité à l'oxygène 37
   5) Sensibilité au pH 38
3. Contraintes technologiques et sensorielles dans les matrices formulées 38
4. Biodisponibilité 39
5. Vers des systèmes colloïdaux pour améliorer la vectorisation des bioactifs 41
   1) Les émulsions 42
   2) Les micelles 43
   3) Les liposomes 43
   4) Les nanoparticules polymères 44
   5) Complexes protéines-polysaccharides 44
6. Limite de la vectorisation 46

II. La nanoprécipitation 47

1. Les différents procédés de nanoprécipitation 47
   1) Nanoprécipitation par émulsion-évaporation 47
   2) Nanoprécipitation par émulsion-diffusion 48
   3) Nanoprécipitation par déplacement de solvant 49
2. Mécanisme général 50
   1) Sursaturation 51
   2) Nucléation 52
   3) Croissance 52

4) Agrégation 52
3. Paramètres influençant la nanoprécipitation 53
1) La vitesse du mélange 53
2) Rapport solvant / non-solvant 54
3) Concentration du composé hydrophobe (soluté) 55
4) Température 55
5) Nature chimique du solvant 56
6) Stabilisation 57
4. Application de la nanoprécipitation pour les composés bioactifs 59
5. Nanoprécipitation de composés phénoliques 60
III. La curcumine 62
1. Origine, Structure et propriétés biologiques 63
1) Structure chimique de la curcumine 64
2) Propriétés biologiques 65
2. Travaux antérieurs sur la nanoprécipitation de la curcumine 67
IV. Stabilité colloïdale 70
1. Mécanismes de déstabilisation 71
1) Floculation 72
2) Coalescence 72
3) Mûrissement d'Ostwald 73
4) Sédimentation et crémage 73
5) Cristallisation 74
2. Stabilité des nanoparticules de curcumine 75
1) Phénomènes de déstabilisation des nanoparticules de curcumine 75
2) Théorie de LSW et modélisation 75
3) Limite du modèle 77
V. Stratégie de fonctionnalisation des particules précipités 78

1. Objectifs de la fonctionnalisation 78
2. Approches générales de fonctionnalisation 78
3. Utilisation de polymères naturels pour la fonctionnalisation 80

VI. De la dispersion colloïdale à la poudre : défis et implications 83

1. Méthodes de séchages des dispersions colloïdales 83
   1) Séchage par atomisation 83
   2) Spray-freeze drying 83
   3) Séchage en lit fluidisé 83
   4) Lyophilisation 83
2. Rôle des cryoprotectants 84
3. Déstabilisation des poudres de nanoparticules 88

VII. Contexte de l'étude et positionnement de la thèse 91

Etat de l'art

I. Contexte général de la formulation de composés bioactifs

1. Intérêt des composés bioactifs : familles et activités biologiques

Les composés bioactifs sont des molécules présentes dans les organismes vivants, tels que les plantes, microorganismes ou certains aliments, capables d'exercer un effet biologique sur l'organisme humain ou animal. Contrairement à un aliment dans son ensemble, le composé bioactif désigne spécifiquement une substance identifiable, et il se distingue d'un principe actif médicamenteux, bien que certains puissent en être à l'origine, dans la mesure où il est naturellement présent dans une matrice alimentaire ou biologique, sans nécessairement être isolé, purifié ni administré à des doses thérapeutiques. Contrairement aux macronutriments (protéines, lipides, glucides) et micronutriments (vitamines, minéraux), ces molécules n'apportent pas de valeur énergétique significative mais exercent des fonctions physiologiques spécifiques (Scalbert *et al.*, 2005). Ces molécules occupent une place importante dans la vie quotidienne, par leur utilisation pour se soigner ou se nourrir, et suscitent aussi un fort intérêt scientifique dans des domaines variés tels que la médecine, la pharmacie, la nutrition, l'industrie agroalimentaire ou encore la cosmétique. Leur intérêt repose sur leurs effets bénéfiques sur la santé, non seulement par leur rôle potentiel dans la prévention de diverses pathologies, notamment chroniques, mais aussi par leur contribution au maintien et à l'amélioration de fonctions physiologiques. Par ailleurs, leurs propriétés technologiques, en particulier antioxydantes, antimicrobiennes ou colorantes, sont exploitées dans les produits alimentaires afin d'en améliorer la stabilité et la conservation ou pour en moduler les caractéristiques sensorielles (Del Rio *et al.*, 2013; Kiokias and Oreopoulou, 2022; Manach *et al.*, 2004). Ils jouent un rôle clé grâce à leur capacité d'agir sur des processus biologiques essentiels comme le stress oxydant, l'inflammation ou encore les réponses immunitaires, mécanismes impliqués dans de nombreuses pathologies chroniques, notamment cardiovasculaires, neurodégénératives ou métaboliques (Del Rio *et al.*, 2013 ; Scalbert *et al.*, 2005).

Selon la littérature scientifique récente, on recense généralement entre huit et dix familles principales de composés bioactifs. Celles-ci peuvent elles-mêmes être subdivisées, notamment dans le cas des plantes ou des aliments fonctionnels, et les classifications varient selon les auteurs en fonction des regroupements retenus. Une classification plus exhaustive regroupe notamment les familles suivantes : polyphénols, caroténoïdes, phytostérols, polysaccharides bioactifs, alcaloïdes, terpénoïdes, peptides et protéine bioactifs, lipides bioactifs, saponines,

ainsi que selon certaines classifications, les huiles essentielles ou arômes et les probiotiques. Dans le cas des protéines et lipides bioactifs, il ne s'agit pas de macronutriments en tant que tels, mais de certaines fractions ou molécules particulières qui exercent des effets physiologiques spécifiques au-delà de leur simple rôle nutritionnel. Une grande variété d'aliments et d'ingrédients naturels, tels que les fruits, légumes, épices, huiles, mais également certains produits d'origine animale ou microbienne contiennent ces molécules (Del Rio *et al.*, 2013). Le Tableau 1 illustre la diversité des familles de composés bioactifs en présentant des exemples courants, leurs sources alimentaires et leurs principales activités biologiques.

Tableau 1 : Exemples de molécules bioactives et de leurs effets biologiques

Famille	**Exemple**	**Origine alimentaire**	**Activités biologiques**	**Source**
Composés phénoliques	Curcumine	Curcuma	Antioxydant, anti-inflammatoire	(Menon and Sudheer, 2007)
Caroténoïdes	β-carotène	Carotte	Antioxydant, cardioprotecteur	(J. Yang *et al.*, 2022)
Phytostérols	β-sitostérol	Huiles végétales	Réduction du LDL-cholestérol	(Salehi *et al.*, 2021)
Peptide bioactifs	Casokinines	Produits laitiers	Régulation de la tension artérielle	(FitzGerald *et al.*, 2004)
Alcaloïde	Capsaïcine	Piment	Analgésique, thermogénique	(J. L. Silva *et al.*, 2023)
Acide gras polyinsaturés	EPA	Poissons gras	Cardioprotecteur	(Khan *et al.*, 2021)
Polysaccharides	β-glucanes	Céréales, champignons	Immunomodulateur, effet prébiotique	(Murphy *et al.*, 2020)

LDL : lipoprotéines de basse densité (low density lipoproteins)

EPA : acide eicosapentaénoïque

Ces exemples mettent en évidence la grande variabilité des activités biologiques des différentes familles de composés bioactifs. Cette diversité, bien que scientifiquement et nutritionnellement intéressante, signifie qu'il n'existe pas de stratégie unique pour leur intégration dans des matrices alimentaires ou pharmaceutiques. Chaque famille, voire chaque molécule, nécessite une approche spécifique. Les différences de polarité, de sensibilité aux conditions abiotiques (pH, température, lumière, oxygène, etc.) et de biodisponibilité imposent des stratégies de formulation adaptées pour garantir l'efficacité de ces molécules. Parmi ces contraintes, la faible

solubilité des composés hydrophobes, leur susceptibilité à certaines dégradations chimiques (oxydation, isomérisation) et leur faible absorption digestive constituent des obstacles majeurs.

2. Limitations majeures

Ces limitations proviennent principalement des propriétés intrinsèques des composés bioactifs qui seront détaillées ci-dessous et schématisées en Figure 1.

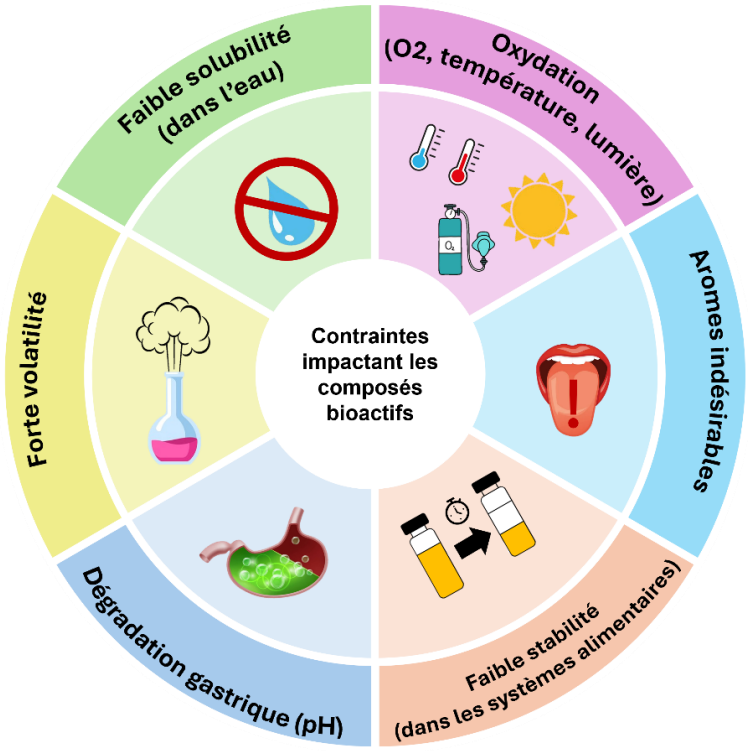

Figure 1 : Contraintes physico-chimiques et environnementales des composés bioactifs (adapté de Pateiro *et al.*, 2021)

1) Solubilité

Dans les différentes familles de composés bioactifs énoncées précédemment une proportion importante de ces molécules présente une forte hydrophobie qui limite leur solubilité dans les milieux aqueux comme certains composés phénoliques peu polaires comme la curcumine ou certains caroténoïdes comme le β-carotène. Cette faible solubilité est principalement due à leur structure chimique. La présence dominante de groupements apolaires, les chaînes carbonées et les noyaux aromatiques, limite leur interaction avec les molécules d'eau (McClements, 2015a ; Rodriguez-Amaya, 2019). Par exemple, pour des caroténoïdes (terpènes) comme le β-carotène et le lycopène ou pour des polyphénols comme la curcumine, la solubilité dans l'eau de ces molécules est extrêmement faible, de l'ordre du µg/mL (Ishimoto *et al.*, 2022; Górnicka *et al.*,

2023). Cette caractéristique rend leur incorporation dans des matrices alimentaires à forte teneur en eau particulièrement limitante.

La solubilité n'est pas le seul problème, un grand nombre de ces composés bioactifs présentent également une forte instabilité vis-à-vis des conditions environnementales.

2) Photosensibilité

La lumière constitue un facteur important d'instabilité des composés bioactifs. Elle favorise des processus de photo-oxydation et des modifications structurales (SeethaLekshmi *et al.*, 2021). Les rayonnements UV et visibles peuvent altérer la structure moléculaire des composés bioactifs. L'excitation des molécules est favorisée sous irradiation ce qui conduit à la formation d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), entrainant des clivages de liaisons et des réarrangements structuraux. Les caroténoïdes illustrent bien ce phénomène, leur réseau de doubles liaisons conjuguées est sensible aux isomérisations *cis* et *trans*, ainsi qu'aux réactions d'oxydation photo-induites, ce qui réduit la longueur de conjugaison, provoque une décoloration et diminue leur activité antioxydante (Rodriguez-Amaya, 2019 ; SeethaLekshmi *et al.*, 2021). La curcumine est également hautement photosensible, ce qui peut conduire à la formation de produits de dégradation (Kim *et al.*, 2025). De même, certaines anthocyanes et vitamines hydrosolubles comme l'acide ascorbique subissent une dégradation rapide sous l'effet de la lumière (Zhu *et al.*, 2025).

3) Thermosensibilité

La température est un paramètre à prendre également en compte. Celle-ci peut entrainer une dégradation des composés bioactifs en favorisant des réactions de rupture et d'isomérisation. Sous l'effet de la chaleur, l'agitation thermique augmente, ce qui favorise les collisions moléculaires et accélère les réactions d'oxydation et de clivage des liaisons. Les composés phénoliques peuvent ainsi subir des dégradations thermiques se traduisant par une diminution significative de leur activité antioxydante (Antony and Farid, 2022). Les caroténoïdes subissent des isomérisations *cis*/*trans* sous l'effet de la chaleur, altérant leur structure conjuguée et réduisant leurs propriétés fonctionnelles (Syawalluddin *et al.*, 2024). Ces phénomènes sont particulièrement critiques lors des traitements thermiques appliqués dans l'industrie alimentaire, tels que la pasteurisation / stérilisation, la cuisson ou le séchage (Wu *et al.*, 2024).

4) Sensibilité à l'oxygène

La présence d'oxygène est un autre facteur majeur de dégradation des composés bioactifs, en particulier lorsqu'il agit en synergie avec la lumière ou la chaleur. Contrairement à la photo-

oxydation, où la formation de ROS joue un rôle central, l'oxydation induite par l'oxygène peut se produire spontanément par des réactions radicalaires directes, même en absence d'irradiation. Par exemple, les composés phénoliques peuvent s'auto-oxyder en formant des semi-quinones réactives, instables et capables de polymériser ou de réagir avec des protéines, ce qui conduit à la formation de pigments foncés (mélanines) responsables du brunissement non enzymatique (Yu *et al.*, 2023). Tandis que, de leur côté, les caroténoïdes subissent des ruptures de leur chaîne polyinsaturée, entraînant une perte de couleur et une diminution de leurs propriétés biologiques (Darijani *et al.*, 2022).

5) Sensibilité au pH

La stabilité de certains composés bioactifs peut être fortement influencée par le pH, en raison de son effet sur la protonation et l'équilibre entre différentes formes chimiques des molécules. C'est particulièrement visible avec les anthocyanes, dont la couleur et la stabilité varient fortement selon le pH. En effet, en milieu acide, les anthocyanes se présentent principalement sous leur forme flavylium, responsable de la couleur rouge. Lorsque le pH se rapproche de la neutralité, elles se convertissent en formes quinoïdales, entraînant des teintes violettes. A pH basique, elles évoluent vers des formes instables, telles que les chalcones, incolores, ce qui conduit à une perte irréversible de stabilité et d'activité biologique (Castañeda-Ovando *et al.*, 2009 ; Enaru *et al.*, 2021).

Un comportement similaire est observé pour la curcumine, dont la solubilité et la couleur varient également en fonction du pH : en milieu alcalin, la molécule adopte une teinte rougeâtre et devient plus soluble, mais au prix d'une forte instabilité chimique liée à une dégradation accélérée. Ces limitations restreignent l'utilisation de tels composés dans des matrices proches de la neutralité ou légèrement basique, comme certaines boissons fonctionnelles enrichies ou des formulations pharmaceutiques orales (Liu *et al.*, 2023; Gong *et al.*, 2024).

3. Contraintes technologiques et sensorielles dans les matrices formulées

En plus de limiter leur efficacité biologique, les propriétés physico-chimiques des composés bioactifs hydrophobes représentent un défi majeur lors de leur incorporation dans des matrices alimentaires, cosmétiques ou pharmaceutiques. Leur faible solubilité dans l'eau favorise la précipitation ou l'instabilité colloïdale, pouvant conduire à des déphasages, une sédimentation, une perte d'homogénéité ou une altération visuelle, ce qui complique la stabilité du produit (Rezagholizade-shirvan *et al.*, 2024). Sur le plan sensoriel, de nombreux polyphénols sont associés à des notes amères ou astringentes, caractéristiques souvent perçues comme

désagréables (Lesschaeve and Noble, 2005). Dans les boissons, l'astringence est un frein majeur à l'acceptabilité par le consommateur (Shanker *et al.*, 2024).

Si ces contraintes technologiques et sensorielles limitent déjà leur incorporation dans les matrices, leur impact devient encore plus critique lorsqu'il s'agit de la biodisponibilité digestive de ces composés bioactifs, souvent extrêmement faible en conditions physiologiques.

4. Biodisponibilité

Selon (McClements, 2018a) la biodisponibilité d'un composé bioactif dépendent de trois facteurs principaux : la bioaccessibilité, la transformation et l'absorption. Elle est définie comme la fraction du composé libérée de la matrice alimentaire et solubilisé dans les fluides gastro-intestinaux sous une forme disponible pour l'absorption (généralement dans les micelles mixtes pour les composés lipophiles). La transformation reflète les éventuelles conversions chimiques ou biochimiques du composé avant son absorption, et l'absorption représente la fraction effectivement transportée à travers l'épithélium intestinal vers la circulation systémique. Dans le cas de nombreux composés bioactifs d'origine alimentaire, tels que les polyphénols ou les caroténoides, la biodisponbilité orale demeure généralement très faible, voire négligeable. Les limitations décrites précédemment prennent toute leur importance dans le tractus gastro-intestinal, où elles limitent drastiquement l'absorption des composés bioactifs et donc leurs effets bénéfiques potentiels pour la santé (Manach *et al.*, 2004).

Après ingestion orale, un composé doit successivement être libéré de sa matrice, être solubilisé dans les fluides gastro-intestinaux, soit directement, soit par incorporation dans des micelles mixtes de sels biliaires pour les molécules lipophiles, traverser l'épithélium intestinal puis résister au métabolisme de premier passage, notamment hépatique. A chacune de ces étapes, des pertes surviennent dues aux différentes limitations décrites précédemment (Liu *et al.*, 2024). La Figure 2 représente les différents processus qui régissent la biodisponibilité des composés bioactifs.

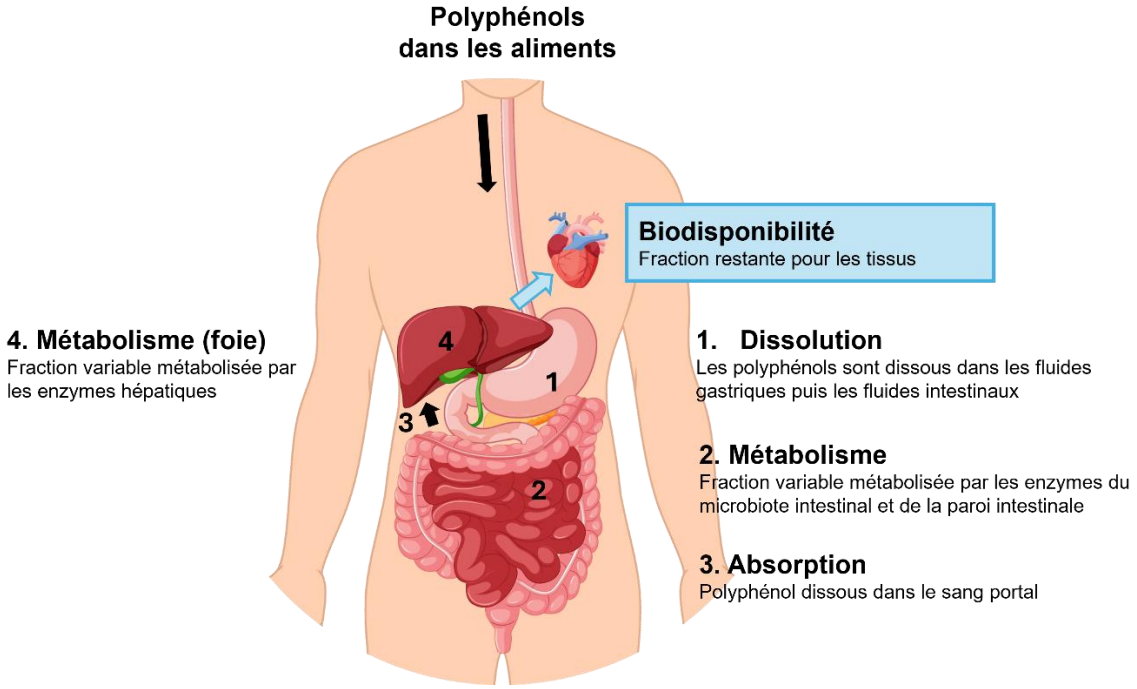

Figure 2 : Représentation schématique des principaux processus régissant la biodisponibilité par voie orale des polyphénols (adapté de Scheepens *et al.*, 2010)

En conséquence, la biodisponibilité de molécules pourtant reconnues pour leur efficacité *in vitro* reste très faible *in vivo*. C'est le cas de la curcumine, dont la fraction absorbée par voie orale est non seulement limitée, mais en grande partie rapidement métabolisée en formes conjuguées, moins actives biologiquement que la molécule libre (Anand *et al.*, 2007 ; Bučević Popović *et al.*, 2024). De la même manière, les caroténoïdes dépendent fortement de la présence de lipides alimentaires pour être absorbés *via* la micellisation ; sans ces lipides, l'absorption est fortement réduite (Kruger *et al.*, 2024).

Face à l'ensemble de ces limitations, la mise en place de stratégies de formulations adaptées apparaît indispensable pour améliorer la performance des composés bioactifs. L'objectif n'est pas seulement de prolonger leur stabilité ou de faciliter leur incorporation dans des matrices, mais surtout d'optimiser leur délivrance, leur protection au cours de la digestion et leur absorption *in vivo*.

Parmi les nombreuses approches développées à cette fin, les systèmes colloïdaux (émulsions, liposomes, particules polyméres etc.) suscitent un intérêt croissant depuis de nombreuses années en raison de leur capacité à encapsuler, protéger et vectoriser, c'est-à-dire assurer le transport et la délivrance contrôlée, d'une large gamme de molécules hydrophobes. La section suivante propose un aperçu des principales stratégies colloïdales explorées pour surmonter les défis de formulations et de biodisponibilité des composés bioactifs.

5. Vers des systèmes colloïdaux pour améliorer la vectorisation des bioactifs

Les systèmes colloïdaux sont des systèmes hétérogènes, composés d'au moins deux phases distinctes intersdispersées, dont au moins une présente une dimension comprise entre l'échelle moléculaire (au-delà de 1 nm) et l'échelle microscopique (en dessous de 1µm). Les systèmes colloïdaux sont majoritairement métastables : thermodynamiquement, la séparation de phase serait favorisée, mais des barrières énergétiques retardent ce processus. Cette stabilité peut être assurée par différents mécanismes interfaciaux, tels que la répulsion électrostatique, la stabilisation stérique par des polymères ou tensioactifs, ou encore des organisations structurales intrinsèques, c'est-à-dire des architectures auto-assemblées (micelles, liposomes, cristaux liquides) qui sont stables en raison de l'équilibre interne des interactions moléculaires (Ashaolu, 2021). Les colloïdes comprennent notamment les émulsions, les micelles, les liposomes, les nanoparticules, les coacervats et d'autres assemblages supramoléculaires (McClements, 2015b). Leur intérêt dans la formulation des composés bioactifs réside dans leur capacité à encapsuler des molécules hydrophobes au sein d'un microenvironnement hydrophobe, dont la dispersion dans l'eau est assurée par une stabilisation interfaciale (charges, tensioactifs, polymères). Cela permet d'augmenter leur fraction dispersée dans la phase aqueuse et par conséquent, leur biodisponibilité (Perry and McClements, 2020).

Dans les principaux systèmes colloïdaux encapsulant des composés hydrophobes, l'interface entre la phase dispersée (souvent huileuse) et la phase continue (généralement aqueuse) est stabilisée par des agents amphiphiles tels que des tensioactifs ou des polymères naturels ou synthétiques, incluant certains polysaccharides et protéines (Wang *et al.*, 2024). Ces interfaces jouent un rôle clé en limitant les phénomènes de déstabilisation, en protégeant les actifs contre l'oxydation ou la dégradation et en permettant une libération contrôlée. Par ailleurs, grâce leur petite taille, les particules colloïdales bénéficient d'une plus grande surface spécifique, ce qui favorise la dissolution apparente des composés hydrophobes dans la phase aqueuse ainsi que leur interaction avec les muqueuses intestinales (McClements, 2015b).

Ainsi les systèmes colloïdaux représentent une stratégie intéressante pour répondre simultanément à plusieurs défis de formulation : augmentation de la fraction dispersée de composés hydrophobes dans la phase aqueuse, amélioration de leur stabilité à des conditions abiotiques défavorables (pH, lumière, température), et facilitation de leur absorption dans l'organisme. Ils constituent le socle de nombreuses technologies de délivrance modernes utilisées en nutrition, en cosmétique et en pharmaceutique (Wang *et al.*, 2024).

De nombreux types de systèmes colloïdaux, dont une partie est schématisée en Figure 3, ont été développés pour encapsuler et vectoriser des composés bioactifs, en particulier des molécules hydrophobes. Ces vecteurs se différencient par leur structure, leur composition, leur mécanisme de formation et leurs performances fonctionnelles (taux d'encapsulation, protection, libération ciblée) (Morán *et al.*, 2022). Le choix du vecteur dépend de la nature du composé, de l'application visée (alimentaire, pharmaceutique, cosmétique) et des contraintes de formulation.

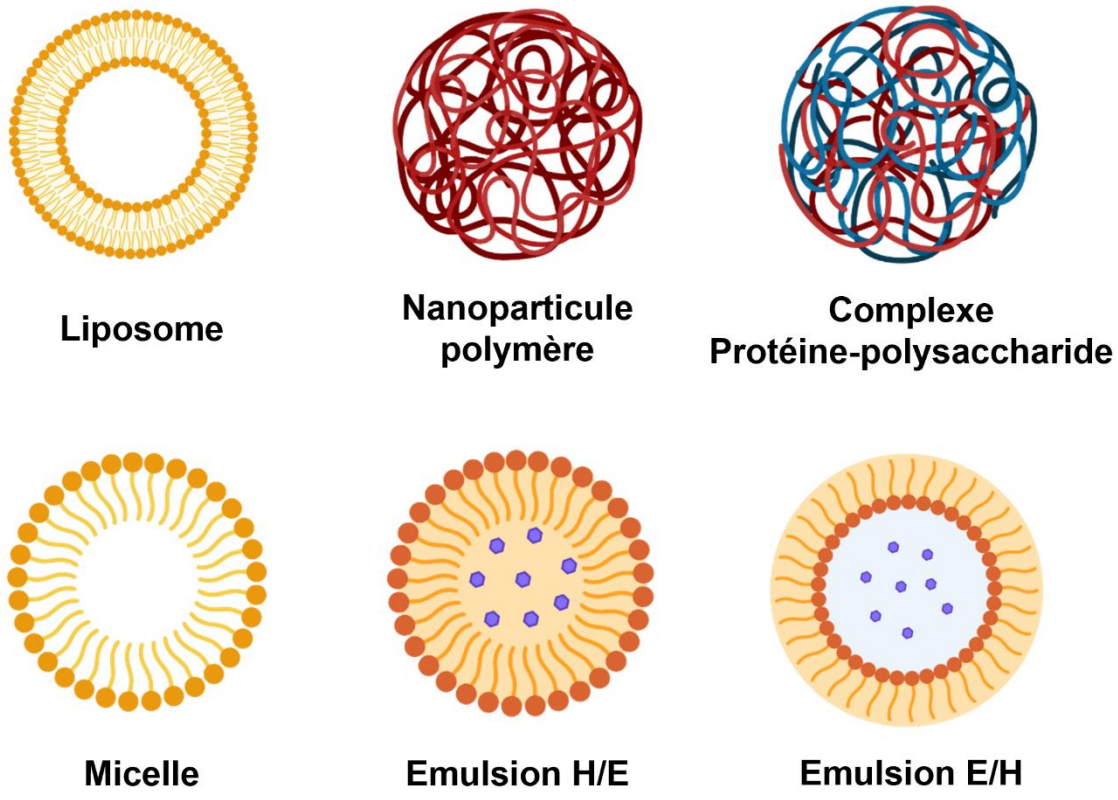

Figure 3 : Schémas illustrant les principales morphologies de nanoparticules rencontrées dans la littérature (adapté de Vieira and Conte-Junior, 2024)

1) Les émulsions

Les émulsions sont des systèmes colloïdaux constitués de deux phases liquides non miscibles, l'une (dispersée) étant subdivisée en gouttelettes dans l'autre (continue). Selon leur organisation, les émulsions peuvent être directes (huile dans eau), inverses (eau dans huile) ou multiples (eau dans huile dans eau ou inversement). Ces gouttelettes ont généralement une taille allant de 0,1 µm à quelques dizaines de µm, ce qui leur confère souvent une apparence turbide. Ce type de vecteur est particulièrement adapté à l'encapsulation de composés bioactifs lipophiles tels que les caroténoïdes et les vitamines liposolubles, mais aussi de certains

polyphénols possédant des groupements polaires, comme la curcumine (McClements, 2018). Ces systèmes sont considérés comme métastables : bien qu'ils soient thermodynamiquement défavorables, ils peuvent être stabilisés cinétiquement pendant des temps prolongées (Xiao *et al.*, 2025). Cependant, les émulsions restent sensibles aux mécanismes de déstabilisation (crémage, sédimentation, floculation, coalescence, mûrissement d'Ostwald) (Xiao *et al.*, 2025). Comme illustré sur la figure 4, elles se distinguent par une préparation relativement simple et une faible irritation biologique, mais présentent aussi des limitations telles que leur instabilité thermique et un risque de toxicité lié à certains tensioactifs.

2) Les micelles

Les micelles sont des auto-assemblages spontanés de molécules amphiphiles qui se forment au-delà d'une concentration critique appelée concentration micellaire critique (CMC). Elles présentent un cœur hydrophobe, pouvant solubiliser des composés lipophiles, et une couronne hydrophile assurant leur stabilité en milieu aqueux (Abooali and Soleimani, 2023). Les micelles sont capables d'intégrer efficacement des molécules faiblement hydrosolubles. Leur formation est spontanée, car thermodynamiquement favorable, et ne requiert pas de procédés énergétiques intenses, ce qui en fait des systèmes intéressants pour les applications alimentaires ou pharmaceutiques. Leur principal point faible réside dans leur sensibilité à la dilution : si la concentration en tensioactif passe en dessous de la CMC, les micelles se désassemblent et relarguent le composé encapsulé. Selon la nature du tensioactif, la CMC se situe généralement entre 10^{-6} et 10^{-2} M (Perinelli *et al.*, 2020). Des variations de température peuvent également influencer cet équilibre. Des stratégies comme les micelles mixtes ou la réticulation du cœur ou de la couronne sont étudiées afin de renforcer la stabilité du complexe micelle/actif, en limitant le relargage prématuré de la molécule encapsulée aussi bien durant le stockage qu'*in vivo* (Ghezzi *et al.*, 2021) . Une autre limitation des micelles est leur faible capacité d'encapsulation, liée au volume restreint de leurs cœurs hydrophobes, ce qui limite la quantité de composés bioactifs pouvant être encapsulés (Negut and Bita, 2023).

3) Les liposomes

Les liposomes sont des vésicules sphériques formées par une ou plusieurs bicouches phospholipidiques, dont l'organisation rappelle celle des membranes biologiques. Trois grandes catégories sont généralement distinguées en fonction de leur taille : les petits unilamellaires (< 100 nm), les grands unilamellaires (entre 100 et 1000 nm) et enfin les multilamellaires de plusieurs centaines de nm à quelques µm (Luo *et al.*, 2025). Leur architecture permet d'encapsuler à la fois des composés hydrophiles (cœur aqueux) et lipophiles (bicouche). Cette

double capacité explique que les liposomes sont intéressants pour encapsuler des composés bioactifs (Bondu and Yen, 2022). Cependant, à long terme leur stabilité peut être compromise par la fusion ou l'agrégation, la perméabilisation et la peroxydation des phospholipides. Des stratégies telles que la formulation, l'enrobage ou des architectures adaptées sont utilisées pour améliorer cette stabilité (Sainaga Jyothi *et al.*, 2022 ; Lehman *et al.*, 2023). Comme montré sur la figure 4, les liposomes présentent l'avantage d'une grande diversité de charge et d'une action prolongée des composés bioactifs, mais ils sont limités par leur coût élevé et la sensibilité des phospholipides à l'oxydation.

4) Les nanoparticules polymères

Les nanoparticules polymères sont des systèmes solides constitués de polymères naturels (chitosane, alginate, gomme d'acacia, etc.) ou synthétiques (PLGA, Eudragit®), dans lesquels le composé bioactif est soit piégé dans la matrice, soit adsorbé à la surface. Elles sont largement explorées pour l'encapsulation de bioactifs en nutrition, cosmétique et pharmaceutique (Stevanović and Filipović, 2024). Diverses approches comme la nanoprécipitation ou encore des méthodes basées sur un effet salting-out, effet qui repose sur le phénomène de diminution de la solubilité d'un polymère par ajout de sels, sont utilisées pour leur préparation, le choix dépendant des contraintes de procédé et du composé à encapsuler (Bhardwaj and Jangde, 2023; de Almeida Campos *et al.*, 2024). Leur structure compacte et l'ingénierie de la matrice assurent une bonne protection des composés bioactifs contre les conditions environnementales défavorables (pH, enzymes, lumière) et permettent également un contrôle précis de la libération, ce qui les rend intéressantes pour les systèmes à libération prolongée. Toutefois, la complexité de leur mise en œuvre (choix du polymère, compatibilité, conditions de fabrication) et les coûts associés à certains matériaux peuvent parfois limiter leur application à grande échelle dans l'agroalimentaire (Herdiana *et al.*, 2022). Ces nanoparticules offrent également une multifonctionnalité et une stabilité élevée, mais leur potentiel de toxicité doit être pris en considération.

5) Complexes protéines-polysaccharides

Les complexes formés entre protéines (caséine, WPI, gélatine, etc.) et polysaccharides (pectine, alginate, gomme arabique, etc.) constituent des vecteurs naturels largement étudiés pour l'encapsulation de composés bioactifs. Leur formation repose généralement sur des interactions électrostatiques (complexation/coacervation), auxquelles peuvent s'ajouter des contributions plus faibles, comme des interactions hydrophobes et des liaisons hydrogène, distinctes des liaisons ioniques puisqu'elles ne mettent pas en jeu des charges nettes. Le pH et la force ionique

gouvernent alors l'assemblage, la taille et la stabilité des complexes (Vuillemin *et al.*, 2019). Ces systèmes colloïdaux présentent une bonne biocompatibilité et sont facilement intégrables dans des matrices alimentaires (Zhang *et al.*, 2024; Mohamed *et al.*, 2025). Ils permettent notamment d'encapsuler des composés phénoliques, des huiles essentielles, ou de caroténoïdes, tout en améliorant leur stabilité face à des environnements hostiles. Néanmoins, leur sensibilité à la force ionique, au pH et à la température peut compromettre leur stabilité et reproductibilité, nécessitant une formulation fine et adaptée (Dong *et al.*, 2023). Comme montré sur la figure 4, ces systèmes présentent une excellente biocompatibilité et une bonne capacité de réponse intelligente, mais leur faible résistance mécanique reste un frein à leur utilisation généralisée.

Ces familles de vecteurs présentent des architectures et mécanismes distincts, impliquant des compromis entre protection, charge et libération. Une synthèse visuelle est présentée en Figure 4.

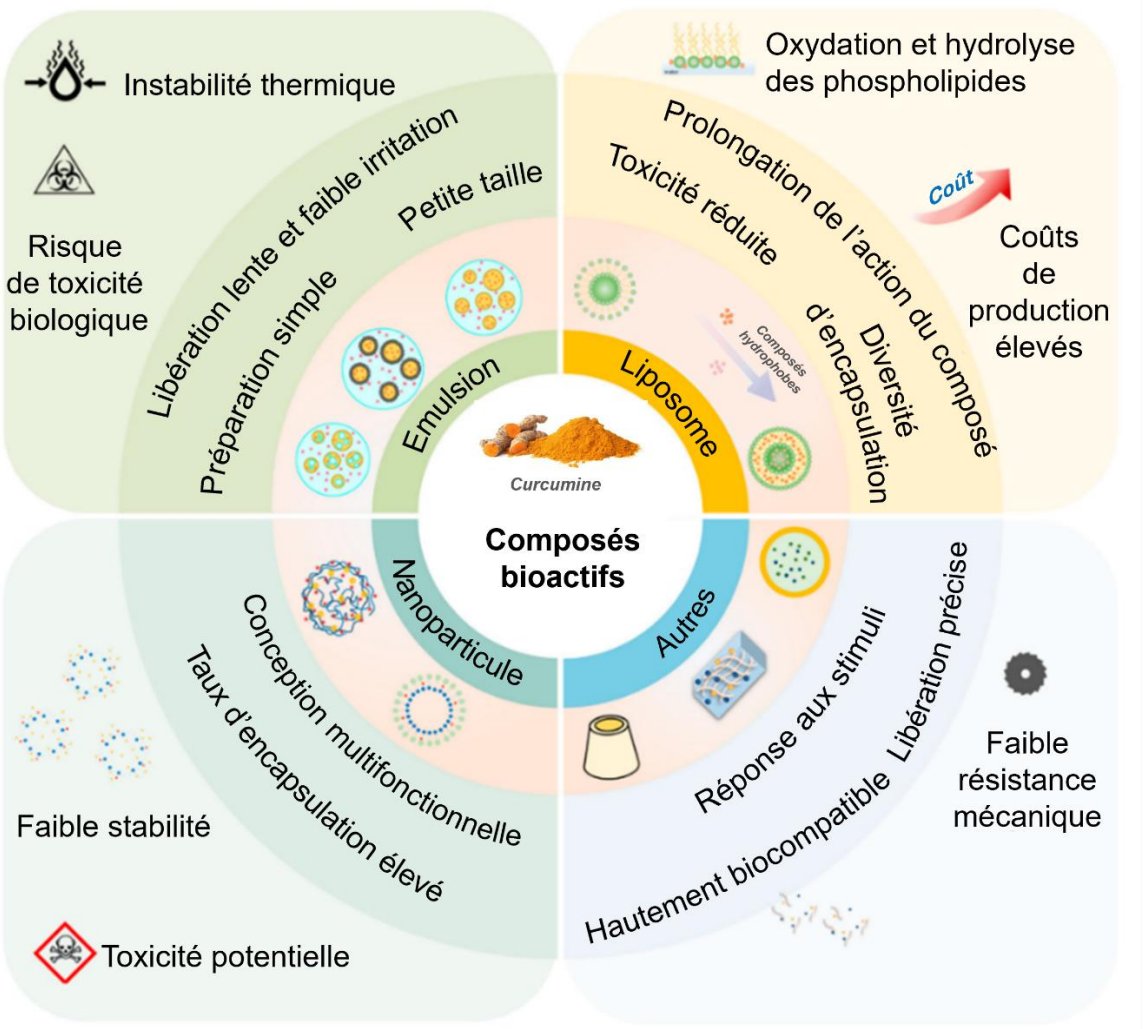

Figure 4 : Représentation schématique de la classification des systèmes de co-encapsulation et de leurs propriétés fonctionnelles selon le type de vecteur *(*Adapté de *Wen et al., 2025)*

6. Limite de la vectorisation

Malgré les nombreuses avancées dans le développement de vecteurs colloïdaux, plusieurs limites freinent encore leur déploiement à grande échelle, en particulier dans les industries alimentaires et pharmaceutiques. Tout d'abord, la complexité des procédés de formulation ainsi que leurs coûts constituent une limite. De nombreux systèmes (cités ci-dessus) exigent des technologies à forte énergie (ultrasons, microfluidisation, homogénéisation) ou des étapes d'évaporation de solvant, ce qui augmente les coûts et complique l'industrialisation (Kavinila *et al.*, 2023). La stabilité physico-chimique est également une limite. Les systèmes colloïdaux dont la phase continue est liquide sont sujettes aux différents mécanismes de déstabilisation (crémage, floculation, etc.). Des stratégies d'atténuation existent, mais restent dépendantes de la formulation (Xiao *et al.*, 2025). Ce problème de stabilité physico-chimique existe également pour les liposomes qui peuvent fusionner ou présenter des fuites (perméabilisation) (Sainaga Jyothi *et al.*, 2022). Il faut également prendre en compte la compatibilité réglementaire/biologique. En alimentaire, l'usage de biopolymères, souvent GRAS, sont privilégiés alors qu'en pharmaceutique, des polymères synthétiques sont plutôt utilisés (Benalaya *et al.*, 2024). Le maintien des propriétés (taille, distribution, charge, rétention, bioaccessibilité) lors d'une montée en échelle (scale-up) demeure une tâche délicate. Des écarts entre les résultats obtenus à l'échelle laboratoire et ceux obtenus à l'échelle industrielle sont ainsi généralement observés (Kavinila *et al.*, 2023).

Malgré la richesse des systèmes colloïdaux développés ces dernières décennies et les nombreuses améliorations apportées, leur mise en œuvre reste souvent techniquement exigeante et coûteuse. Les formulations doivent associer performance, stabilité, sécurité, biocompatibilité, et adaptabilité industrielle, ce qui impose des compromis complexes, en particulier pour des composés bioactifs hydrophobes.

À cela s'ajoutent des difficultés liées à la réglementation, à la variabilité des matières premières naturelles, ou encore à la transposition à l'échelle pilote ou industrielle. Ces défis limitent leur généralisation, notamment dans les filières alimentaires ou nutraceutiques où la simplicité et la robustesse des procédés sont des critères clés.

II. La nanoprécipitation

Dans ce contexte, des approches simples, accessibles et peu énergivores suscitent un intérêt croissant. Parmi elles, la nanoprécipitation s'impose comme une stratégie de choix pour former et y incorporer des particules à partir de composés hydrophobes, *via* un procédé rapide et reproductible (Piacentini *et al.*, 2022). La nanoprécipitation est un procédé de formation de particules reposant sur l'ajout d'un anti-solvant dans une solution organique. Ce mélange provoque une chute brutale de la solubilité du soluté, entraînant son auto-assemblage (ou sa précipitation) sous forme de particules. Comme il a été décrit précédemment, un certain nombre de composés bioactifs sont hydrophobes et sont donc par définition non solubles dans l'eau mais généralement solubles dans des solvants organiques comme l'éthanol ou l'acétone. L'ajout d'eau comme anti-solvant entraîne alors la précipitation du composé sous forme de particules (Zielińska *et al.*, 2020). La nanoprécipitation a été popularisée à la fin des années 1980 par Fessi *et al.*, qui ont montré la formation de nanocapsules par dépôt polymère interfacial après déplacement de solvant. Ce travail fondateur a servi de base à d'innombrables variantes et applications pour des polymères et des principes actifs hydrophobes, et il est régulièrement cité dans les articles de référence du domaine (Fessi *et al.*, 1989a). La nanoprécipitation constitue un procédé simple et intéressant pour les composés hydrophobes.

1. Les différents procédés de nanoprécipitation

Les principales méthodes de nanoprécipitation de molécules hydrophobes (polymères, molécules organiques) seront détaillées ci-dessous.

1) Nanoprécipitation par émulsion-évaporation

Développée dans les années 1980, cette méthode fait partie des premières techniques utilisées pour obtenir des nanoparticules à partir de polymère préformés, sans polymérisation *in situ* (Fessi *et al.*, 1989a). Elle a ensuite été appliquée à de nombreux composés lipophiles, tels que les caroténoïdes (Lagreca *et al.*, 2020).

Ce procédé est schématisé en Figure 5. Il consiste à dissoudre le polymère et/ou le composé hydrophobe dans un solvant volatile non miscible à l'eau (historiquement le dichlorométhane ou le chloroforme). Cette phase organique est ensuite dispersée dans une phase aqueuse contenant un agent stabilisant, sous l'effet d'une homogénéisation à haute vitesse ou d'une sonification. On obtient ainsi une émulsion organique/aqueuse, dont la stabilité temporaire dépend du tensioactif présent dans l'eau (Hernández-Giottonini *et al.*, 2020). L'évaporation du solvant organique provoque alors la précipitation du polymère ou de la molécule hydrophobe,

conduisant à la formation de nanoparticules. La taille et la distribution en taille résultent directement de la morphologie, de l'émulsion initiale, influencée par l'énergie d'émulsification, la proportion de solvant, la teneur en stabilisant et la concentration en composé bioactifs encapsulé.

Une limitation majeure de cette méthode réside dans la toxicité des solvants organiques classiquement utilisés. Des alternatives plus sûres, telles que le cyclohexane ou l'acétate d'éthyle, ont été étudiées plus récemment (Otte *et al.*, 2020).

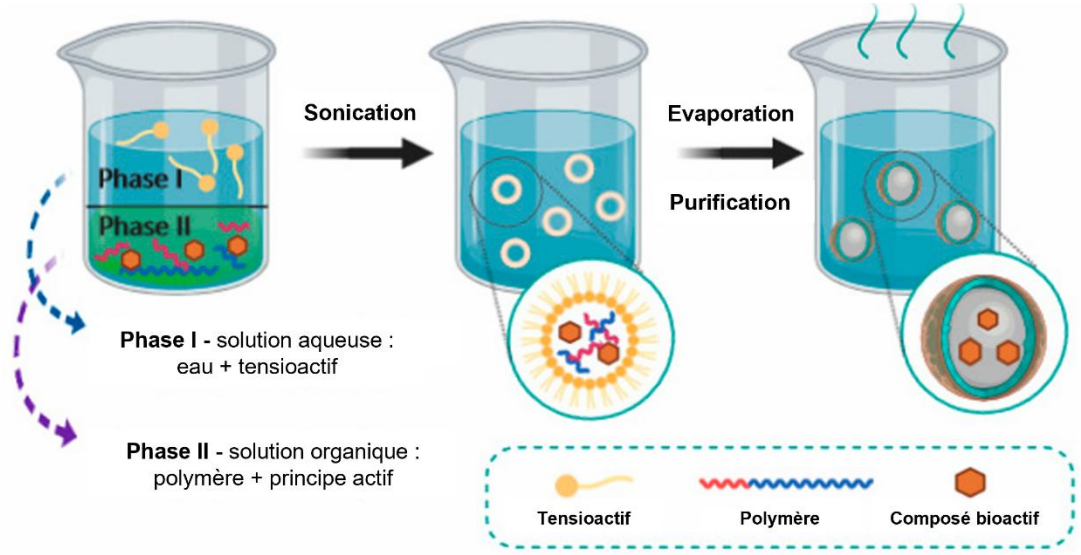

Figure 5 : Représentation schématique de la méthode d'évaporation du solvant (adapté de Zielińska *et al.*, 2020)

2) Nanoprécipitation par émulsion-diffusion

Cette technique, schématisée en Figure 6, se distingue de l'émulsion-évaporation par l'utilisation d'un solvant organique partiellement miscible à l'eau (ex : l'acétate d'éthyle). La phase organique contenant le polymère et la phase aqueuse contenant un tensioactif sont mises en contact puis soumises à une agitation modérée. Cette agitation favorise la dispersion de la phase organique en fines gouttelettes dans l'eau. Par diffusion, le solvant organique migre progressivement vers la phase aqueuse, ce qui provoque la précipitation du polymère et la formation de nanoparticules (Trotta *et al.*, 2001 ; Zielińska *et al.*, 2020). L'étape clé du procédé est la dilution de la solution organique par de l'eau. Cette dilution rompt l'équilibre au sein des gouttelettes et provoque la diffusion du solvant organique vers la phase continue. Au cours de ce processus, la solubilité limite du composé hydrophobe est atteinte, ce qui déclenche sa précipitation et conduit à la formation de nanoparticules (Domínguez-Delgado *et al.*, 2022 ; Zielińska *et al.*, 2020). En pratique, le choix du solvant et les paramètres d'émulsification

pilotent la taille et la polydispersité. Des études montrent l'effet marqué du type de solvant sur la taille des nanoparticules de PLGA préparées par émulsion-diffusion (Song *et al.*, 2006; María Pineda-Reyes *et al.*, 2021).

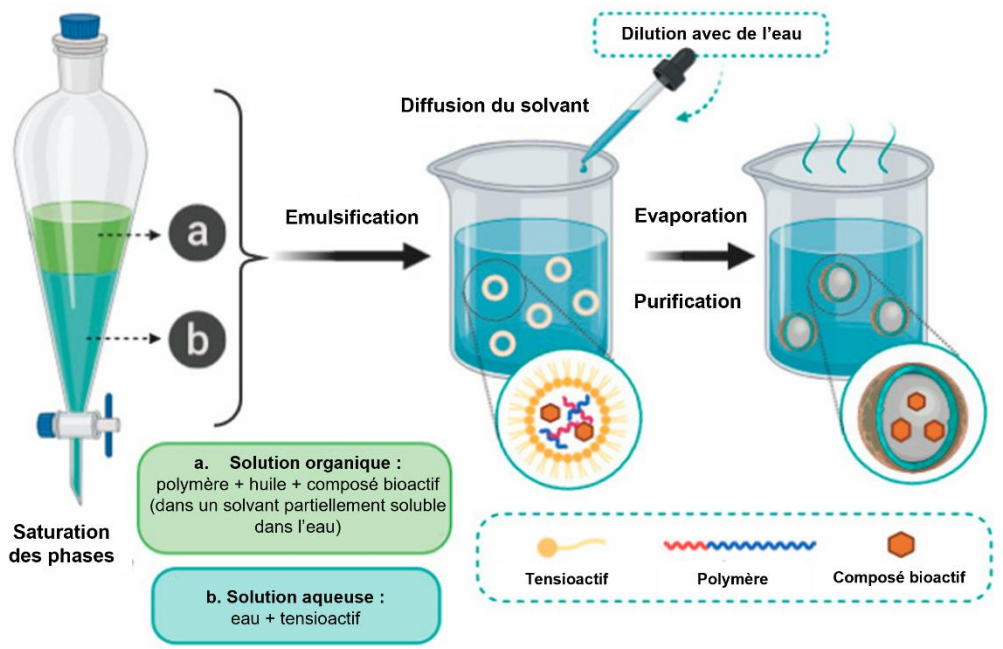

Figure 6 : Représentation schématique de la méthode d'émulsification/diffusion de solvant. Adapté de *(Zielińska et al., 2020)*

3) Nanoprécipitation par déplacement de solvant

Décrite initialement par Fessi *et al.* (1989) et brevetée dans les années suivantes, la nanoprécipitation par déplacement de solvant consiste à mélanger rapidement une solution organique avec une grande quantité d'eau afin de provoquer une sursaturation et la formation spontanée de nanoparticules. Les solvants couramment utilisés sont l'acétone, l'éthanol, le tétrahydrofurane ainsi que l'isopropanol. Ce solvant contient généralement le composé hydrophobe à nanoprécipiter. Après formation, le solvant organique peut être éliminé, par exemple par évaporation. La Figure 7 présente un schéma général de la procédure de nanoprécipitation par déplacement de solvant. (Fessi *et al.*, 1989 ; Salatin *et al.*, 2017).

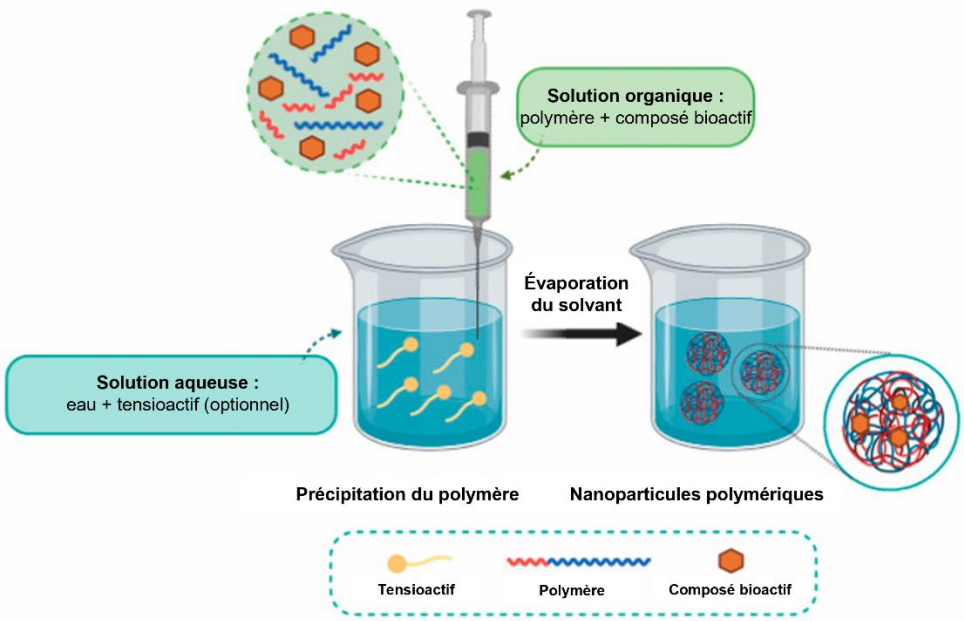

Figure 7 : Illustration schématique de la méthode de nanoprécipitation par déplacement de solvant. Adapté de *(Zielińska et al., 2020)*

Historiquement, cette voie a permis de préparer des nanoparticules polymères et des nanocapsules (cœur huileux entouré d'une coque polymère par dépôt interfacial), avec encapsulation de nombreux principes actifs (Fessi et al., 1989a; Mora-Huertas et al., 2010). Elle s'est imposée comme un outil de choix en pharmaceutique et en agro-alimentaire lorsqu'une mise en forme en milieu aqueux est recherchée (Fessi *et al.*, 1989a). L'un des points clés de la formulation est la cinétique de mélange. Celle-ci gouverne la compétition nucléation/croissance et donc la taille des particules formées. La nature du solvant module fortement la taille atteignable ce qui explique l'essor de variantes à mélange rapide et des dispositifs de mélanges améliorés (Bovone *et al.*, 2022; Kuddushi *et al.*, 2025). L'avantage de la nanoprécipitation par déplacement de solvant est qu'il s'agit d'un procédé simple, peu énergivore, sans étape d'émulsification préalable et nécessitant un matériel simple et peu coûteux (Salatin *et al.*, 2017). Les défis de formulation portent surtout sur l'optimisation de la stabilisation colloïdale, la maîtrise des solvants résiduels ainsi que de limiter la polydispersité et assurer la stabilité (Kuddushi *et al.*, 2025).

2. Mécanisme général

Le mécanisme de la nanoprécipitation par déplacement de solvant repose sur une diminution rapide de la solubilité du composé à encapsuler, le plus souvent par une dilution dans un anti-solvant aqueux. C'est cette diminution de solubilité qui déclenche la formation des particules. Selon les systèmes, d'autres déclencheurs sont également possibles lorsque la solubilité de

l'actif en dépend (pH, force ionique, température) (Kuddushi *et al.*, 2025; Iván Martínez-Muñoz and Elizabeth Mora-Huertas, 2022). Ce changement d'environnement induit un état de sursaturation, qui conduit à la formation de nanoparticules selon une séquence de 4 étapes successives : la sursaturation, la nucléation, la croissance puis éventuellement l'agrégation (Piacentini *et al.*, 2021). Ces étapes sont schématisées sur la Figure 8 et seront détaillées par la suite.

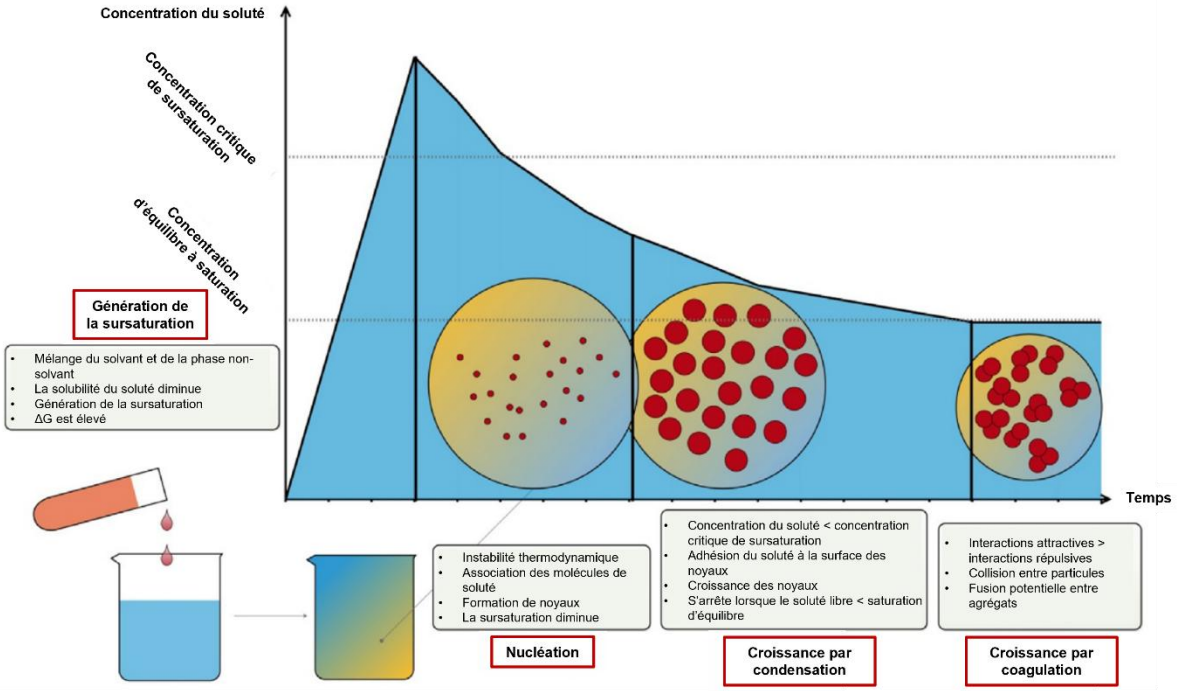

Figure 8 : Représentation schématique du mécanisme de nanoprécipitation par déplacement de solvant. Adapté de *(Martínez Rivas et al., 2017)*

1) Sursaturation

La première étape consiste à établir une sursaturation. Lorsqu'une quantité importante d'anti-solvant est ajoutée à la solution organique contenant le composé hydrophobe, l'affinité du soluté avec le milieu diminue. La solubilité d'équilibre du soluté dans le nouveau milieu, noté C^{∞}, diminue fortement (Pustulka *et al.*, 2013). Dans un même temps, l'ajout d'anti-solvant dilue la solution et donc abaisse la concentration réelle C. La sursaturation apparaît lorsque C dépasse C^{∞}. Elle est quantifiée par l'équation suivante, qui donne accès au taux de saturation noté S :

$$S = \frac{C}{C^{\infty}} \quad (1)$$

La sursaturation a lieu si S > 1. En pratique, lorsque la fraction d'anti-solvant est progressivement augmentée, C^{∞} augmente d'abord plus vite que C ne diminue par dilution et

donc engendre une augmentation de S. Au-delà d'un certain point, la dilution de C devient prépondérante et donc S diminue (Pustulka *et al.*, 2013).

2) Nucléation

Lorsque le taux de sursaturation (S) franchit un seuil critique, la barrière d'énergétique à la formation des nucléi est dépassée et la nucléation démarre. Tant que C est supérieure à $C_{crit,}$ définie comme la concentration minimale nécessaire pour initier la nucléation, un grand nombre de nucléi se forment. Sur le plan conceptuel, former un noyau implique un coût interfacial et un gain volumique simultané. Quand la barrière de nucléation diminue en raison de l'augmentation de la sursaturation, le taux de nucléation augmente de manière exponentielle (Jun *et al.*, 2022). Au fur et à mesure que les noyaux consomment le soluté (et que la dilution/mélange se poursuivent), C décroît vers C^{∞} et la nucléation s'arrête au profit de la croissance (Whitehead *et al.*, 2021).

3) Croissance

Une fois les nucléi formés, les particules croissent par apport de matière depuis la solution : le transport des espèces jusqu'à l'interface est suivi de leur intégration à la surface. La vitesse de croissance dépend donc de la sursaturation, de la température, de la viscosité de la phase continue et de la mobilité moléculaire. Selon les systèmes, la cinétique peut être limitée par la diffusion ou par l'intégration de surface (Thanh *et al.*, 2014). A mesure que la sursaturation diminue, en raison de la consommation de soluté par croissance et dilution pendant le procédé), la vitesse de croissance diminue et tend vers zéro à l'équilibre (S = 1). Lorsque l'équilibre des forces d'attraction-répulsion bascule, les dispersions deviennent sensibles à l'agrégation.

4) Agrégation

Sans stabilisation suffisante, les particules ont tendance à se coller entre elles sous l'effet d'attraction à courte portée. La présence de sels ou un pH proche du point isoélectrique réduisent la charge de surface et rendent ces collisions plus facilement adhésives, d'où l'agrégation (Takács *et al.*, 2023).

En résumé, une stabilisation interfaciale précoce permet de figer des particules petites présentant une distribution de taille faiblement polydisperse ; cependant la dispersion reste sensible aux phénomènes de déstabilisation si les conditions du milieu et le procédé ne sont pas maîtrisés. C'est pourquoi il est important de s'intéresser aux différents paramètres de formulation et de mise en œuvre qui pilotent la trajectoire de sursaturation et l'efficacité de la stabilisation.

3. Paramètres influençant la nanoprécipitation

La nanoprécipitation est une technique sensible à de nombreux paramètres physico-chimiques dont la maîtrise conditionne la réussite du procédé. La taille finale des nanoparticules, leur distribution de taille, leur morphologie ainsi que leur stabilité colloïdale dépendent fortement des conditions opératoires appliquées au cours du processus (Fessi *et al.*, 1989 ; Mora-Huertas *et al.*, 2010). Comprendre l'influence de ces paramètres permet non seulement d'optimiser l'encapsulation du composé bioactif, mais aussi d'assurer la reproductibilité et la performance du système obtenu.

Les principaux facteurs à considérer sont : la vitesse de mélange, le ratio solvant/non-solvant, la concentration initiale du soluté, la température, la nature chimique du solvant et du composé à précipiter, ainsi que la présence d'agents stabilisants.

Ces paramètres n'agissent pas de manière isolée mais interagissent de façon synergique, rendant l'optimisation du procédé délicate. Chacun de ces paramètres sera décrit plus en détail afin de mieux comprendre leur rôle et leur impact sur la nanoprécipitation.

1) La vitesse du mélange

La vitesse à laquelle le solvant organique est ajouté dans le non-solvant (ou inversement) exerce un impact majeur sur le taux de sursaturation (S) et, par conséquent, sur les caractéristiques des nanoparticules formées. Un ajout rapide favorise une sursaturation élevée, ce qui entraîne une nucléation instantanée et massive. Ce phénomène conduit généralement à la formation d'un grand nombre de particules de petite taille, car la matière disponible est répartie entre de nombreux nucléi (Fessi *et al.*, 1989a). En revanche, un ajout lent du solvant limite la sursaturation instantanée, réduisant la vitesse de nucléation et favorisant la croissance de plus grande particules (Yadav and Kumar, 2014a).

Le mode de mélange influence également l'homogénéité du gradient de concentration entre les phases. Un mélange efficace permet une dispersion rapide du solvant dans le non-solvant, empêchant les hétérogénéités locales de concentration qui pourraient favoriser un mécanisme de déstabilisation précoce des particules. Différentes approches peuvent être utilisées en fonction des objectifs de formulation et sont schématisées en Figure 9 :

- Agitation mécanique (Figure 9.a) : simple à mettre en œuvre et adaptée aux petits volumes, elle permet un mélange relativement efficace mais peut conduire à une distribution de tailles plus large en raison d'un gradient de concentration hétérogène (Kuddushi *et al.*, 2025).

- « Flash nanoprécipitation » (Figure 9.b) : basée sur l'injection simultanée de plusieurs flux (solvant, antisolvant, stabilisants), elle génère un mélange turbulent et ultrarapide favorisant une sursaturation instantanée. Cette approche conduit à une nucléation importante et homogène, permettant d'obtenir des particules de taille mieux contrôlée et dont la distribution de taille est faiblement polydisperse et ce, avec une excellente reproductibilité (Caggiano *et al.*, 2023 ; Hughes *et al.*, 2024 ; Kuddushi *et al.*, 2025).
- Systèmes microfluidiques (Figure 9.c) : en exploitant des écoulements laminaires et des géométries de canaux spécifiques, ils assurent un mélange ultrarapide et reproductible. Ces dispositifs permettent d'obtenir des particules plus homogènes, avec une excellente maîtrise de la polydispersité, et représentent une approche prometteuse pour le scale-up industriel (Kuddushi *et al.*, 2025; Zhang *et al.*, 2023).

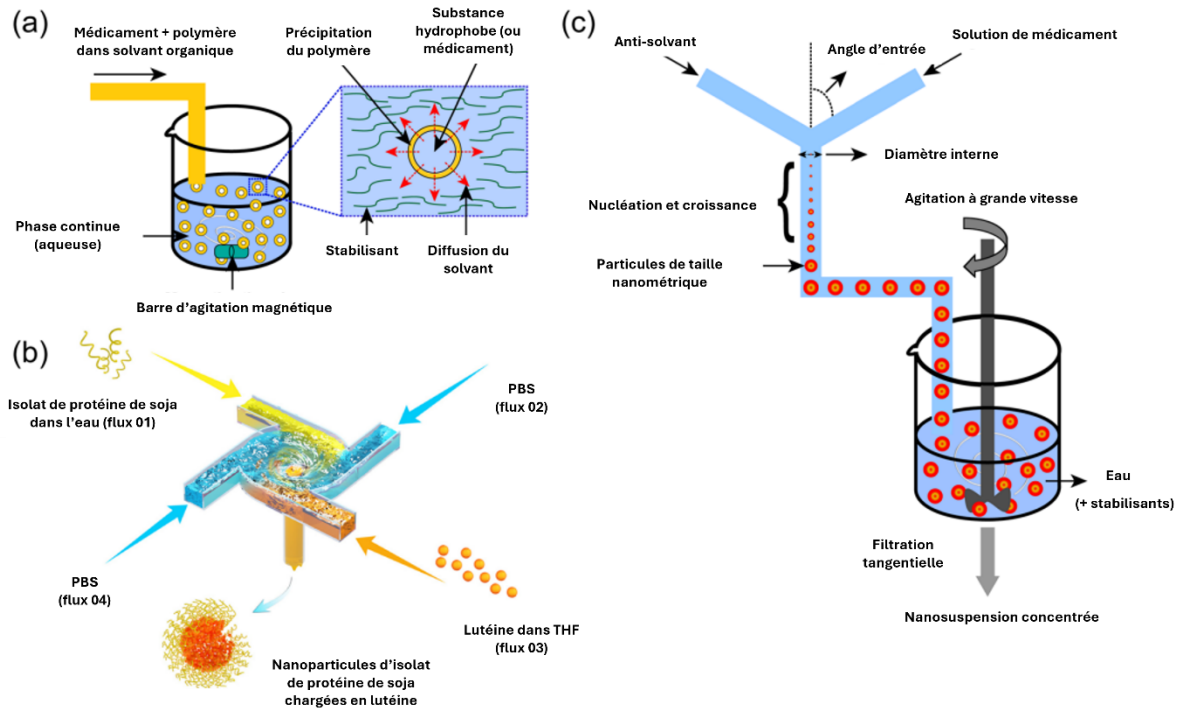

Figure 9 : Principaux types de procédés de mélange pour la nanoprécipitation (a) Nanoprécipitation par agitation mécanique ; (b) Flash nanoprécipitation et (c) nanoprécipitation microfluidique. Adapté de *(Kuddushi et al., 2025)*

2) Rapport solvant / non-solvant

Le rapport entre le solvant et le non-solvant est l'un des paramètres clés de la nanoprécipitation. Il conditionne le degré de sursaturation généré au moment du mélange, et influence ainsi la compétition entre nucléation et croissance des particules.

Un excès de non-solvant entraîne une chute rapide de la solubilité du composé hydrophobe et donc une sursaturation élevée conduisant à une nucléation massive provoquant la formation de nombreuses particules de petite taille, souvent plus homogènes (Kumar *et al.*, 2014). À l'inverse, une faible quantité de non-solvant ralentit le taux de sursaturation, favorisant la croissance de particules de plus grande taille et une distribution plus large.

La littérature récente souligne bien l'absence de ratio universel optimal. Les valeurs pertinentes varient selon la structure moléculaire du composé, la miscibilité solvant/eau, la viscosité du système ou de la nature du stabilisant (Schikarski *et al.*, 2023). Cependant, plusieurs études récentes montrent que dans des conditions courantes, les ratios solvant/non-solvants riches en eau, entre 1:5 à 1:20 (v/v), favorisent la formation de particules de petite taille, homogène et stables, tandis que des ratios plus faibles peuvent entrainer des agrégats ou une distribution plus polydisperse (Ali *et al.*, 2024 ; Girard *et al.*, 2024 ; Tiban Anrango *et al.*, 2024).

Ces observations s'appliquent aussi bien aux procédés par agitation mécanique qu'aux systèmes microfluidiques dans lesquels la maîtrise du ratio volumique et du débit permet d'affiner le contrôle sur la taille des particules et la polydispersité des nanoparticules (Kuddushi *et al.*, 2025).

3) Concentration du composé hydrophobe (soluté)

La concentration initiale du composé hydrophobe dans le solvant organique constitue un paramètre critique de la nanoprécipitation. Des concentrations élevées augmentent la quantité de matière disponible pour la nucléation et la croissance, ce qui favorise les collisions interparticulaires et l'agrégation. Ce phénomène se traduit généralement par des tailles moyennes plus grandes et une distribution de tailles plus larges (Ali *et al.*, 2024; Tiban Anrango *et al.*, 2024). A l'inverse, une concentration plus faible limite la masse précipitée, ce qui favorise la formation de particules de petite taille et présente une distribution de taille plus étroite (Girard *et al.*, 2024). L'optimisation de ce paramètre repose sur un compromis : une concentration suffisamment élevée pour garantir un rendement acceptable, tout en restant assez modérée pour contrôler la taille et assurer la stabilité colloïdale du système.

4) Température

La température est un paramètre déterminant dans le processus de nanoprécipitation, car elle influence simultanément la solubilité du composé bioactif, la viscosité des phases et les cinétiques de diffusion et de précipitation ainsi que l'intensité du mouvement brownien. Une température plus élevée accroît généralement la solubilité du soluté, ce qui tend à réduire l'état

de sursaturation initial lors de l'ajout du non-solvant et, par conséquent, à ralentir la nucléation. Dans ces conditions, la croissance des particules devient prédominante, conduisant à des tailles moyennes plus importantes (Pajer *et al.*, 2024).

Parallèlement, l'élévation de température réduit la viscosité des fluides, ce qui favorise la diffusion et le mélange entre les phases. Cette meilleure homogénéisation peut limiter la formation d'agrégats et améliorer la reproductibilité du procédé (Schikarski *et al.*, 2023). Cependant, une température trop élevée peut avoir des effets délétères sur des molécules thermosensibles, telles que certains polyphénols ou caroténoïdes, en accélérant leur dégradation ou leur oxydation (Aspillaga *et al.*, 2023). Le choix de la température doit donc refléter un équilibre entre la stabilité du composé, la nature du solvant et les propriétés finales visées pour les nanoparticules.

5) Nature chimique du solvant

La compatibilité chimique entre le solvant, le soluté et le non-solvant conditionne fortement l'efficacité du processus de nanoprécipitation. Le solvant doit être capable de solubiliser efficacement le composé bioactif tout en étant miscible avec le non-solvant afin d'assurer un transfert rapide et homogène vers la phase aqueuse. Des solvants tels que l'acétone ou l'éthanol sont couramment utilisés pour la miscibilité avec l'eau et leur volatilité, qui facilite l'élimination des traces résiduelles (Bovone *et al.*, 2022; Yadav and Kumar, 2014a). La polarité du solvant influence également la vitesse à laquelle le composé précipite. Les solvants très polaires favorisent une sursaturation rapide lors du contact avec l'eau, ce qui induit une nucléation massive et la formation de particules plus petites, mais potentiellement instables. Alors que les solvants moins polaires conduisent à une transition plus progressive, favorisant la croissance de particules plus grandes (Schikarski *et al.*, 2023). Enfin, la structure chimique du soluté joue un rôle critique. Les molécules rigides peu polaires ou fortement cristallisables, comme certains polyphénols, sont susceptibles de précipiter rapidement et former des particules instables, voire partiellement cristallisées (Girard *et al.*, 2024). En résumé, les propriétés physicochimiques des solvants les plus couramment utilisés en nanoprécipitation sont rassemblées dans le Tableau 2, mettant en évidence leurs différences de polarité, de viscosité et de constante diélectrique, qui conditionnent la dynamique de précipitation et la taille finale des nanoparticules

Tableau 2 : Propriétés physico-chimiques de solvants couramment utilisés en nanoprécipitation

Solvant	Viscosité (mPa.s)	Indice de polarité P' (Snyder)	Constante diélectrique (ε)	Miscible à l'eau
Acétone	0,32	5,1	20,7	Oui
Acétonitrile	0,37	5,8	37,5	Oui*
Ethanol	1,10	4,3	24,6	Oui*
Méthanol	0,55	5,1	32,6	Oui
Isopropanol	2,37	3,9	18,3	Oui
THF	0,55	4,0	7,6	Oui*
DMF	0,92	6,4	36,7	Oui
DMSO	2,24	7,2	47	Oui

THF :Thétrahydrofurane

DMF : N,N-diméthylformamide

DMSO : diméthylsulfoxyde

**L'éthanol, l'acétonitrile et le THF forment des mélanges azéotropes avec l'eau*

6) Stabilisation

En absence d'agents stabilisants, les nanoparticules issues de la nanoprécipitation sont thermodynamiquement instables et ont tendance à s'agréger ou à croitre par coalescence ou mûrissement d'Ostwald. L'ajout de stabilisants ne modifie pas cette instabilité thermodynamique, mais permet d'augmenter significativement la stabilité cinétique des dispersions en créant une barrière stérique et/ou électrostatique entres les particules, limitant leur rapprochement et leur croissances (Zhao *et al.*, 2025).

Les tensioactifs de faible poids moléculaires, tels que le Tween 80, réduisent la tension interfaciale et inhibent les interactions attractives. Les polymères hydrophiles et les biopolymères naturels forment des couches protectrices autour des nanoparticules, assurant une répulsion stérique et modulant le potentiel Zêta (Ly *et al.*, 2024). Ces stabilisants peuvent aussi influencer la cinétique de formation et la morphologie finale des particules. De plus en plus d'études s'intéressent à des stabilisants d'origine naturelle comme la gomme d'acacia, reconnue pour sa biocompatibilité et son acceptation réglementaire dans les formulations alimentaires.

Tableau 3 : Exemples d'agents stabilisants utilisés en nanoprécipitation

Catégorie de stabilisant	Exemples	Mécanisme principal	Avantages	Source
Tensioactifs non ioniques	Tween 80	Réduction de la tension interfaciale, stabilisation stérique	Compatibles avec des systèmes biologiques, non toxiques	(Hu and McClements, 2014)
Tensioactifs ioniques	SDS, CTAB	Stabilisation électrostatique	Fort effet sur le potentiel zêta mais parfois cytotoxique	(Göttert *et al.*, 2022)
Polymère hydrophiles synthétiques	PVA, PEG, PVP	Formation d'une couche stérique autour des particules	Améliore la stabilité à long terme ; influence la taille finale	(Mahmood *et al.*, 2025)
Biopolymère naturels	Gomme d'acacia, chitosane, alginate	Stabilisation stérique et interaction hydrogène	Biocompatibles, biodégradable, acceptés en pharmaceutique / alimentaire	(Niculescu and Grumezescu, 2022; Ozsoysal and Bilgili, 2024)
Protéines	Gélatine, caséine, albumine	Adsorption interfaciale, stabilisation stérique	Excellente tolérance biologique	(Tarhini *et al.*, 2018)

4. Application de la nanoprécipitation pour les composés bioactifs

La nanoprécipitation est aujourd'hui largement utilisée pour l'encapsulation de composés bioactifs hydrophobes dans une grande variété d'applications, allant de produits alimentaires aux formulations pharmaceutiques ou cosmétiques. Elle se révèle particulièrement adaptée aux molécules peu solubles dans l'eau et instables en conditions physiologiques, telles que de nombreux caroténoïdes ou composés phénoliques. Cette approche permet d'améliorer leur solubilité apparente, de protéger leur structure chimique et d'optimiser leur libération contrôlée dans des systèmes biologiques ou alimentaires (Rudrapal *et al.*, 2022).

Dans le domaine pharmaceutique, elle est employée pour accroître la biodisponibilité orale de molécules thérapeutiques hydrophobes, telles que la curcumine, la quercétine ou le resvératrol (Wang et al., 2014; Qiu et al., 2023). En nutrition et santé, la nanoprécipitation est utilisée pour vectoriser des antioxydants naturels ou des vitamines liposolubles, afin d'améliorer leur stabilité au stockage et leur efficacité après ingestion. Dans la cosmétique, elle permet par exemple d'incorporer efficacement des polyphénols sensibles à l'oxydation dans des matrices stables, avec une meilleure pénétration cutanée.

La nanoprécipitation contribue également à limiter la dégradation des molécules actives lors du stockage ou de l'exposition à des conditions environnementales agressives. Elle peut offrir une libération prolongée ou ciblée, modulée par le choix du polymère ou du biopolymère stabilisant (Mundekkad and Cho, 2023). Cependant, cette technique présente également des limites comme une difficulté de mise à l'échelle, une dépendance à des solvants parfois restrictifs sur le plan réglementaire, et des rendements variables selon la nature chimique du composé (Zaibudeen, 2025).

Dans l'ensemble, la nanoprécipitation s'impose comme une méthode simple, rapide, peu énergivore et compatible avec des matériaux approuvés pour un usage alimentaire ou pharmaceutique. Elle est donc particulièrement adaptée aux molécules hydrophobes dont la biodisponibilité limite l'efficacité biologique. Si plusieurs familles de composés bioactifs peuvent en bénéficier, les composés phénoliques se distinguent par leur abondance dans l'alimentation, leur fort intérêt biologique et les défis technologiques liés à leur faible solubilité et à leur instabilité chimique. Ces caractéristiques en font des modèles privilégiés pour étudier et optimiser la nanoprécipitation.

5. Nanoprécipitation de composés phénoliques

Les polyphénols constituent une vaste famille de composés bioactifs largement reconnus pour leurs différentes propriétés biologiques intéressantes (antioxydantes, anti-inflammatoires etc.) Cependant de nombreux polyphénols présentent une faible solubilité dans l'eau et une sensibilité marquée à différents paramètres physico-chimiques ce qui compromet leur biodisponibilité et limitent leurs applications. C'est pourquoi les polyphénols sont particulièrement pertinents pour la nanoprécipitation afin de protéger leur intégrité chimique et d'accroître leur efficacité biologique.

Les polyphénols se positionnent comme des candidats idéaux pour des formations colloïdales par nanoprécipitation. Parmi eux, une molécule illustre parfaitement les défis : la curcumine. Malgré ses effets thérapeutiques prometteurs, sa biodisponibilité orale reste très faible, en raison de sa faible solubilité dans l'eau, de son absorption limitée, son élimination rapide ainsi que de sa sensibilité à divers facteurs physico-chimiques tels que l'oxydation, la lumière ou le pH. Ces caractéristiques en font un modèle de choix pour étudier et optimiser les stratégies de nanoprécipitation applicables aux composés naturels et hydrophobes.

Un certain nombre d'études ont exploré la formation de nanoparticules de curcumine par des procédés de nanoprécipitation, afin d'améliorer leur solubilité apparente, leur stabilité physico-chimique ou encore leur biodisponibilité. La littérature rapporte une grande diversité de stratégies expérimentales, impliquant différents solvants, stabilisants et conditions de mélange, conduisant à des particules aux tailles et morphologies variées.

Toutefois, ces travaux se concentrent majoritairement sur l'optimisation des paramètres de procédé et sur la caractérisation immédiate des particules obtenues, tandis que l'étude de l'évolution temporelle et des mécanismes de déstabilisation des systèmes colloïdaux reste plus rarement abordée. Le Tableau 4 propose une synthèse non exhaustive des principales études portant sur la nanoprécipitation de polyphénols, mettant en évidence les agents stabilisants utilisés, les tailles de particules obtenues ainsi que les paramètres principalement investigués.

Tableau 4 : Principales études rapportant la formation de nanoparticules de curcumine par précipitation anti-solvant et procédés apparentés

Stabilisant(s)	Taille des particules	Paramètre(s) étudié(s)	Sources
PVP (stabilisant colloïdal amphiphile) + chitosane (agent de piégeage / matrice)	Entre 100 et 200 nm	Mélange intensifié, encapsulation, charge massique, stabilité, libération pH-dépendante	(Chen et al., 2021)
PVP (stabilisant colloïdal), PVA ou Span 80	50 à 100 nm	Vitesse de rotation, débits, état solide (amorphe/Cristallin, ultrasons)	(Araki et al., 2020)
PVP	62-335 nm	Ratio anti-solvant/solvant, débit, concentration	(Rahimi et al., 2017)
PVP	Non quantifiée (poudres amorphes, SEM)	Rôle du PVP sur polymorphisme, amorphisation et dissolution	(Sadeghi et al., 2016)
PEG–PLA (stabilisant principal) ; PVP (co-stabilisant)	≈ 70 nm (span ≈ 0.85)	Cinétique de déstabilisation, effet du co-stabilisant, stabilité dans le temps, lyophilisation & redispersion	(Chow et al., 2015)
Gélatine (stabilisant colloïdal) ; D-sorbitol (lyoprotectant)	100–200 nm	Effet des paramètres procédé, stabilité dans le temps, amorphisation, lyophilisation & redispersion	(Yadav and Kumar, 2014)
SDS, Tween 80, HPMC, PVP, BSA	50-200 nm	Polymorphisme, agrégation controlée	(Thorat and Dalvi, 2014)
phosphatidylcholine et glycyrrhizinates	40 nm	Effet du mode de mélange (Re) et de l'émulsion vs solution sur taille + stabilité ; spray-drying et redispersibilité ; état solide amorphe	(Margulis et al., 2014)
Zein (± sodium caseinate / PVP)	100-150 nm	Encapsulation, pH stability, GI stability, mucoadhesion	(Patel et al., 2010)
Aucun	~100 nm	Mécanisme de formation, évolution structurale, voie non classique	(He et al., 2010)
PVP, HPMC, Tween 80, SDS	~1 µm	Effet du micromélange et des stabilisants sur la taille initiale	(Dalvi and Dave, 2009)

L'analyse de la littérature synthétisée dans le Tableau 4 permet de dégager plusieurs tendances majeures dans le domaine de la nanoprécipitation de la curcumine.

Premièrement, on observe une utilisation de polymères synthétiques comme agents stabilisants, au premier rang desquels se trouve la PVP (Polyvinylpyrrolidone). Ce choix s'explique par sa capacité à limiter la croissance cristalline par encombrement stérique et à favoriser l'amorphisation de la curcumine, améliorant ainsi sa vitesse de dissolution.

Deuxièmement, la majorité des études parvient à atteindre des gammes de tailles comprises entre 50 et 200 nm. Il est intéressant de noter que si les paramètres de procédé (débits, agitation, ultrasons) influencent la taille initiale, la nature du stabilisant reste le levier principal pour contrôler la morphologie finale.

Enfin, ce tableau met en lumière une lacune importante : si la caractérisation à t=0 est systématique, très peu de travaux (à l'exception notable de Chow *et al.* Ou Yadav & Kumar) intègrent une étude approfondie des mécanismes de déstabilisation.

Cette observation justifie l'intérêt de travaux visant non seulement à former ces objets mais surtout à comprendre leur évolution cinétique à long terme.

III. La curcumine

La curcumine est l'un des polyphénols les plus étudiés, tant pour ses propriétés biologiques que pour les défis technologiques qu'elle soulève. Cette molécule présente de nombreuses activités biologiques incluant des effets antioxydants, anti-inflammatoires, antimicrobiens et anticancéreux (Bučević Popović *et al.*, 2024). Sa biodisponibilité orale limitée compromet fortement son efficacité thérapeutique (Tabanelli *et al.*, 2021).

Ces limitations font de la curcumine un modèle représentatif des difficultés rencontrées avec de nombreux composés bioactifs hydrophobes, et expliquent pourquoi elle est fréquemment choisie comme molécule modèle pour le développement et l'optimisation des procédés d'encapsulation, notamment par la nanoprécipitation (Yakubu and Pandey, 2024). Son origine, sa structure chimique, ses propriétés biologiques et les stratégies de formulation mises en œuvre pour améliorer sa stabilité et son efficacité seront décrit dans la section suivante.

1. Origine, Structure et propriétés biologiques

La curcumine est le principal curcuminoïde extrait du rhizome du *Curcuma longa L.*, une plante herbacée de la famille des Zingibéracées, utilisée depuis des millénaires dans la médecine ayurvédique et la cuisine asiatique (Hewlings and Kalman, 2017). Le rhizome de *Curcuma longa L.*, constitue la principale source naturelle de cette molécule. Après séchage et broyage, il est transformé en poudre de curcuma, utilisée traditionnellement comme épice et matière première pour l'extraction. La curcumine est généralement obtenue par extraction au solvant (éthanol, méthanol, acétone) suivie d'étapes de purification (Prasad *et al.*, 2014).

Dans l'épice commerciale, la curcumine est accompagnée de deux autres curcuminoïdes : la déméthoxycurcumine et la bis-déméthoxycurcumine, dont les structures sont représentées en Figure 10. Ces deux autres composés sont présents en faibles proportions mais partagent des structures aromatiques et des propriétés biologiques similaires.

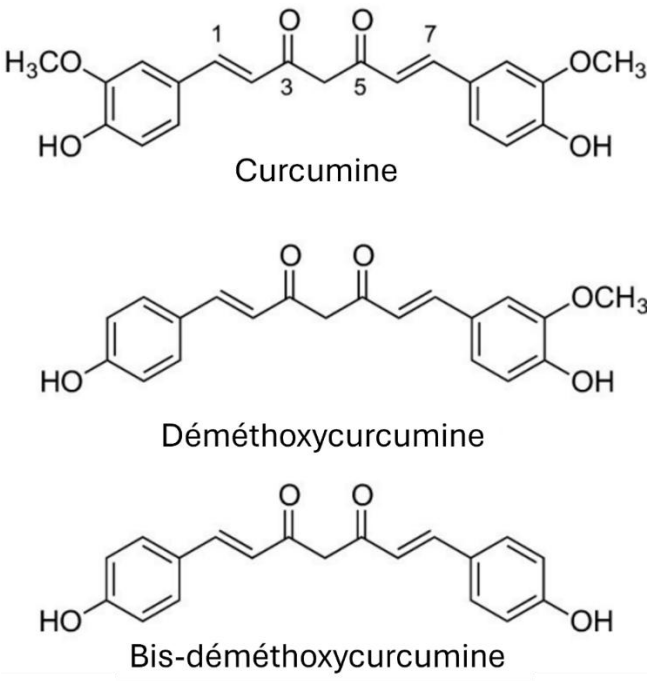

Figure 10 : Structures chimiques de la curcumine, de la déméthoxycurcumine et de la bisdéméthoxycurcumine *(Alhasawi et al., 2022)*.

1) Structure chimique de la curcumine

Sur le plan chimique, la curcumine ($C_{21}H_{20}O_6$) est une molécule polyphénolique constituée de deux noyaux aromatiques reliés par une chaîne heptadiénone conjuguée. Elle présente plusieurs groupes fonctionnels clés : des hydroxyles et méthoxyles phénoliques, conférant une activité antioxydante marquée ainsi qu'une fonction β-dicarbonylée qui peut exister en équilibre céto-énol. Cette tautomérie, visible en Figure 11, est déterminante pour la stabilité chimique et les propriétés biologiques de la curcumine. En milieu organique, la forme énol, stabilisée par une liaison hydrogène intramoléculaire et la délocalisation de la chaîne conjuguée, est majoritaire. En revanche, en présence d'eau, la proportion de forme céto tend à augmenter (Manolova *et al.*, 2014; Priyadarsini, 2014).

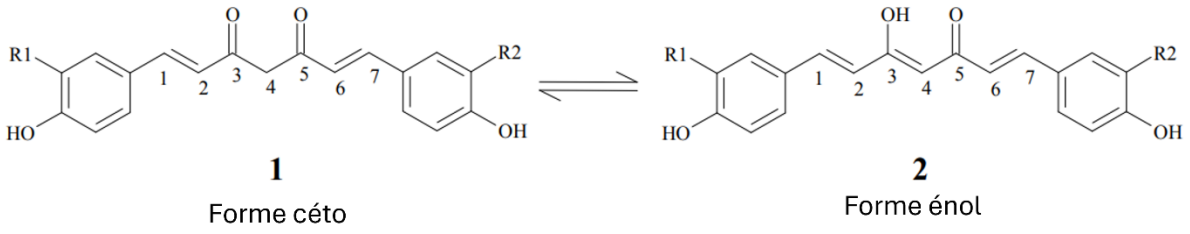

Figure 11 : Tautomérie des curcuminoïdes *(Rege et al., 2019)*

Cette organisation structurale de la curcumine explique sa couleur jaune, due à l'absorption maximale dans le domaine visible autour de 425 nm, ainsi que ses propriétés de fluorescence (λ_{exc} : 420 nm ; λ_{em} : 530 nm) souvent exploitées pour le suivi de ses interactions avec des systèmes biologiques et colloïdaux (Priyadarsini, 2014). Sur le plan physico-chimique, la curcumine est très lipophile avec un coefficient de partage octanol/eau log P ≈ 3 ce qui démontre une forte affinité pour les phases organiques (Nelson *et al.*, 2017).

Sa solubilité varie fortement selon le solvant : elle est extrêmement faible dans l'eau (< 0,01 mg/mL), mais plus élevée dans des solvants organiques couramment employés en nanoprécipitation, comme l'éthanol (10 mg/mL), l'acétone (12 mg/mL) ou le DMSO (> 50 mg/mL).

Elle est instable en conditions physiologiques avec une dégradation rapide par hydrolyse et surtout par auto-oxydation. La bicyclopentadione constitue le produit majeur de dégradation de la curcumine. D'autres voies de dégradation existent également comme le montre la figure 10. Par exemple, des produits mineurs comme la vanilline et l'acide férulique peuvent être générés à la suite de réactions de clivage oxydantes (Gordon *et al.*, 2015; Kah *et al.*, 2023).

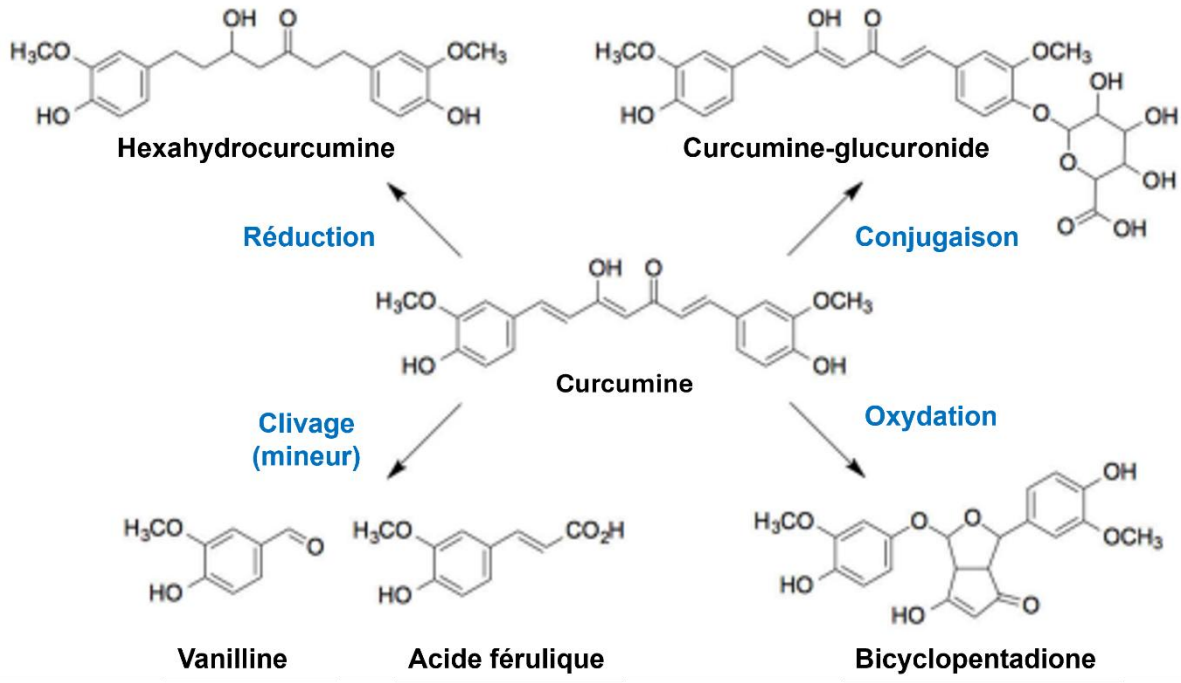

Figure 12 : Voies de dégradation de la curcumine *(Gordon et al., 2015)*

2) Propriétés biologiques

La curcumine présente un large spectre d'activités biologiques qui expliquent son intérêt dans de nombreux domaines thérapeutiques et nutritionnels.

Activité antioxydante

Grâce à ces groupements phénoliques et sa structure β-dicétonique, la curcumine peut piéger directement les espèces réactives de l'oxygène (ROS). Des essais cliniques ont montré une amélioration mesurable de la capacité antioxydante totale chez les patients supplémentés (Jakubczyk *et al.*, 2020).

Activité anti-inflammatoire

Elle possède également une activité anti-inflammatoire en agissant sur plusieurs cibles moléculaires clés. Elle inhibe notamment NF-kB, un facteur de transcription central qui contrôle l'expression de nombreux gènes liés à l'inflammation. En inhibant cette voie, la curcumine empêche l'activation en cascade de médiateurs pro-inflammatoires (Olivera *et al.*, 2012).

La curcumine possède également d'autres activités biologiques intéressantes. L'ensemble de ces activités est visible sur la Figure 13.

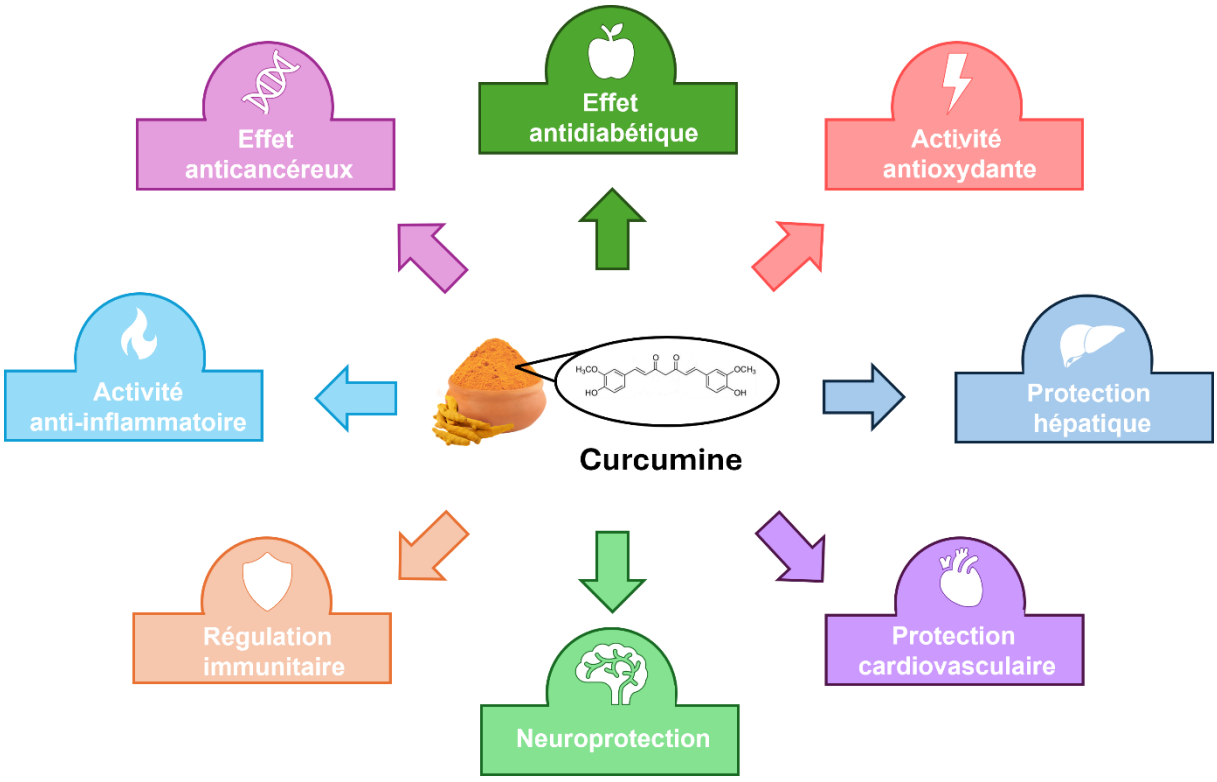

Figure 13 : Principales activités biologiques de la curcumine (adapté de Xu *et al.*, 2018)

Malgré ces nombreuses activités biologiques intéressantes, l'exploitation thérapeutique et nutritionnelle de la curcumine est limitée par ses propriétés physico-chimiques défavorables.

Ces limites ont conduit au développement de nombreuses stratégies de formulation visant à améliorer son efficacité parmi lesquelles la nanoprécipitation occupe une place croissante.

2. Travaux antérieurs sur la nanoprécipitation de la curcumine

La nanoprécipitation de la curcumine a suscité un intérêt croissant au cours des dernières décennies comme solution aux limitations de la solubilité, de la stabilité et de la biodisponibilité de la curcumine.

Un travail de référence est celui de Thorat et Dalvi (2012) qui ont proposé une analyse détaillée des mécanismes physico-chimiques gouvernant la nanoprécipitation des composés hydrophobes, dont la curcumine. Leur revue met en évidence que la cinétique de nucléation et de croissance des particules est fortement influencée par la vitesse de mélange et par la présence de stabilisants tels que des polymères ou des tensioactifs qui s'absorbent à la surface des particules naissantes et limitent leur agrégation. En l'absence de ces derniers, les nanoparticules évoluent rapidement par mûrissement d'Ostwald, conduisant à une augmentation de la taille et à une perte de stabilité colloïdale. Cependant, ce mécanisme reste essentiellement évoqué sur un plan conceptuel, sans preuve expérimentale directe dans le cas de la curcumine (Thorat and Dalvi, 2012a).

Sur un plan plus appliqué, Yadav et Kumar (2014) ont cherché à développer et caractériser un procédé simple, reproductible et transposable de nanoprécipitation de la curcumine, incluant la lyophilisation et l'évaluation de la stabilité des nanocristaux obtenus. Dans ce cadre, ils ont étudié de manière systématique, l'influence de paramètres clés tels que la concentration initiale de soluté, le rapport solvant/anti-solvant, la nature et la concentration de différents stabilisants ainsi que les conditions de stockage. Comme illustré en Figure 14, ils ont notamment montré que la concentration en gélatine influence fortement la taille et la polydispersité des nanoparticules (Figure 14.a) et que la présence de ce stabilisant permet de limiter significativement l'agrégation au cours du temps, en comparaison avec des formulations non stabilisées (Figure 14.b).

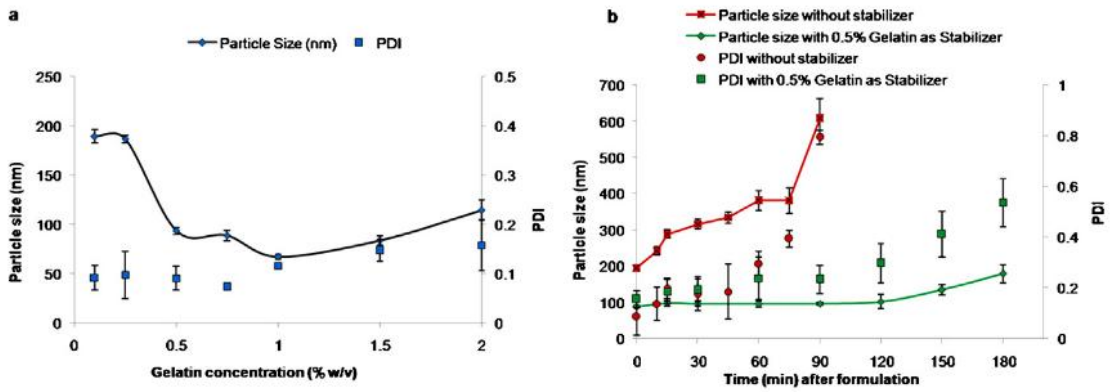

Figure 14 : (a) Influence de la concentration en gélatine sur la taille et l'indice de polydispersité des nanoparticules de curcumine. (b) Evolution de la taille et du PdI au cours du temps en absence de stabilisant et avec 0,5 % p/v de gélatine *(Yadav and Kumar, 2014a)*.

Plus récemment Zheng *et al.* (2024) ont développé une approche innovante reposant sur une puce microfluidique détachable en acier inoxydable. Cette technologie a permis la préparation contrôlée de nanocristaux de curcumine de 59 et 168 nm présentant une faible polydispersité avec un PdI < 0,13. Ces formulations ont montré une dissolution nettement accélérée dans des fluides gastro-intestinaux simulés par rapport à la curcumine brute. La biodisponibilité orale a été également multipliée par un facteur 3 chez le rat, comme illustré en Figure 15 (Zheng *et al.*, 2024).

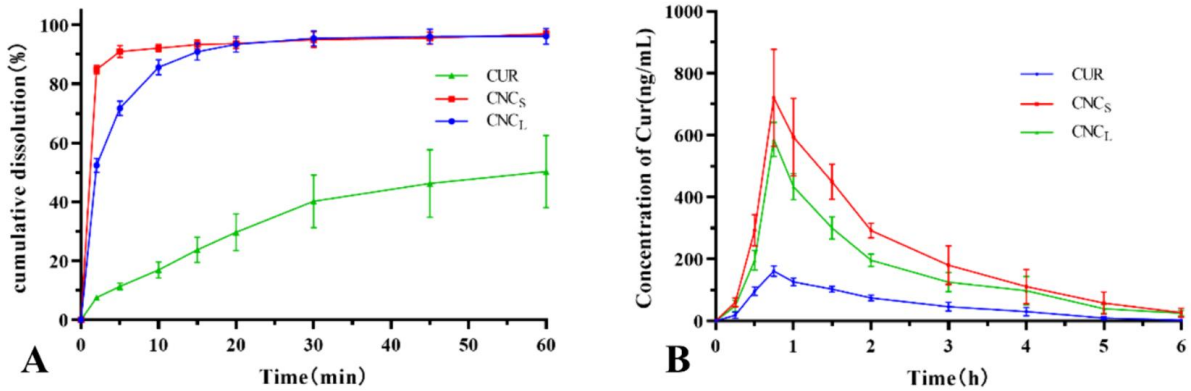

Figure 15 : Dissolution et pharmacocinétique orale de nanocristaux de curcumine obtenue par microfluidique (A) Profils de dissolution comparés de la curcumine brute (courbe verte), des nanocristaux de curcumine CNC_S (courbe rouge, taille moyenne 59 nm) et des nanocristaux CNC_L (courbe verte foncé, taille moyenne 168 nm).(B) Courbes pharmacocinétiques plasmatiques après administration orale, montrant une biodisponibilité améliorée des formulations nanocristallisées : curcumine brute (courbe rouge) et nanocristaux de curcumine (courbe bleue) *(*Zheng *et al.*, 2024*)*

Malgré ces avancées, la majorité des travaux se sont principalement concentrés sur l'amélioration de la solubilité apparente, de la biodisponibilité ou encore des activités biologiques de la curcumine. En revanche, la compréhension des mécanismes de déstabilisation

des nanoparticules issues de la nanoprécipitation demeure encore partielle. Les études abordant l'impact de phénomènes tels que la coalescence, le mûrissement d'Ostwald ou la recristallisation influencent l'évolution de la taille et la stabilité des particules sont plus limitées que celles portant sur la solubilité ou la biodisponibilité.

Ces aspects apparaissent pourtant déterminants car la performance des formulations ne peut être maintenue que si le système colloïdal reste stable lors du stockage et de l'utilisation. Ce constat justifie l'importance d'un focus particulier sur la stabilité colloïdale des nanoparticules.

IV. Stabilité colloïdale

La performance d'un système colloïdal destiné à vectoriser un composé bioactif ne dépend pas uniquement de ses propriétés initiales (taille, distribution, potentiel zêta), mais aussi de sa capacité à maintenir ces caractéristiques au cours du temps (Thanh *et al.*, 2014).

Dans le cas des particules de curcumine formées par nanoprécipitation, la stabilité colloïdale est particulièrement critique. Sa nature hydrophobe et instable, combinée à un procédé en phase aqueuse, rend le système vulnérable à plusieurs mécanismes de déstabilisation tels que l'agrégation, le mûrissement d'Ostwald ou la cristallisation (Kim *et al.*, 2016). Ces phénomènes entraînent non seulement une altération des propriétés physiques de la dispersion, mais compromettent aussi ses performances fonctionnelles.

Les systèmes colloïdaux, qu'il s'agisse d'émulsions, de suspensions ou de nanoparticules, sont par nature thermodynamiquement instables : la séparation des phases constituerait l'état d'énergie minimale. Cependant, ils peuvent être cinétiquement stables pendant des périodes allant de quelques heures à plusieurs mois, grâce à des mécanismes qui limitent les phénomènes de déstabilisation. Cette dernière peut prendre différentes formes : la floculation, correspondant à une agrégation réversible, la coagulation, qui traduit une agrégation irréversible ; et la coalescence, spécifique aux systèmes dispersés liquides où deux particules fusionnent pour n'en former qu'une seule.

La stabilité vis-à-vis de l'agrégation repose sur un équilibre entre les forces attractives et les forces répulsives. Les interactions attractives incluent principalement les interactions de Van der Waals, mais aussi d'éventuelles attractions électrostatiques entre particules de charges opposées, qui favorisent rapidement l'instabilité. Les forces répulsives, quant à elles, peuvent être de nature électrostatique lorsqu'elles proviennent des charges de surface des particules et de la double couche électrique qui les entoure. Selon la théorie DLVO, une répulsion électrostatique suffisamment forte permet de contrebalancer les forces attractives et d'éviter l'agrégation (Agmo Hernández, 2023). Elles peuvent également être stériques, lorsqu'elles résultent de l'adsorption ou du greffage de polymères et de tensioactifs à la surface des particules, créant une barrière physique qui empêche leur rapprochement (Mo *et al.*, 2016; Schubert and Chanana, 2019). Dans de nombreux systèmes, une stabilisation combinant les deux mécanismes, dite électro-stérique, s'avère particulièrement efficace pour garantir la durabilité des dispersions colloïdales, notamment dans des formulations complexes (Fritz *et al.*, 2002).

Le contrôle de la stabilité colloïdale passe ainsi par le choix approprié des stabilisants, des conditions de formulation et du milieu environnant. Ces paramètres influencent directement la durée de vie fonctionnelle du système, son comportement en application et, dans le cas des composés bioactifs, leur biodisponibilité finale. Ces aspects seront détaillés dans la section suivante à travers l'analyse des principaux mécanismes de déstabilisation, rencontrés dans les dispersions colloïdales.

1. Mécanismes de déstabilisation

Lorsque l'équilibre est rompu entre les forces attractives et répulsives, différents mécanismes de déstabilisation peuvent se produire, entraînant une modification progressive ou brutale des propriétés physiques de la dispersion. Ces phénomènes incluent la floculation, le mûrissement d'Ostwald ou encore la cristallisation, tandis que la coalescence concerne essentiellement les systèmes à phase dispersée liquide, comme les émulsions (Kupikowska-Stobba *et al.*, 2024; Yang *et al.*, 2024).

Leur cinétique dépend fortement de la nature des particules, du milieu environnant et des stratégies et stabilisation mises en place. Dans le cas de la curcumine, les processus de mûrissement d'Ostwald et de recristallisation sont particulièrement critiques, car ils entraînent une augmentation progressive de la taille des particules et une perte de solubilité apparente, limitant ainsi la biodisponibilité du composé bioactif. Les différents mécanismes de déstabilisation possibles sont schématisés en Figure 16, illustrés ici pour une émulsion, mais transposables plus largement à l'ensemble des systèmes colloïdaux, y compris les nanoparticules issues de nanoprécipitation.

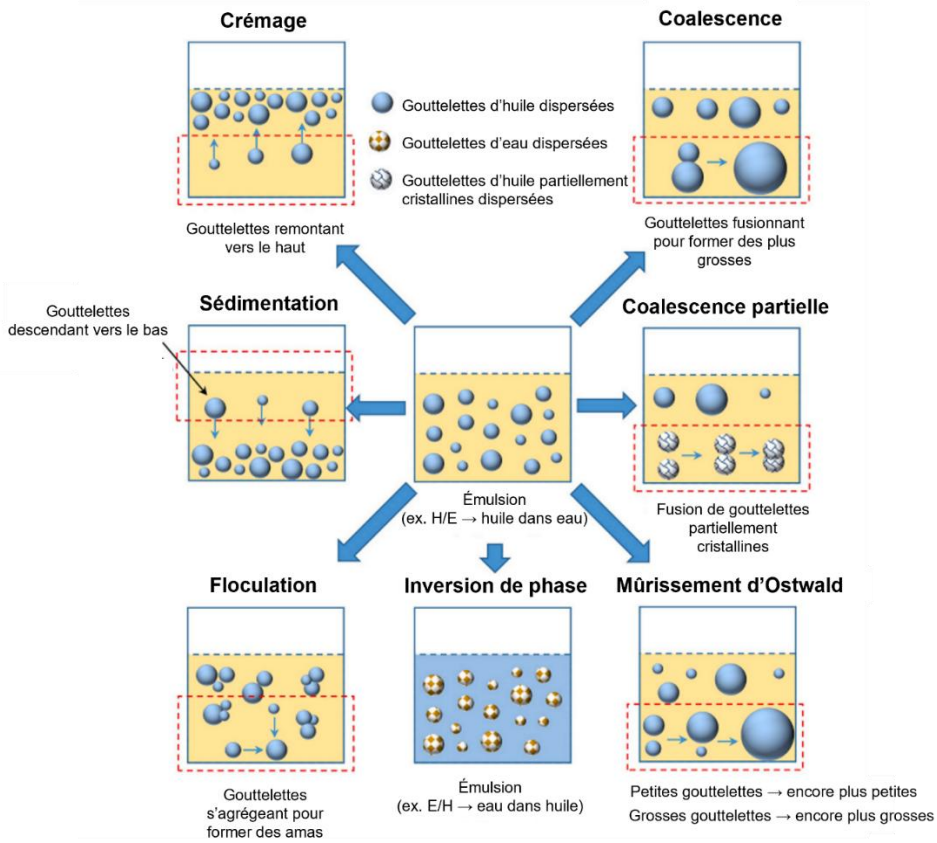

Figure 16 : Schéma décrivant les processus d'instabilité possibles d'une émulsion huile/eau (adapté de Ho *et al.*, 2022)

1) Floculation

La floculation correspond à l'association réversible de particules sous l'effet de forces attractives, sans fusion de leur structure interne. Elle survient lorsque la répulsion électrostatique ou stérique n'est pas suffisante pour maintenir les particules dispersées, notamment en raison d'une variation du pH, d'une force ionique élevée ou encore de la présente d'ions divalents comme Ca^{2+} ou Mg^{2+}. Les flocs formés ont une taille supérieure à celle des particules isolées, ce qui accélère leur sédimentation (ou crémage) et altère l'homogénéité visuelle de la dispersion. Bien que ce processus soit réversible par agitation mécanique, il peut favoriser l'apparition ultérieure de phénomènes irréversibles comme la coalescence, réduisant ainsi la surface spécifique disponible. La solubilisation apparente est alors affaiblie réduisant ainsi la biodisponibilité des principes actifs.

2) Coalescence

La coalescence résulte du rapprochement de particules et de fortes interactions hydrophobes conduisant à la formation d'amas compacts. Dans les systèmes liquides dispersés, comme les émulsions, la coalescence correspond à la fusion de deux gouttelettes en une entité plus grande.

Ce phénomène entraine une diminution de la surface spécifique disponible et, par conséquent, une perte d'efficacité fonctionnelle, notamment en ce qui concerne la capacité d'encapsulation, la protection et la libération contrôlée des composés bioactifs (Mcclements, 2007).

3) Mûrissement d'Ostwald

Le mûrissement d'Ostwald est un processus de déstabilisation lent mais irréversible, dans lequel les particules de petites tailles se dissolvent progressivement au profit des plus grandes. Ce transfert de matière est gouverné par la dépendance de la solubilité du matériau constitutif vis-à-vis de la taille des particules. Dans le cas des gouttelettes liquides, cette relation est expliquée par la loi de Laplace, qui relie la courbure à la pression interne et donc à la solubilité apparente. Pour des particules solides, un effet analogue, appelé effet de Gibbs-Thomson, décrit l'augmentation de la solubilité des petites particules en raison de leur énergie de surface plus élevée. Ainsi les petites particules tendant à se dissoudre dans la phase continue, et le soluté libéré diffuse ensuite vers les particules plus grandes conduisant à leur croissance. Contrairement à la coalescence, ce phénomène ne nécessite pas de contact direct entre particules mais se produit par diffusion de soluté dissous à travers la phase continue (Singh *et al.*, 2017). Le résultat est, dans de nombreux cas, un élargissement progressif de la distribution de taille et une diminution de la surface spécifique disponible, entrainant une perte d'efficacité fonctionnelle, notamment pour l'encapsulation ou la libération contrôlée de bioactifs. Cependant, l'ampleur de ce phénomène peut varier selon la nature de la dispersion et des conditions expérimentales. Certaines formulations présentent surtout un décalage de la distribution vers de plus grandes tailles, sans élargissement marqué (Behrens *et al.*, 2025a).

4) Sédimentation et crémage

Les forces gravitationnelles peuvent entraîner la migration des particules dans le milieu dispersant. Lorsque la densité des particules est supérieure à celle du solvant, elles sédimentent. A l'inverse, si elle est inférieure, elles remontent vers la surface suivant un phénomène appelé crémage. La vitesse de sédimentation ou de crémage est décrite par la loi de Stokes :

Équation 1 : Loi de Stokes

$$v = \frac{2r^2(\rho_p - \rho_m)g}{9\eta}$$

Où v est la vitesse de sédimentation ou de crémage ($m.s^{-1}$), r le rayon des particules (m), ρ_p et ρ_m les densités respectives des particules et du milieu ($kg.m^{-3}$), g l'accélération gravitationnelle

($m.s^{-2}$) et η la viscosité du milieu (Pa.s). Cette relation met en évidence que la sédimentation ou le crémage sont d'autant plus rapides que les particules sont grandes et que l'écart de densité est marqué, tandis qu'une viscosité élevée ralentit le phénomène (Pal, 2019). Bien que ce processus soit réversible par agitation mécanique dans les premières phases, il s'accompagne souvent d'une agrégation progressive, rendant la redispersion difficile (Pal, 2019).

Dans le cas des dispersions colloïdales, d'autres forces peuvent contrebalancer l'effet de la gravité. Le mouvement brownien, prédominant pour les particules de taille nanométrique, empêche leur sédimentation ou crémage. De plus, des forces de répulsions stériques ou électrostatiques peuvent contribuer à maintenir les particules dispersées. Il est important de distinguer ces phénomènes gravitationnels, qui ne modifient pas la taille des particules, des autres mécanismes de déstabilisation (comme la floculation, la coalescence ou le mûrissement d'Ostwald) qui conduisent à une augmentation effective de la taille des particules.

5) Cristallisation

Certains systèmes colloïdaux, en particulier les nanoparticules solides ou lipidiques, peuvent subir, après leur formation, une réorganisation interne de leur phase dispersée au cours du temps. La cristallisation correspond à la transition d'une phase solide amorphe ou liquide vers un réseau moléculaire ordonné. Un phénomène de recristallisation peut également avoir lieu, il s'agit de la transformation d'un cristal métastable en une forme plus stable thermodynamiquement (bien connu pour les lipides par exemple). Ces processus peuvent être déclenchés par un refroidissement, un changement de solvant ou encore par le mûrissement d'Ostwald, qui favorise la croissance des particules plus stables aux dépends des plus petites.

Dans le cas de la curcumine, ce passage de l'état amorphe (généralement associé à une solubilité apparente plus élevée) vers un état cristallin entraine une diminution marquée de la solubilité et donc une perte significative de biodisponibilité (Thorat and Dalvi, 2015a). Ce phénomène constitue un défi majeur pour la conception de formulations stables car l'évolution vers une phase cristalline peut annuler les bénéfices apportés par la nanostructuration.

La prévalence et la cinétique de ces phénomènes de déstabilisation dépendent étroitement des conditions environnementales auxquelles les systèmes colloïdaux sont exposés. Des paramètres tels que le pH, la force ionique, la température ou encore l'exposition à la lumière peuvent altérer les forces de stabilisation, accélérer les mécanismes décrits précédemment et, par conséquent, compromettre les performances fonctionnelles des nanoparticules.

2. Stabilité des nanoparticules de curcumine

1) Phénomènes de déstabilisation des nanoparticules de curcumine

La stabilité des nanoparticules de curcumine formées par nanoprécipitation ou par des procédés apparentés fait l'objet de nombreuses études, mais les mécanismes précis de déstabilisation restent parfois mal caractérisés. Dans la littérature, le mûrissement d'Ostwald est régulièrement mentionné comme un facteur majeur de déstabilisation des suspensions de nanoparticules. Thorat and Dalvi, (2012) rappellent le rôle central de ce mécanisme et présentent les équations de la théorie de Lifshitz-Slyozov-Wagner, mais sans validation spécifique pour la curcumine. (Yadav and Kumar, 2014a) observent quant à eux une croissance rapide et une transformation morphologique des nanoparticules de curcumine non stabilisées, qu'ils attribuent particulièrement au mûrissement d'Ostwald, sans toutefois apporter de preuve quantitative ni modélisation. Ces travaux illustrent que, même si le mûrissement d'Ostwald est souvent évoqué, il n'a pas été démontré de manière rigoureuse dans le cas de la curcumine.

2) Théorie de LSW et modélisation

Dans d'autres systèmes de nanoparticules organiques, la modélisation du mûrissement d'Ostwald a été appliqué avec succès. (Liu *et al.*, 2007a) ont ainsi étudié les nanoparticules de β-carotène et montré un accord quantitatif entre les données expérimentales de diffusion dynamique de la lumière et les prédictions de la théorie de LSW.

La théorie LSW décrit la cinétique de croissance des particules en milieu dilué et diffusion limité, où les petites particules, plus solubles se dissolvent au profit des plus grandes. Elle prédit que l'évolution du rayon moyen suit une loi cubique :

Équation 2 : Loi cubique de croissance selon LSW

$$r(t)^3 - \mathrm{r}(0)^3 = \mathrm{K} \times \mathrm{t}$$

Où r(t) est le rayon moyen au temps t, r(0) le rayon initial, et K le coefficient du mûrissement. Ce dernier regroupe un ensemble de paramètres physico-chimiques gouvernant le transfert de matière :

Équation 3 : Constante du mûrissement selon LSW

$$\mathrm{K} = \frac{8\psi \mathrm{v}^2 \mathrm{D} \mathrm{c}^{\infty}}{9\mathrm{RT}}$$

où ψ est l'énergie interfaciale ($J.m^{-2}$), v le volume molaire de la curcumine ($m^3.mol^{-1}$), D le coefficient de diffusion de la curcumine dans l'eau ($m^2.s^{-1}$), C^{∞} la solubilité à l'équilibre ($mol.m^{-3}$), R la constante des gaz ($J.mol^{-1}.K^{-1}$), et T était la température absolue (K).

La Figure 17 illustre un exemple représentatif obtenue pour le β-carotène en fonction du temps pour différents ratios solvant/antisolant.

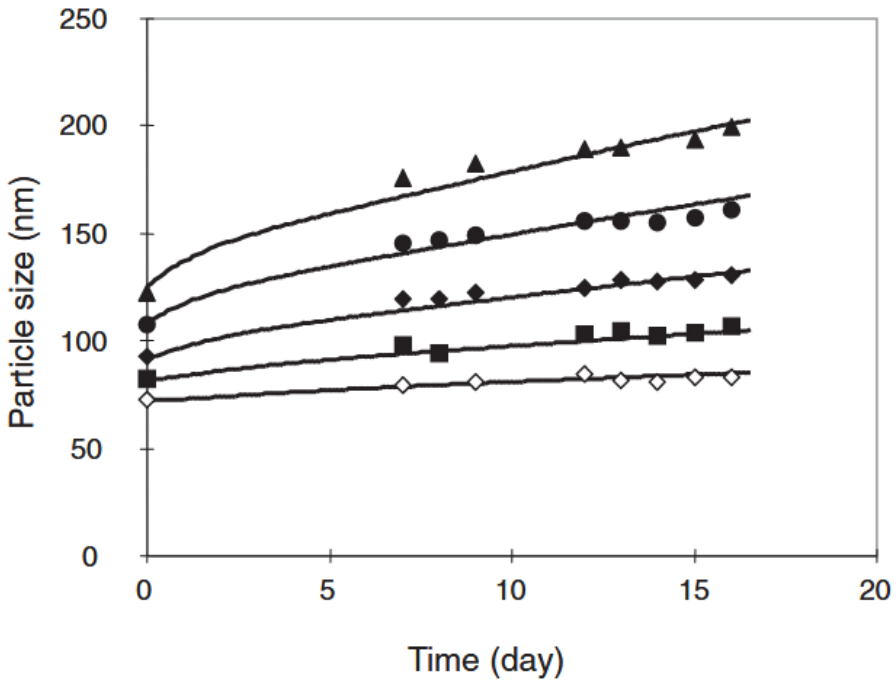

Figure 17 : Evolution de la taille moyenne de nanoparticules de β-carotène en fonction du temps pour différents ratios solvant/antisolvant. Les points correspondent aux mesures expérimentales (DLS), et les lignes aux prédictions du modèle basé sur la théorie de LSW *(Liu et al., 2007a)*.

De manière complémentaire, Baldan (2002) a montré que la loi cubique de croissance décrite par LSW reste un cadre fondamental pour comprendre le mûrissement d'Ostwald, y compris dans des systèmes métallurgiques complexes tels que les précipités des superalliages de nickels. Dans ces systèmes, la fraction volumique de la phase dispersée est élevée mais la relation reste observée. La Figure 18 illustre cette relation à travers la représentation de la taille moyenne des particules en fonction de $t^{1/3}$ pour différentes températures. La linéarité des droites confirme la validité d'un mûrissement d'Ostwald décrit par la théorie LSW. Cette loi constitue ainsi un cadre général pour décrire la cinétique de mûrissement dans des systèmes aussi divers que les nanoparticules organiques ou les solides.

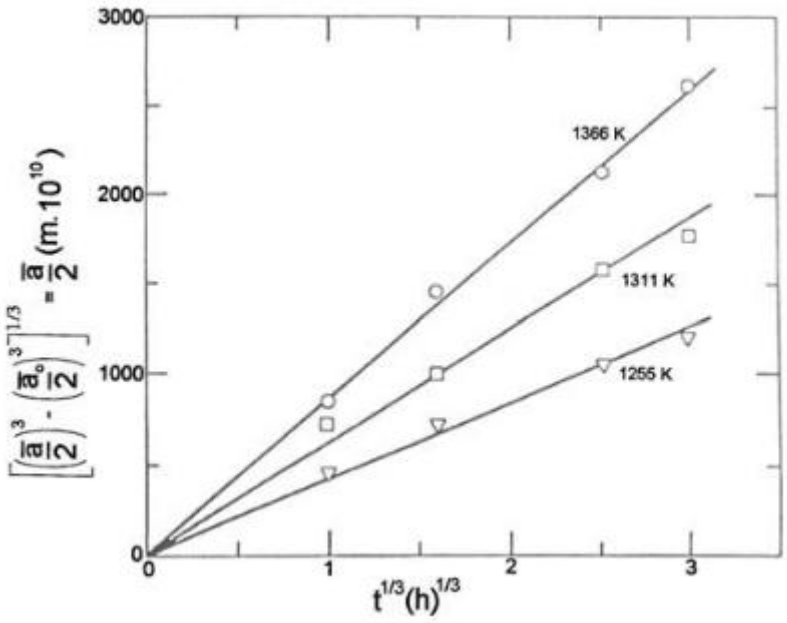

Figure 18 : Evolution du rayon équivalent des particules (a/2) en fonction de $t^{1/3}$, illustrant une cinétique de mûrissement d'Ostwald contrôlée par la diffusion $R^3 \propto t$ *(*Baldan*,* 2002*)*.

3) Limite du modèle

Cependant, le modèle LSW repose sur des hypothèses idéalisées (milieu dilué, distribution sphérique, régime stationnaire, croissance limitée par la diffusion). Ces conditions ne sont pas toujours vérifiées dans les systèmes réels, notamment pour des nanoparticules organiques où plusieurs mécanismes peuvent coexister. Des travaux récents montrent par exemple, à l'aide de simulations stochastiques, que les premiers stades de la croissance peuvent s'écarter significativement des prédictions LSW en raison de réorganisations structurales transitoires et d'effets de nucléation (Zhu and Su, 2023).

Ainsi, même si les modèles comme LSW et les connaissances sur les phénomènes de déstabilisation apportent des clés de compréhension, ils ne garantissent pas à eux seuls la stabilité des nanoparticules. Celles-ci doivent encore être protégées des contraintes environnementales et formulées de manières adaptée, ce qui justifie le recours à des stratégies de fonctionnalisation.

V. Stratégie de fonctionnalisation des particules précipités

1. Objectifs de la fonctionnalisation

Les nanoparticules obtenues par nanoprécipitation présentent des propriétés initiales intéressantes (taille, surface spécifique élevée, solubilisation apparente accrue) mais leur performance reste limitée par plusieurs phénomènes de déstabilisation décrit précédemment. Dans ce contexte, la fonctionnalisation des nanoparticules vise à dépasser ces limites introduisant des revêtements ou des agents stabilisants adaptés. Elle permet d'abord de renforcer la stabilité colloïdale, en créant une barrière stérique ou électrostatique qui empêche le rapprochement des particules et limite leur croissance secondaire (Bilati *et al.*, 2005). Elle contribue également à protéger la molécule encapsulée en réduisant son exposition à des conditions défavorables telles que l'oxydation, la lumière, les variations de pH ou l'action d'enzyme digestives. La fonctionnalisation peut en outre moduler la libération du principe actif, soit en ralentissant sa diffusion, soit en déclenchant sa libération dans des environnements physiologiques spécifiques, comme dans l'intestin ou à un pH donné (Yadav and Kumar, 2014a; Martínez Rivas *et al.*, 2017). Enfin, elle améliore la compatibilité d'usage grâce à l'emploi de biopolymères ou de matériaux naturels, ce qui facilite l'intégration des formulations dans les secteurs alimentaire, pharmaceutique ou cosmétique. Ainsi la fonctionnalisation ne constitue pas seulement une stratégie de stabilisation, mais représente également un levier pour optimiser les performances technologiques et biologiques des nanoparticules (Martínez Rivas *et al.*, 2017).

2. Approches générales de fonctionnalisation

La fonctionnalisation des nanoparticules issues de nanoprécipitation peut être réalisée par différentes stratégies, qui se distinguent par la nature des interactions mises en jeu et par le degré de robustesse du revêtement formé (Bilati *et al.*, 2005; Mora-Huertas *et al.*, 2010). Ces différentes stratégies sont décrites ci-dessous et synthétisées dans le Tableau 5.

Une première approche repose sur des techniques interfaciales. Le coating par adsorption physique est l'une des méthodes les plus simples. Des polymères ou des protéines se déposent spontanément à la surface des particules grâce à des interactions non covalentes (Van der Waals, liaisons hydrogène, interactions hydrophobes). Bien que souvent réversible, cette stratégie permet une stabilisation rapide et peu coûteuse, adaptée à des applications alimentaires ou pharmaceutiques avec par exemple l'utilisation de la gomme d'acacia, de la gélatine ou des protéines de lactosérum (Bilati *et al.*, 2005; Mora-Huertas *et al.*, 2010). Des approches plus

robustes utilisent la complexation électrostatique, par exemple entre des particules chargées négativement et des polymères cationiques comme le chitosane (Grenha, 2012). La stabilisation peut être renforcée par des méthodes multicouches, consistant à déposer séquentiellement des couches de polycations et de polyanions, formant ainsi un enrobage modulable et durable (Hammond, 2012).

Au-delà du simple revêtement, des techniques de fonctionnalisation chimique permettent d'introduire des groupements réactifs (carboxyle, anime, thiol) à la surface des particules. Ces fonctions servent de points d'ancrage pour le greffage covalent de copolymères ou de ligands spécifiques. Ce type de modification accroît la stabilité chimique et rend possible la vectorisation ciblée, par exemple via l'attachement de peptides, anticorps ou sucres capables de reconnaitre sélectivement des tissus ou des récepteurs cellulaires (Alexis *et al.*, 2008; Wilczewska *et al.*, 2012).

Enfin, des stratégies plus avancées combinent la nanoprécipitation avec des assemblages hybrides, où les particules organiques sont associées à des nanomatériaux inorganiques (silice, argiles, or, oxydes, métalliques). Bien que moins courantes en nutrition, ces approches sont explorées en pharmaceutique pour conférer des propriétés mécaniques, optiques ou catalytiques supplémentaires aux nanoparticules (Mura *et al.*, 2013; Yang *et al.*, 2021).

Tableau 5 : Principales approches de fonctionnalisation des nanoparticules issues de nanoprécipitation

Approche	Type d'interaction	Avantages	Limites	Références
Adsorption physique	Non covalentes (Van der Waals, liaison hydrogène, forces électrostatiques)	Méthode simple et rapide ; peu couteuse	Interactions réversibles, stabilité limitée	(Bilati *et al.*, 2005; Mora-Huertas *et al.*, 2010)
Complexation électrostatique	Forces électrostatiques (polyanions/polycation)	Meilleure stabilité colloïdale	Dépend du pH et de la force ionique du milieu	(Grenha, 2012)
Méthodes multicouches	Dépôt séquentiel	Contrôle des propriétés de la couche, stabilité élevée	Procédure complexe	(Hammond, 2012)
Greffage chimique	Liaisons covalentes (carboxyle, amine, thiol)	Stabilité chimique élevée	Etapes chimiques supplémentaire, risque de toxicité selon réactifs	(Alexis *et al.*, 2008; Wilczewska *et al.*, 2012)

Assemblage hybrides	Association organique/inorganique	Nouvelles propriétés mécaniques	Faible biocompatibilité potentielle	(Mura *et al.*, 2013; Yang *et al.*, 2021)

Ainsi, la fonctionnalisation ne se limite pas à un simple enrobage protecteur. Elle constitue un ensemble d'outils modulables permettant d'ajuster la stabilité, la protection, la libération et le ciblage des nanoparticules en fonction de l'application envisagée.

3. Utilisation de polymères naturels pour la fonctionnalisation

L'utilisation de polymères naturels pour la fonctionnalisation des nanoparticules issues de nanoprécipitation présente plusieurs atouts majeurs. Ces macromolécules, telles que les polysaccharides (gomme d'acacia, chitosane, pectine, etc.) ou les protéines (caséine, protéine de lactosérum, gélatine, etc.) sont biocompatibles, biodégradables et déjà largement employées dans les industries alimentaires, pharmaceutiques et cosmétiques. Les polymères naturels sont ainsi des candidats privilégiés pour la stabilisation de systèmes destinées à des applications nutritionnelles, cosmétiques ou pharmaceutiques grâce à leur statut réglementaire favorable (Yadav and Kumar, 2014a; Martínez Rivas *et al.*, 2017).

Parmi les différentes stratégies décrites précédemment, le coating ou enrobage par adsorption physique de biopolymère naturels apparaît particulièrement adapté aux nanoparticules de curcumine. Cette adsorption peut impliquer différents types d'interactions (hydrophobes, liaisons hydrogène ou électrostatiques). Elle présente l'avantage d'être simple, rapide et peu coûteuse, tout en respectant l'intégrité des composés bioactifs. En comparaison, une complexation électrostatique stricte, reposant majoritairement sur les charges des polymères et très sensible au pH et à la force ionique, peut conduire à des systèmes moins robustes dans des conditions variables.

De nombreuses études confirment l'efficacité du coating par des polymères naturels comme stratégie de stabilisation et de protection des nanoparticules. Par exemple, Dandamudi *et al.* (2021) ont enrobé par adsorption des nanoparticules de PLGA contenant de l'acétonide de triamcinolone avec du chitosane. Le revêtement a entrainé une inversion de charge de surface, le potentiel zêta passant de valeurs négatives (-14 à -20 mV) à des valeurs fortement positives (+26 à +33 mV), ce qui traduit une adsorption efficace du polysaccharide sur les particules. Par ailleurs, ce coating a permis de réduire significativement la libération initiale rapide (≈ 40 à 44% pour les nanoparticules non enrobées contre 21-34% pour les NPs chitosane enrobés après 2h) et de prolonger la libération du principe actifs jusqu'à 27 h. Ces résultats mettent en évidence la contribution du chitosane à la stabilisation colloïdale et au contrôle de la cinétique

de libération, comme illustré en **Figure 19**, où on observe clairement la différence de profil de relargage entre les nanoparticules non enrobées et enrobées.

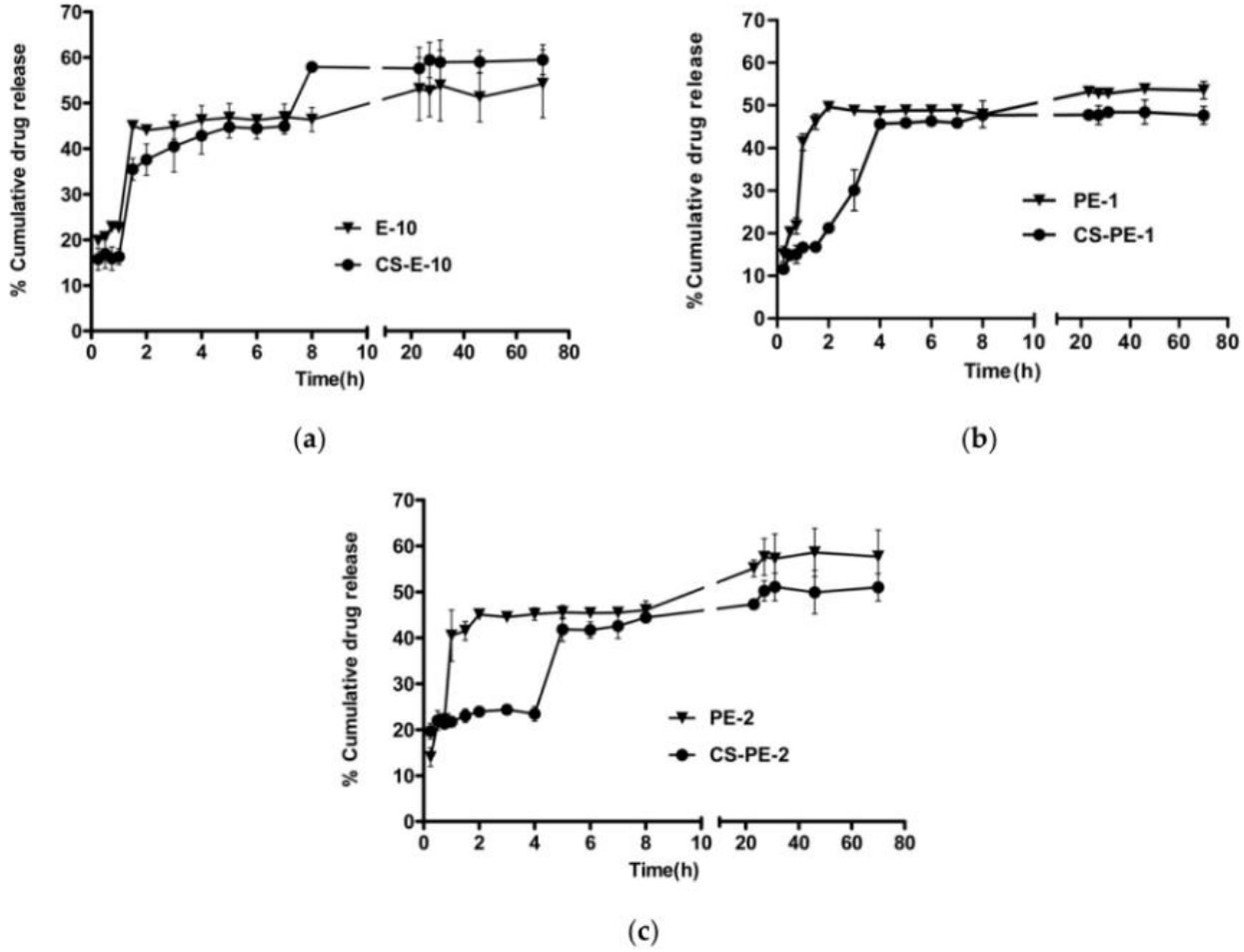

Figure 19 : Comparaison de la libération *in vitro* du principe actif à partir de nanoparticules non enrobées (E-10, PE-1, PE-2) et enrobés (CS-E-10,CS-PE-1 et CS-PE-2) *(Dandamudi et al., 2021).*

De leur côté, Elmizadeh *et al.* (2024) ont étudié des nanoparticules de zéine contenant des tanshinones et enrobées par adsorption de pectine. Les résultats présentés dans le Tableau 6 montrent qu'en l'absence de pectine, les particules présentent une taille plus grande (312 nm) un potentiel Zêta positif (28 mV) et un indice de stabilité (TSI > 2) traduisant une tendance marquée à l'agrégation et à la sédimentation. L'ajout de pectine à une concentration optimale (1g/L) permet d'obtenir des particules plus petites et homogènes (132 nm, PdI ≈ 0,19) avec un potentiel Zêta fortement négatif (-38,6 mV) et un faible TSI indicatif d'une excellente stabilité colloïdale.

Tableau 6 : Effet des différentes concentrations de pectine sur l'efficacité d'encapsulation (%), le rendement en particule (%), la capacité de charge (%), le TSI (%) et la rétrodiffusion (R %) des nanoparticules de zéine/pectine encapsulant des tanshinones *(Elmizadeh et al., 2024)*

[Pectine] (g/L)	Efficacité d'encapsulation (%)	Rendement en particules (%)	Capacité de charge (%)	Indice de stabilité (TSI)	Rétrodiffusion (%)
0	50,62 ± 0,12	74,77 ± 0,76	5,83 ± 0,42	2,83 ± 0,15	10,72 ± 0,51
0,2	40,27 ± 0,02	55,35 ± 0,32	3,67 ± 0,33	17,63 ± 0,32	40,40 ± 0,12
0,4	45,33 ± 0,17	59,01 ± 0,41	3,43 ± 0,80	15,39 ± 0,01	34,52 ± 0,82
0,6	62,25 ± 0,63	78,20 ± 0,39	5,46 ± 0,11	1,94 ± 0,31	15,50 ± 0,21
0,8	73,75 ± 0,72	79,16 ± 0,18	5,61 ± 0,12	1,89 ± 0,22	11,40 ± 0,41
1	79,41 ± 0,61	84,24 ± 0,79	6,86 ± 0,32	0,62 ± 0,50	14,22 ± 0,42
1,5	77,75 ± 0,25	88,69 ± 1,35	6,22 ± 0,23	0,62 ± 1,51	14,40 ± 0,23
2	78,83 ± 0,82	86,03 ± 1,04	6,25 ± 0,31	0,73 ± 1,22	14,20 ± 0,11

Si la fonctionnalisation permet d'améliorer la stabilité colloïdale et la protection des nanoparticules en dispersion, une autre voie, pour prolonger leur durée de vie et faciliter leur utilisation consiste à transformer ces suspensions en poudres sèches. Cette approche, largement explorée en formulation pharmaceutique et alimentaire, vise non seulement à limiter les phénomènes d'agrégation et de dégradation liés à l'état dispersé, mais également à offrir des avantages technologiques supplémentaires en termes de transport, stockage et incorporation dans des matrices finales.

VI. De la dispersion colloïdale à la poudre : défis et implications

Les nanoparticules obtenues par nanoprécipitation sont généralement étudiées sous forme de dispersions colloïdales, mais cet état présente plusieurs limitations pour leur utilisation et leur conservation. En effet, les dispersions sont sujettes à divers mécanismes de déstabilisation comme décrit précédemment. Ces phénomènes compromettent la stabilité à long terme et réduisent la performance fonctionnelle des formulations.

Dans une perspective industrielle, il est donc essentiel de développer des stratégies permettant de prolonger la durée de vie des nanoparticules et de faciliter leur manipulation. La conversion des suspensions en poudres sèches représente une approche particulièrement attractive. En effet, elle améliore la stabilité au stockage, simplifie le transport et l'incorporation dans des matrices pharmaceutiques ou alimentaires, et ouvre la voie à des applications commerciales concrètes.

Plusieurs méthodes de séchages peuvent être envisagées pour transformer les dispersions colloïdales en poudres qui seront décrites ci-dessous.

1. Méthodes de séchages des dispersions colloïdales

1) Séchage par atomisation

Ce procédé est largement utilisé à l'échelle industrielle, il consiste à pulvériser la suspension dans un flux d'air chaud, provoquant l'évaporation rapide du solvant. Il permet d'obtenir des poudres à faible coût et à haut rendement, mais les températures élevées (souvent supérieures à 150 °C) peuvent altérer l'intégrité de composés thermosensibles comme la curcumine.

2) Spray-freeze drying

Cette technique combine atomisation et congélation instantanée, suivie d'un séchage par sublimation. Elle génère des poudres hautement dispersibles, mais reste plus coûteuse et techniquement plus complexe que les méthodes conventionnelles.

3) Séchage en lit fluidisé

Principalement utilisé pour des microparticules ou granules, il repose sur la circulation d'air chaud fluidisant les particules et favorisant l'évaporation. Ce procédé est peu adapté à des nanoparticules fragiles, mais peut être employé pour des applications de granulation ou d'enrobage.

4) Lyophilisation

Elle est la méthode de choix pour les systèmes sensibles. Elle repose sur la congélation du système survie d'un séchage sous vide par sublimation de l'eau. En limitant l'exposition à la chaleur, la lyophilisation permet de préserver les propriétés structurales et fonctionnelles des nanoparticules. Elle favorise l'obtention de poudres stables et redispersibles, bien que le procédé soit plus long et énergivore que l'atomisation.

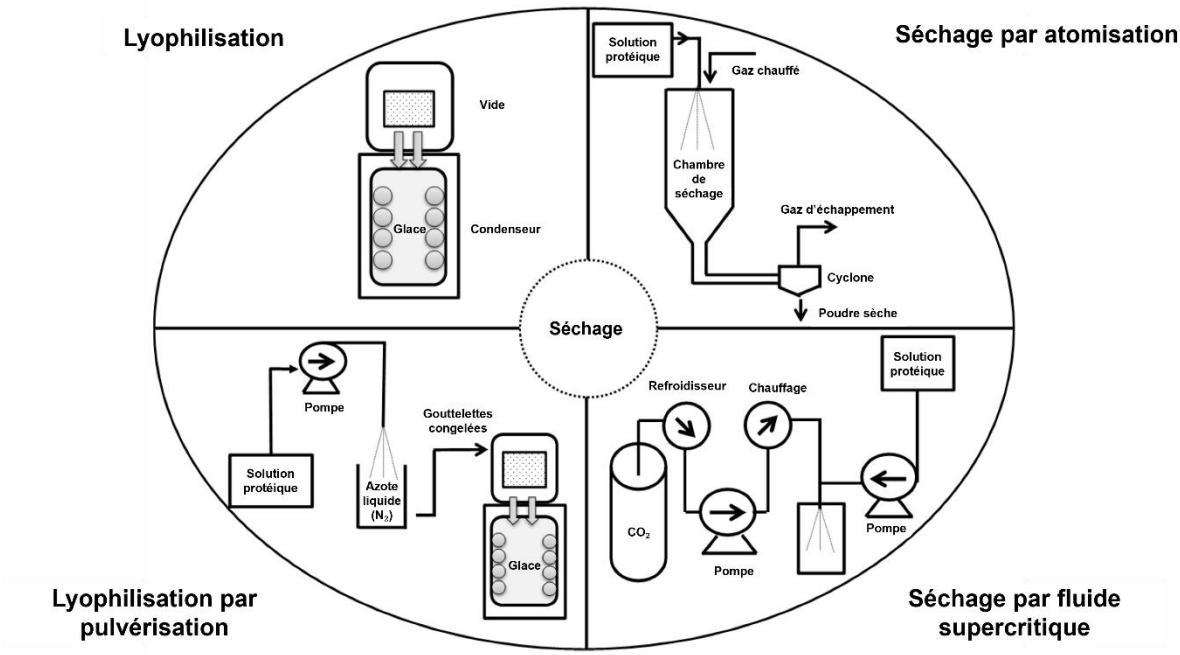

Figure 20 : Représentation schématique des principales méthodes de séchages appliquées au nanoparticules ou aux biomolécules (Adapté de Emami *et al.*, 2018)

La lyophilisation demeure la stratégie la plus efficace pour transformer des suspensions colloïdales en poudres stables. Néanmoins, elle ne peut préserver à elle seule l'intégrité des nanoparticules, ce qui rend l'emploi de cryoprotectants indispensable.

2. Rôle des cryoprotectants

Lors de la lyophilisation, l'étape de congélation conduit à la formation de cristaux de glace susceptible de déstabiliser les nanoparticules, entraînant leur agrégation, fusion ou perte d'intégrité structurale. Pour limiter ces phénomènes, l'ajout de cryoprotectants est indispensable. Les sucres et polyols tels que le tréhalose, le saccharose et les maltodextrines sont les plus couramment utilisés. Leur action repose sur deux mécanismes principaux. D'une part, l'eau est remplacée en établissant des liaisons hydrogène avec les groupements polaires de surface, ce qui limite la dénaturation des interfaces. D'autre part, la formation d'une matrice vitreuse amorphe lors du séchage, qui restreint les réarrangements moléculaires et empêche la recristallisation de la phase dispersée.

Parmi ces agents, le tréhalose est souvent cité comme le plus efficace. Sa capacité à élever la température de transition vitreuse (Tg) et à stabiliser les interfaces colloïdales en fait un protecteur particulièrement adapté pour les nanoparticules sensibles. Plusieurs études ont confirmé ses performances. L'étude de Yadav & Kumar (2014) illustre clairement l'influence du type de cryoprotectant sur la redispersion des nanoparticules de curcumine après lyophilisation (Tableau 7). Sans agent protecteur efficace, les particules subissent une forte agrégation, comme avec le dextrose où la taille passe de 109 nm à plus de 970 nm après séchage. Le D-sorbitol permet de maintenant une taille proche de la taille initiale (132 nm) avec un PdI faible, traduisant une reconstitution pratiquement complète. Les sucres disaccharidiques tels que le saccharose et le tréhalose assurent une redispersion correcte, bien que la taille soit significativement augmentée (400-450 nm). Ces résultats confirment que l'efficacité des cryoprotectants varie fortement selon leur nature, et que le sorbitol offre la meilleure performance de ce système.

Tableau 7 : Effet de différents cryoprotectants sur la reconstitution et la taille de nanoparticules de curcumine lyophilisées *(Yadav and Kumar, 2014a)*

Cryoprotectant	Reconstitution	Taille avant lyophilisation (nm)	PdI avant lyophilisation	Taille après lyophilisation (nm)	PdI après lyophilisation
Dextrose	Dissolution lente, nécessite une agitation manuelle	109	0,2	973	0,5
D-Mannitol	Reconstituions facile sans agitation	109	0,2	213	0,8
D-sorbitol	Reconstituions facile sans agitation	109	0,2	132	0,2
Saccharose	Reconstituions facile sans agitation	109	0,2	399	0,5

Tréhalose	Reconstituions facile sans agitation	109	0,2	449	0,3
Lactose	Reconstituions facile sans agitation	109	0,2	758	0,4
Glycine	Nécessite agitation manuelle	109	0,2	298	0,7
Gélatine	Reconstituion incomplète même après agitation	109	0,2	652	0,2
Insuline	Nécessite agitation manuelle	109	0,2	142	0,3

Un autre exemple illustratif de l'effet des cryoprotectants est donné par l'étude de Almalik *et al.* (2017) sur des nanoparticules de chitosane, nues ou enrobées d'acide hyaluronique (HA) ou d'alginate. La Figure 21 présente les variations de la taille moyenne des particules en fonction du type et de la concentration des cryoprotectants utilisées. En l'absence de protection, une augmentation marquée de la taille est observée après lyophilisation, traduisant une forte tendance à l'agrégation. L'ajout de sucres tels que le tréhalose et le sucrose permet de maintenir des tailles proches de celles de la dispersion initiale, quel que soit le type de nanoparticules. Le glucose offre une protection partielle, tandis que le mannitol se révèle inefficace, voir aggravant. Cette figure met ainsi en évidence le rôle déterminant des cryoprotectants dans la préservation des propriétés colloïdales après passage à l'état solide, ainsi que l'important du choix du types de sucre employés.

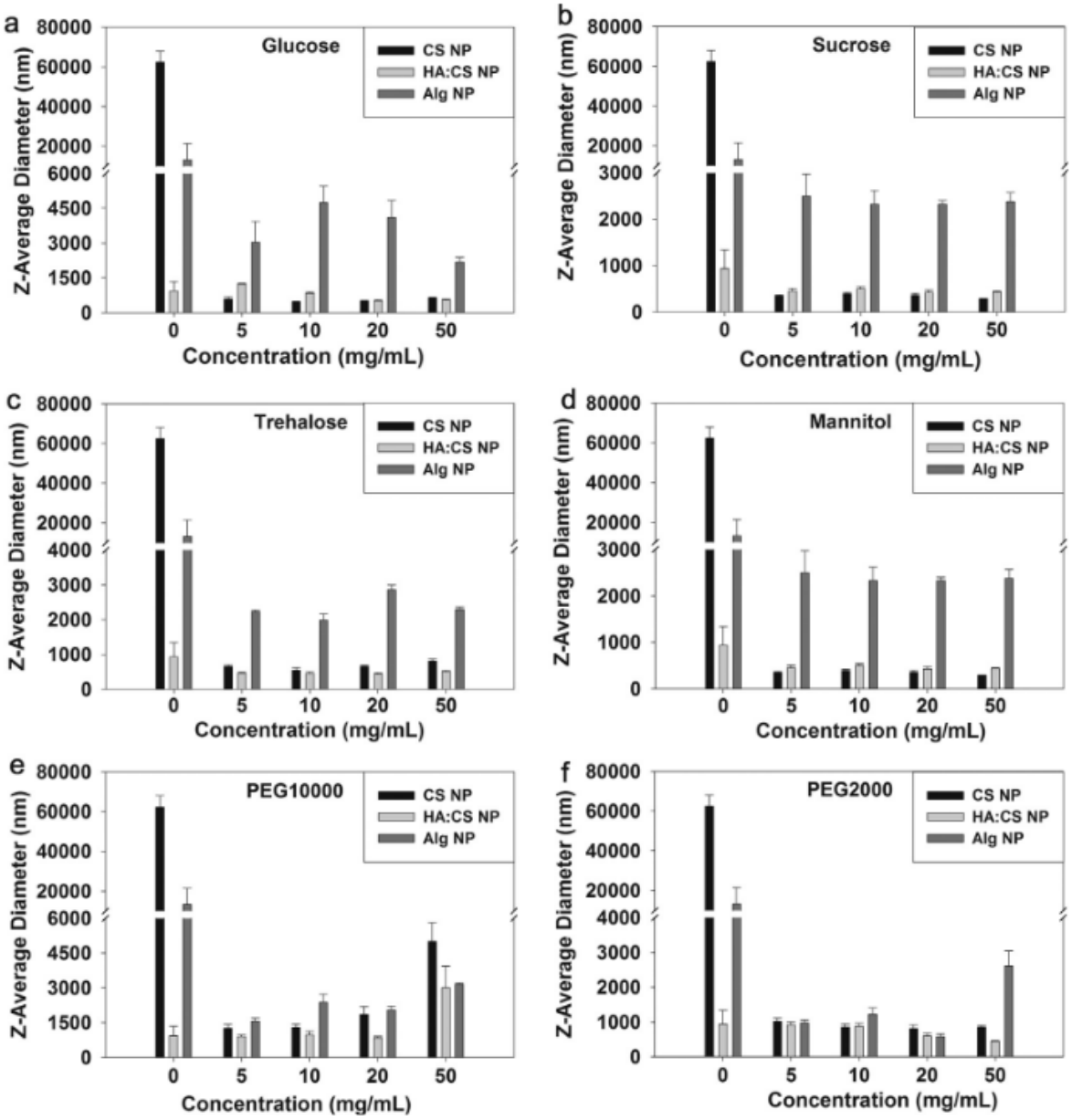

Figure 21 : Variation de la taille hydrodynamique moyenne des nanoparticules de chitosane non enrobées (CS-NP), enrobées d'acide hyaluronique (HA-CS-NP) et enrobées d'alginate (ALG-CS-NP), en fonction de la concentration des différents cryoprotectants (Almalik *et al.*, 2017)

A l'inverse, en absence de cryoprotectants, les nanoparticules lyophilisées présentent généralement une redispersibilité très faible, avec une forte augmentation de la taille et une perte significative d'activité bioactive. Les recours à des cryoprotectants apparaît indispensable pour garantir la conservation et la redispersibilité des nanoparticules de composés bioactifs après le passage à l'état solide.

3. Déstabilisation des poudres de nanoparticules

Même associée à des cryoprotectants, les poudres obtenues ne sont pas insensibles aux phénomènes de déstabilisation. Plusieurs mécanismes peuvent intervenir tels que l'agrégation des particules ou encore la cristallisation du composé bioactif. Ces processus entraînent une augmentation de la taille apparente et une perte progressive des propriétés fonctionnelles.

Malgré l'utilisation de cryoprotectants, des phénomènes d'instabilité persistent au cours du stockage. Pozo-Rodriguez *et al.* (2009) ont suivi la stabilité à long terme de nanoparticules lipidiques solides lyophilisées en présence de tréhalose. Leur étude sur douze mois a montré que, si les particules restaient stables à 25 °C (60 % HR) et, dans une moindre mesure à 30°C (65 % HR), une condition plus agressive (40 °C, 75 % HR) entrainait une augmentation marquée de la taille et une diminution du potentiel zêta au fil du temps (Figure 22). Ces résultats traduisent une forte tendance à l'agrégation et confirment que l'efficacité des cryoprotectants reste dépendante des conditions de stockage (Del Pozo-Rodríguez *et al.*, 2009).

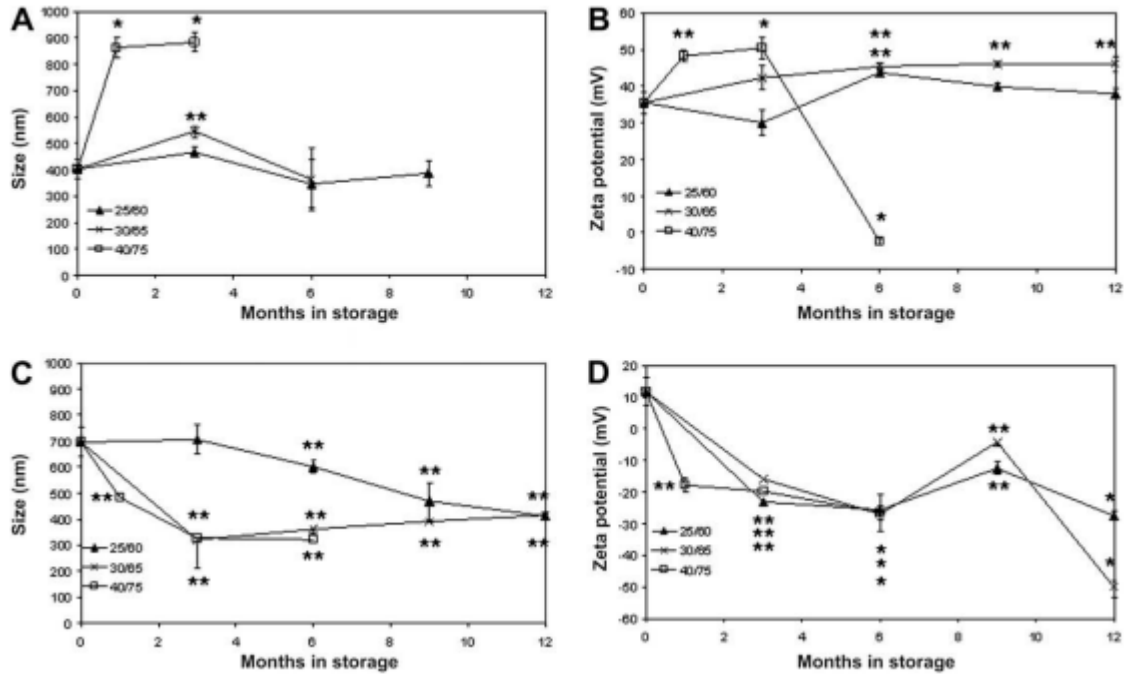

Figure 22 : Taille et potentiel zêta de LyoSLNs (A,B) et de Lyo(SLN-ADN) (C,D) stockés dans différentes conditions pendant des durées allant de 1 à 12 mois (n=3) *(Del Pozo-Rodríguez et al., 2009)*

De leur côté, Lim *et al.* (2022) ont évalué la stabilité de nanoplex de curcumine, c'est-à-dire des complexes nanoparticulaires amorphes formés par interaction électrostatique entre la curcumine ionisée et un polyélectrolyte (chitosane), (CUR-CHI-HPMC) comparés à des systèmes co-amorphes (CUR-TA) soumis à un stockage accéléré (40 °C, 75 % HR). Comme

l'illustre la Figure 23, les nanoplex conservaient globalement leur état amorphe jusqu'à trois mois, tandis que les co-amorphes présentaient une recristallisation progressive dès un mois de stockage, traduisant une instabilité résiduelle malgré la présence de polymères inhibiteurs de cristallisation.

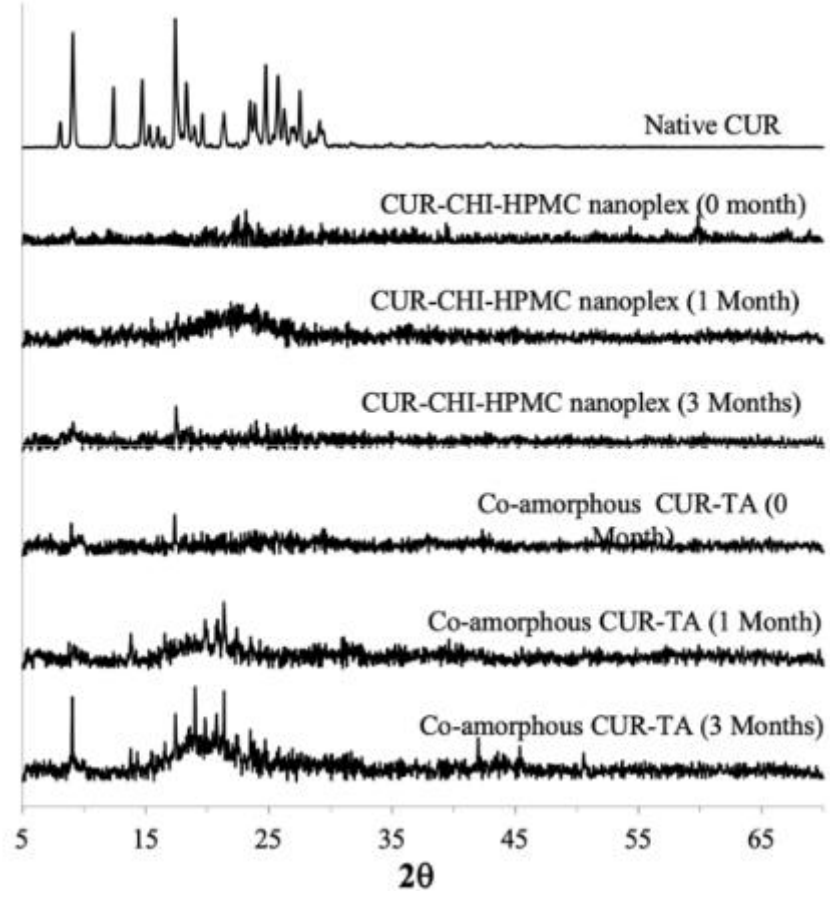

Figure 23 : Profils DRX de nanoplex CUR-CHI-HPMC et de co-amorphes CUR-TA après stockages accéléré (40°C, 75 % HR) pendant 0,1 et 3 mois *(Lim et al., 2022)*

Au-delà des aspects de stabilité à court terme, la question de la mise à l'échelle industrielle reste centrale. Si les stratégies de séchage et l'utilisation de cryoprotectants permettent d'obtenir des poudres redispersibles et relativement stables, leur transposition à grand échelle demeure complexe. Les procédés optimisés en laboratoire ne se traduisent pas directement en production industrielle, où le contrôle de l'humidité, la reproductibilité des lots et le coût énergétique constituent des verrous importants. Certaines études pilotes ont montré qu'il était possible de maintenir les propriétés essentielles des nanoparticules de curcumine lors d'une montée en échelle, mais seulement au prix d'une ré-optimisation fine des paramètres de formulation et de séchage. Cela souligne que, si la mise en poudre offre un fort potentiel de valorisation, son

exploitation industrielle exige encore une standardisation rigoureuse des procédés et une maîtrise accrue des conditions de stockage.

VII. Contexte de l'étude et positionnement de la thèse

L'état de l'art présenté met en évidence les enjeux associés à la formulation de composés bioactifs hydrophobes, dont la faible solubilité et la faible stabilité limitent la valorisation dans les domaines alimentaire et pharmaceutique. Parmi les stratégies existantes, la nanoprécipitation se distingue comme une méthode de formulation douce, reposant sur une formation spontanée de nanoparticules, et donc particulièrement adaptée à des molécules sensibles comme la curcumine. Toutefois, la stabilité des nanoparticules obtenues reste un défi, en raison notamment de phénomènes de recristallisation ou de mûrissement d'Ostwald, encore mal caractérisés pour des systèmes organiques issus de procédés de type bottom-up.

Dans ce contexte, le LIBio a développé une expertise dans la vectorisation de biomolécules à l'aide de systèmes colloïdaux biosourcés, avec une approche intégrant à la fois la parcimonie des procédés (faible apport énergétique, utilisation de polymères naturels, recours minimal aux additifs) et la valorisation durable des ressources (compatibilité alimentaire et cosmétique, réduction des déchets, substitution des matières premières non renouvelables).

La stratégie déployée dans cette thèse s'inscrit pleinement dans ce cahier des charges. Elle repose sur :

- L'utilisation de la curcumine comme molécule modèle, choisie pour son intérêt biologique, sa compatibilité alimentaire et sa pertinence en tant que bioactif hydrophobe de référence ;
- La mise en œuvre d'une méthode de formulation douce (nanoprécipitation), qui ne requiert pas de conditions drastiques et s'inscrit dans une démarche durable ;
- L'étude de la stabilité colloïdale et du mûrissement d'Ostwald dans ces systèmes, afin de mieux comprendre les mécanismes de déstabilisation ;
- L'exploration de stratégies de stabilisation par « coating » polymère et lyophilisation, dans la perspective d'une conservation longue durée ;
- La prise en compte de la montée en échelle et de la mise en forme en poudre, pour rapprocher la recherche fondamentale des contraintes industrielles.

Ce positionnement vise à combiner la compréhension des mécanismes fondamentaux de stabilité des nanoparticules bioactives et la mise en œuvre de procédés transposables, en cohérence avec les orientations scientifiques et environnementales du LIBio

Matériels & Méthodes

Sommaire du chapitre

I. Matériels 97

1. Composé phénolique utilisé : la curcumine 97
2. Polysaccharide utilisé : le chitosane 97
3. Liste des produits chimiques utilisés 97

II. Méthodes 98

1. Préparation des nanoparticules 98
   1) Préparation des nanoparticules par nanoprécipitation 98
   2) Etude de la stabilité dans différents milieux eau/acétone 98
2. Propriétés colloïdales des nanoparticules 99
   1) Détermination de la distribution de taille des particules et de la polydispersité en taille 99
   3) Mesure de la mobilité électrophorétique 100
   4) Suivi de la stabilité par diffusion statique multiple de la lumière 102
   5) Quantification de la curcumine dissoute à l'équilibre 104
3. Modélisation de la croissance des particules 104
4. Analyses structurales et thermiques 105
   1) Résonance magnétique nucléaire (RMN**)** 105
   2) Suivi de l'évolution structurale par diffraction des rayons X 106
   3) Étude du comportement hygroscopique par sorption dynamique de vapeur (DVS) 107
   4) Stabilité thermique par analyse thermogravimétrique (TGA) 107
5. Observation morphologique 108
6. Etude des propriétés technofonctionnelles 108
   1) Activité antioxydante de la curcumine 108
   2) Capacité des nanoparticules à stabiliser des émulsions de Pickering 109
   3) Caractérisation de l'hydrophilie / hydrophobie de surface par goniométrie (angle de contact) 109

4) Caractérisation granulométrique des émulsions par granulométrie laser 110

Matériels & Méthodes

I. Matériels

1. Composé phénolique utilisé : la curcumine

La curcumine est fournie par Sigma-Aldrich (France). Elle se présente sous forme d'une poudre orange fortement colorée extraite des rhizomes de *Curcuma longa.* Sa pureté est d'au minimum 65 % (m/m), les autres composés étant d'autres curcuminoïdes. Elle est soluble dans l'éthanol jusqu'à 10 $g.L^{-1}$ et dans l'acétone à plus de 20 $g.L^{-1}$. La curcumine présente un maximum d'absorption dans le spectre UV-visible à 425 nm et fluorescence à une longueur d'onde d'émission de 540 nm.

2. Polysaccharide utilisé : le chitosane

Le chitosane (chitosan LMW low molecular weight) est également fourni par Sigma-Aldrich (France). D'après le fournisseur, il présente une masse molaire comprise entre 50 et 190 kDa, ainsi qu'un degré de désacétylation de 76 %. La viscosité d'une solution à 1 % (p/v) dans l'acide acétique 1 % (v/v) à 25 °C est comprise entre 20 et 300 mPa.s.

3. Liste des produits chimiques et solvants utilisés

Liste des produits chimiques :

Désignation	**Fournisseur**	**Référence**
2,2´-Azino-bis (3-éthylbenzothiazoline-6-acide sulfonique) (ABTS)	Sigma-Aldrich	A1888
Persulfate de potassium	Sigma-Aldrich	77214
Chlorure de Sodium	Sigma-Aldrich	746398

Liste des solvants utilisés :

Désignation	**Fournisseur**	**Référence**
Acétone	Carlo Erba	400962
Acétone deutéré	Sigma-Aldrich	444863
Acétonitrile	Carlo Erba	412392000
Acide acétique	Merck	33209

II. Méthodes

1. Préparation des nanoparticules

1) Préparation des nanoparticules par nanoprécipitation

La curcumine est solubilisée dans de l'acétone pure afin d'obtenir une solution mère à 10 $mg.mL^{-1}$. Un volume de 500 µL de cette solution est ensuite injecté rapidement dans 25 mL d'eau ultrapure (18,2 MΩ.cm) sous agitation (250 rpm) pendant 10 s à température ambiante, entraînant la formation spontanée de nanoparticules par nanoprécipitation.

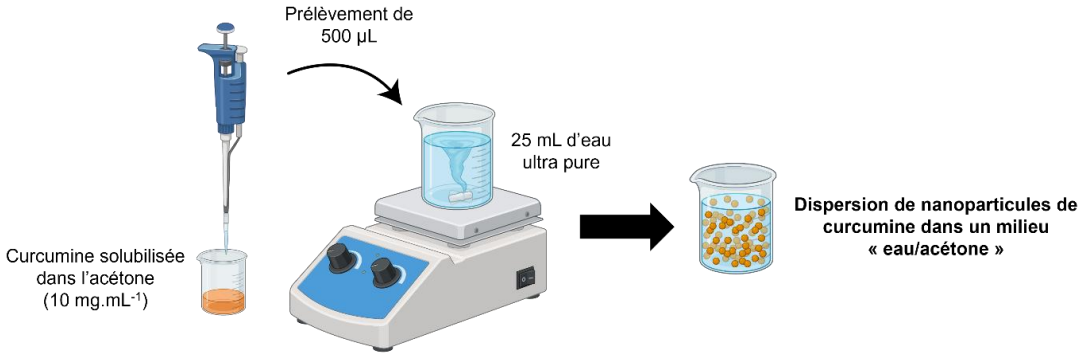

Figure 24 : Préparation des nanoparticules de curcumine par nanoprécipitation

2) Etude de la stabilité dans différents milieux eau/acétone

Afin de moduler la concentration finale en acétone du milieu, le solvant est ajouté à des mélanges eau/acétone préparés selon différents rapports volumiques, dont les compositions exactes sont récapitulées dans le Tableau 8. Pour la condition à 0 % d'acétone, les nanoparticules sont d'abord formées dans un milieu contenant 2 % d'acétone, puis récupérées par centrifugation (4300 g, 10 min) à température ambiante avant d'être redispersées dans de l'eau ultrapure.

Tableau 8 : Composition des milieux eau/acétone utilisés pour l'étude de la stabilité des nanoparticules de curcumine. Le pourcentage d'acétone final tient compte de l'ajout de la solution de curcumine dissoute dans l'acétone

Volume d'acétone (mL)	**Volume d'eau (mL)**	**Volume de curcumine (mL)**	**% d'acétone final (v/v)**
0	25		**2**
0,5	24,5	0,5	**4**
1	24		**6**

Selon le type d'analyse réalisé, les dispersions obtenues sont soit analysées directement à l'état dispersé, soit lyophilisées préalablement aux analyses à l'état solide.

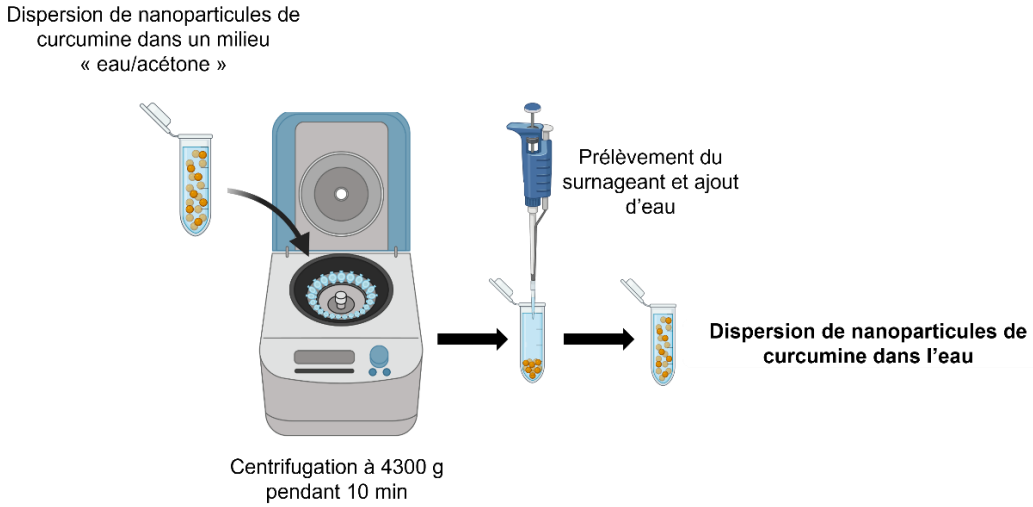

Figure 25 : Schéma de la préparation des nanoparticules de curcumine

2. Propriétés colloïdales des nanoparticules

1) Détermination de la distribution de taille des particules et de la polydispersité en taille

La distribution de taille des nanoparticules de curcumine a été caractérisée par diffusion dynamique de la lumière (DLS) en utilisant un Zetasizer nano-ZS (Malvern Panalytical, Royaume-Uni) équipé d'un laser He/ Ne (λ = 633 nm) en rétrodiffusion à 173° ainsi qu'un Litesizer 501 (Anton Paar).

La DLS repose sur l'analyse des fluctuations d'intensité de la lumière diffusée par les particules en suspension, fluctuations générées par leur mouvement brownien. Ce mouvement aléatoire, induit par l'agitation thermique du milieu, se traduit par un coefficient de diffusion (D) dépendant de la taille hydrodynamique des particules (d). La relation liant ces deux paramètres est donnée par l'équation de Stokes-Einstein (Équation 4).

Équation 4 : Equation de Stokes-Einstein

$$D = \frac{k_B T}{3\pi\eta d}$$

Où D est le coefficient de diffusion ($m^2.s^{-1}$), k_B la constante de Boltzmann ($1{,}3806503 \times 10^{-23}$ $J.K^{-1}$), T est la température absolue (K), η la viscosité dynamique du milieu dispersant (Pa.s) et d est le diamètre hydrodynamique des particules (m).

Les particules en suspension diffusent la lumière incidente du faisceau laser, et les fluctuations d'intensité du signal de diffusion, induites par leur mouvement brownien, sont analysées pour déterminer leur coefficient de diffusion. L'analyse des fluctuations d'intensité de la lumière diffusée, enregistrées par le détecteur, permet d'extraire le coefficient de diffusion des particules et d'estimer leur taille à l'aide de l'équation de Stokes-Einstein comme illustré sur la **Figure 26**.

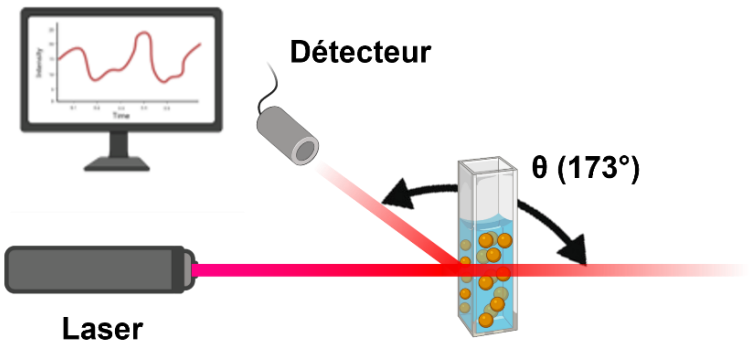

Figure 26 : Schéma de principe d'un appareil de diffusion dynamique de la lumière

Les mesures ont été réalisées dans de l'eau ultrapure dont l'indice de réfraction est de 1,330 et la viscosité dynamique de 0,890 mPa.s à 25 °C. Un volume de 1 mL d'échantillon a été prélevé et transféré dans une cuve en verre puis analysé à 25 °C après un temps d'équilibrage d'une minute. L'indice de réfraction retenu pour la curcumine est de 1,4155. Le modèle d'analyse utilisé correspondait au mode « general purpose ». Chaque échantillon a été analysé 3 fois. Et chaque essai a été réalisés en duplicat. La valeur reportée correspond à la taille moyenne accompagné de son écart-type.

L'indice de polydispersité (PdI) est une valeur sans unité, comprise entre 0 et 1, qui représente l'homogénéité de la distribution de taille des particules dans un échantillon. Un PdI élevé indique une large distribution de taille, voire la présence de plusieurs populations distinctes, ce qui traduit une forte polydispersité. À l'inverse, un PdI faible suggère que les particules présentent des tailles similaires, caractérisant ainsi une population faiblement polydisperse. Un échantillon est généralement considéré comme faiblement polydisperse lorsque le PdI est inférieur à 0,2 permettant ainsi une interprétation fiable de la taille moyenne mesurée.

3) Mesure de la mobilité électrophorétique

La mesure de la mobilité électrophorétique des particules de curcumine permet d'estimer leur charge globale de surface. Les analyses ont été effectuées à l'aide d'un Zetasizer Nano-ZS (Malvern Panalytical, Royaume-Uni) équipé d'un laser He/Ne (λ = 633 nm) ainsi qu'un Litesizer 501 (Anton Paar).

Cette technique repose également sur le principe de la diffusion dynamique de la lumière, à la différence qu'un champ électrique est appliqué aux particules en suspension, ce qui permet de mesurer leur déplacement sous l'effet de ce champ. La mobilité électrophorétique est alors calculée selon le modèle de Smoluchowski (Équation 5).

Équation 5 : Calcul de la mobilité électrophorétique (modèle de Smoluchowski)

$$\mu_e = \frac{v}{E}$$

Où μ_e est la mobilité électrophorétique ($\mu m.cm.s^{-1}.V^{-1}$), v est la vitesse des particules ($\mu m.s^{-1}$) et E l'intensité du champ électrique ($V.cm^{-1}$). Cette relation peut être reliée au potentiel Zêta (ζ) par l'équation suivante :

Équation 6 : Calcul du potentiel Zêta (équation de Smoluchowski)

$$\mu_e = \frac{\varepsilon\zeta}{\eta}$$

Avec μ_e est la mobilité électrophorétique ($\mu m.cm.s^{-1}.V^{-1}$), ζ est le potentiel Zêta (mV), ε est la permittivité électrique du solvant et η sa viscosité dynamique.

Le potentiel Zêta correspond au potentiel électrocinétique mesurée au niveau du plan de glissement, situé à l'interface entre la couche de Stern et la couche diffuse. L'organisation de la double couche électrique autour d'une particule chargée ainsi que la définition du potentiel zêta sont schématisées sur la Figure 27.

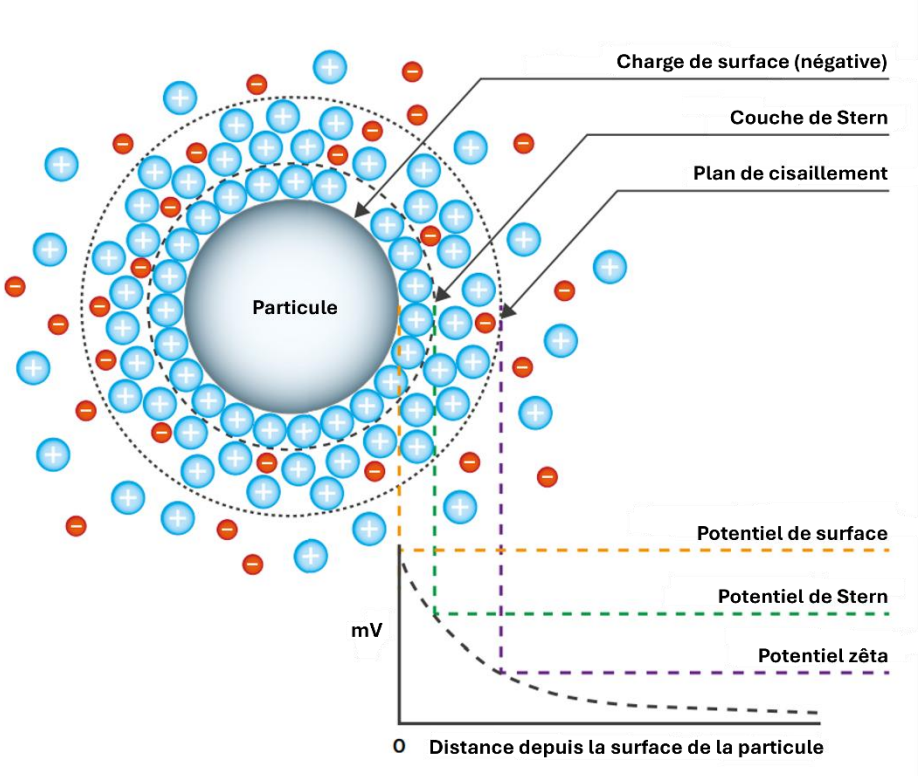

Figure 27 : Représentation de la double couche électrique et du potentiel Zêta *("MICROTRAC," 2025)*

Les mesures ont été réalisées à 25 °C avec un temps d'équilibrage de 1 min et en triplicat dans des cuves DTS1070 (Malvern Panalytical). Le voltage appliqué lors de la mesure a été réglé automatiquement après une mesure de la conductivité de l'échantillon par l'appareil.

4) Suivi de la stabilité par diffusion statique multiple de la lumière

La stabilité colloïdale des dispersions de nanoparticules de curcumine a été évaluée par diffusion statique de la lumière multiple (SMLS Static Multiple Light Scattering) à l'aide d'un système Turbiscan Lab Expert (Formulaction, France) sans perturbation extérieure de l'échantillon. Grâce à cette technique, dont le principe est schématisé en Figure 28, il est possible de suivre en temps réel la stabilité des dispersions colloïdales vis-à-vis de plusieurs mécanismes de déstabilisation. En mesurant les variations de transmission (T) et de rétrodiffusion (R) de la lumière sur toute la hauteur de l'échantillon en fonction du temps, l'appareil peut détecter l'apparition d'éventuels phénomènes de déstabilisation tels que la sédimentation, le crémage, la floculation (agrégation réversible) ou encore la coagulation (l'agrégation irréversible).

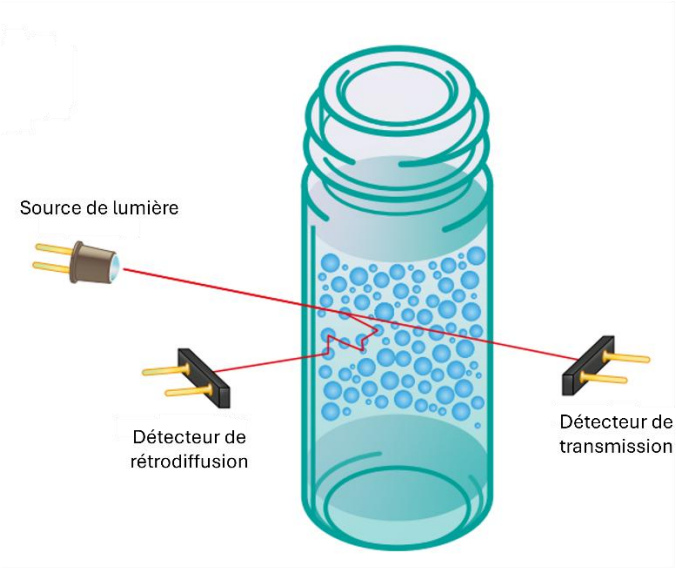

Figure 28 : Schéma du principe de la mesure par diffusion multiple statique de la lumière *("MICROTRAC," 2025)*

Le Turbiscan utilise une source de lumière dans le domaine du proche infrarouge (λ = 880 nm) pour mesurer les profils de transmission et de rétrodiffusion de l'échantillon au cours du temps. L'analyse de la stabilité des dispersions a été initiée systématiquement dans les 5 premières minutes après la formation des particules. Un volume de 20 mL de dispersion a été transféré dans une cellule spécifique adaptée à l'appareil (cellule standard 20 mL). Les premiers scans ont été réalisés toutes les 10 minutes pendant les 2 premières heures, période durant laquelle la turbidité évolue rapidement. Ensuite, un scan a été effectué toutes les heures pendant au moins 24 h. L'ensemble des expériences a été réalisé à 25°C en triplicat.

Les mécanismes de déstabilisation ont été identifiés qualitativement en analysant les variations des signaux de transmission et de rétrodiffusion au cours du temps. L'évolution des profils a été obtenue par soustraction d'un scan de référence, choisi dans le logiciel (généralement le premier scan, t_0), ou par comparaison entre deux scans successifs afin de mettre en évidence les variations temporelles locales. Les profils ainsi obtenus représentant la variation de pourcentage de transmission (ΔT %) et de rétrodiffusion (ΔBS %) (BS pour Backscattering) en fonction de la hauteur dans l'échantillon permettent d'identifier les mécanismes de déstabilisation. Il est important de noter que l'analyse du signal de rétrodiffusion n'est possible que si le pourcentage de transmission est inférieur à 0,2 % pour la même hauteur d'analyse.

Pour évaluer quantitativement l'instabilité temporelle, l'indice de stabilité Turbiscan (TSI, de l'anglais, Turbiscan Stability Index) est accessible directement depuis le logiciel. Cet indice est basé sur les variations globales des signaux de transmission ainsi que de rétrodiffusion en fonction du temps et de la hauteur de l'échantillon.

Le TSI est défini selon l'expression suivante (Équation 7) :

Équation 7 : Formule de calcul de l'indice de stabilité Turbiscan (TSI)

$$TSI = \sum_i \frac{\sum_h |scan_i(h) - scan_{i-1}(h)|}{H}$$

Où $scan_i(h)$ est le signal à l'instant i et à la hauteur h, H est la hauteur totale de l'échantillon. Le TSI ne peut ainsi qu'augmenter au cours du temps. Un échantillon stable conserve une valeur de TSI de 0 en fonction du temps. A l'opposé, un TSI élevé indique des variations importantes traduisant une instabilité élevée de la dispersion. Il est possible de calculer un indice TSI sur tout l'échantillon ou sur une zone de hauteur spécifique. Les données ont été collectées à l'aide du logiciel TurbiSoft-Lab-3.0.2.0 (Formulaction, France).

5) Quantification de la curcumine dissoute à l'équilibre

La teneur en curcumine dissoute dans la phase continue de la dispersion a été déterminée par chromatographie en phase liquide haute performance (HPLC) en phase inverse. L'analyse a été réalisée à l'aide d'un système HPLC Shimadzu (Kyoto, Japon) équipé d'une pompe quaternaire (LC-20AD), d'un échantillonneur automatique (SIL-20AC HT) et d'un détecteur UV-visible à barrette de diodes (SPD-M20A). La séparation chromatographique a été effectuée sur une colonne GRACE Apollo C18 (150 × 4,5 mm, 5 µm), en utilisant une phase mobile composée d'acétonitrile et d'eau ultra-pure dans un rapport 1:1 (v/v). L'élution a été conduite en mode isocratique, à une température de 25 °C et à un débit de 1,0 $mL.min^{-1}$. La détection de la curcumine a été réalisée à une longueur d'onde de 425 nm, avec un temps de rétention d'environ 12 min. Les données ont été acquises et traitées à l'aide du logiciel Labsolution. Pour la préparation des échantillons, un excès de curcumine native a été ajouté dans des mélanges contenant soit de l'eau ultrapure, soit un mélange eau / acétone contenant 2 %, 4 % ou 6 % d'acétone final (v/v). Les suspensions ont été agitées à température ambiante afin de permettre à la curcumine de se solubiliser jusqu'à saturation ; la fraction non dissoute restant sous forme solide a ensuite été éliminée par centrifugation. Toutes les mesures ont été réalisées en triplicat afin d'assurer la reproductibilité et la fiabilité des résultats.

3. Modélisation de la croissance des particules

L'évolution de la taille des nanoparticules de curcumine a été analysée à l'aide du modèle du mûrissement d'Ostwald décrit par la théorie de Lifshitz-Slyozov-Wagner (LSW). Ce modèle relie la croissance du rayon moyen r(t) des particules au temps (t) selon l'équation 5 :

Équation 8 : Modèle classique de LSW décrivant la croissance cubique moyenne des particules au cours d'un mûrissement d'Ostwald

$$r(t)^3 - r(0)^3 = k.t$$

Où r(t) est le rayon moyen des particules à l'instant t, r(0) le rayon initial, et k une constante regroupant plusieurs paramètres physico-chimiques du système. Cette constante est donnée par :

Équation 9 : Expression théorique de la constante de grossissement k selon la théorie de LSW

$$\mathrm{k} = \frac{8\psi.\,\mathrm{v}^2.\,\mathrm{D}.\,\mathrm{C}^\infty}{9\mathrm{R}.\,\mathrm{T}}$$

où ψ est l'énergie de surface par unité de surface de la limite de phase matrice-particule ($J.m^{-2}$), v était le volume molaire de la phase dispersée ($m^3.mol^{-1}$), D est le coefficient de diffusion de la phase dispersée dans la phase continue ($m^2.s^{-1}$), C^∞ correspond à la solubilité à l'équilibre de la phase dispersée dans la phase continue ($mol.m^{-3}$), R était la constante des gaz parfait ($J.mol^{-1}.K^{-1}$), et T est la température absolue (K).

En réarrangeant cette équation, la concentration de saturation peut être exprimée comme :

Équation 10 : Calcul de la solubilité à l'équilibre C^∞

$$C^\infty = \frac{9\mathrm{R}.\,\mathrm{T}.\,\mathrm{k}}{8\psi.\,\mathrm{v}^2.\,\mathrm{D}}$$

Les valeurs des différents paramètres utilisés dans ce travail sont les suivantes : le coefficient de diffusion D a été estimé à 21,5 $\mu m^2.s^{-1}$ à partir de composés phénoliques de structure proche (catéchine et épicatéchine) (Srinivas *et al.*, 2011), le volume molaire de la curcumine a été estimé à 287,9 $cm^3.mol^{-1}$ sur la base de sa structure moléculaire et de sa densité (McClements, 2018b) ; et l'énergie interfaciale a été fixée à 0,001 $J.m^{-2}$ (Hazra *et al.*, 2014a), conformément à des travaux de simulation moléculaire décrivant la formation spontanée d'agrégats de curcumine en solution aqueuse.

L'ajustement des données expérimentales aux équations du modèle LSW a été réalisé par régression non linéaire afin d'estimer la valeur de C^∞ et de vérifier si la cinétique observée correspond au comportement attendu pour un mûrissement d'Ostwald.

4. Analyses structurales et thermiques

1) Résonance magnétique nucléaire (RMN)

La caractérisation des échantillons de curcumine a été réalisée par spectroscopie de résonance magnétique nucléaire du proton (^{1}H RMN) à 300 K, à l'aide d'un spectromètre Bruker Avance III HD fonctionnant à 400 MHz (Bruker BioSpin GmbH, Rheinstetten, Allemagne) équipé d'une sonde d'accès direct.

Deux types d'échantillons ont été préparés :

- Une solution de curcumine brute à la concentration finale d'analyse.
- Des nanoparticules de curcumine obtenues par nanoprécipitation (addition d'une solution d'acétone contenant la curcumine dans de l'eau ultra-pure), puis résolubilisées dans de l'acétone-d6 à un rapport de dilution de 1:2. Cette étape de résolubilisation a permis de dissoudre complètement les nanoparticules, garantissant que la concentration finale correspondait à celle de l'échantillon de solution de curcumine.

Les analyses RMN ont été réalisées dans des tubes standards de 5 mm. Les expériences ont été effectuées en utilisant des séquences d'impulsions standards en une dimension (1D) : zg (proton standard) et watersup (suppression du signal de l'eau). Les paramètres d'acquisition comprenaient : 32 scans (ns), un gain de réception (rg) de 114, un délai de relaxation (d1) de 2 s et une largeur spectrale (swh) de 8000 Hz.

Le traitement des données a été réalisé à l'aide du logiciel TopSpin (Bruker BioSpin GmbH, Allemagne)

2) Suivi de l'évolution structurale par diffraction des rayons X

Les mesures de diffraction des rayons X (DRX) ont été réalisées à l'aide d'un diffractomètre D8 Discover (Bruker, Allemagne). Après nanoprécipitation (décrite précédemment), les nanoparticules de curcumine ont été concentrées par centrifugation à 4300 *g* pendant 10 min à l'aide d'une centrifugeuse de paillasse. À chaque point de prélèvement défini, un échantillon distinct a été immédiatement déposé sur un support adapté pour l'analyse DRX. Les motifs de diffraction ont été acquis avec un temps de balayage d'environ 5 min par mesure. Un échantillonnage régulier a été effectué toutes les 10 min pendant une période totale de 1 à 2 h afin de suivre l'évolution structurale des particules (transition éventuelle forme amorphe-cristalline). Les données de diffraction ont été enregistrées sur une plage angulaire de 8° à 24° (2θ), correspondant aux principaux pics de diffraction de la curcumine cristalline rapportés dans la littérature (Yadav et Kumar, 2014 ; Thorat et Dalvi, 2015). Le traitement des données,

incluant la correction de la ligne de base et la soustraction du bruit de fond, a été effectué à l'aide du logiciel Diffrac Eva V2.1 (Bruker).

3) Étude du comportement hygroscopique par sorption dynamique de vapeur (DVS)

Afin d'évaluer le comportement hygroscopique des différentes formes de curcumine obtenues, une analyse de sorption dynamique de vapeur (DVS, de l'anglais, Dynamic Vapor Sorption) a été réalisée. Il d'agit d'une technique permettant de suivre avec une grande précision la sorption (adsorption et absorption) et la désorption de vapeur d'eau par un échantillon solide exposé à différents niveaux d'humidité relative.

Environ 3 mg de chaque échantillon (curcumine native ou sous forme de nanoparticules) ont été placés dans une coupelle en quartz métallisés d'une DVS (Discovery SA, TA Instrument). Les échantillons ont par la suite été soumis à une série de paliers d'humidités relatives croissantes (allant de 0 % à 90 %, par palier de 10 %). A chaque palier, l'humidité relative a été maintenue constante pendant au moins 120 min. L'ensemble des analyses ont été réalisée à température constante (25 °C).

Le suivi de la sorption et également de la désorption permet de comparer non seulement la quantité d'eau retenue par les différentes formes de curcumine mais aussi leur capacité à la relarguer. Cela peut également mettre en évidence des différences de comportements comme des effets d'hystérèse.

4) Stabilité thermique par analyse thermogravimétrique (TGA)

L'analyse thermogravimétrique (TGA, de l'anglais thermogravimetric analysis) est une méthode d'analyse thermique permettant de suivre la perte de masse d'un matériau en fonction de la température ou du temps, sous atmosphère contrôlée. Elle est couramment utilisée pour étudier la stabilité thermique, les processus de déshydratation, de décomposition, ou d'oxydation des matériaux. Les résultats obtenus fournissent des informations précieuses sur la composition, la teneur en matière volatile ou encore la stabilité thermique d'un échantillon.

Les échantillons de curcumine native, sous forme particulaires ainsi que les particules enrobées de chitosane (≈ 10 mg) ont été placés dans l'appareil de TGA 5500 (TA Instruments) sur des coupelles en platine et ont été par la suite chauffés sous azote. La rampe de température était de 30 à 600 °C à une vitesse de 20 °C.min^{-1}. Les thermogrammes ont ensuite été traités grâce au logiciel Trios (TA Instruments).

Afin d'évaluer la sensibilité des échantillons à l'oxydation à température modérée, des analyses thermogravimétriques isothermes complémentaires ont été réalisées. Les échantillons ont d'abord été portés à 150 °C sous atmosphère inerte (azote) et maintenus pendant 5 minutes afin de stabiliser la température et la ligne de base. L'atmosphère a ensuite été remplacée par une atmosphère oxydante (oxygène), et l'évolution de la masse a été suivie pendant 120 minutes à température constante.

5. Observation morphologique

La morphologie des nanoparticules de curcumine a été observée par microscopie électronique à balayage (MEB) à effet de champ, à l'aide d'un microscope Hitachi S-4800 (Hitachi High-Technologies Corporation, Tokyo, Japon) fonctionnant à une tension d'accélération de 1,0 kV. Pour la préparation des échantillons, une goutte d'une dispersion de nanoparticules (0,05 % p/v) dans de l'eau ultrapure a été déposée sur un support en aluminium. Les échantillons ont été laissés à sécher à l'air libre à température ambiante pendant 48 h afin d'éliminer toute trace d'eau résiduelle. Après séchage complet, les échantillons ont été recouverts d'une fine couche de carbone (par évaporation sous vide) afin d'améliorer la conductivité de surface et d'éviter les phénomènes de charge sous le faisceau d'électrons. Les images ont été acquises en mode électrons secondaires, permettant de visualiser la morphologie de surface des particules.

6. Etude des propriétés technofonctionnelles

1) Activité antioxydante de la curcumine

Le pouvoir antioxydant de la curcumine native, de la curcumine solubilisée dans un solvant, ainsi que des nanoparticules de curcumine, avec ou sans enrobage, a été évalué par la méthode de désactivation du radical $ABTS^{\bullet+}$. Pour cela, une solution d'ABTS (7 mM) et une solution de persulfate de potassium (2,45 mM) ont été préparées séparément dans de l'eau ultrapure, puis mélangées en proportion 1:1 (v/v). Le mélange a ensuite été conservé à l'abri de la lumière, sous agitation, pendant 24 h à température ambiante afin de permettre la formation complète du radical $ABTS^{\bullet+}$.

Après 24 h, la coloration de la solution obtenue d'$ABTS^{\bullet+}$ est d'un bleu intense.

$$\%\ d'inhibition\ ABTS^{\bullet+} = 1 - \left(\frac{Abs\ finale}{Abs\ initiale}\right) \times 100$$

Avec Abs initiale représentant l'absorbance de la solution $ABTS^{\bullet+}$ seule et Abs finale l'absorbance du mélange réactionnel après ajout de l'échantillon testé. Concrètement un volume défini de solution de nanoparticules ou de curcumine dissoute a été ajouté à la

solution d'ABTS•$^{+}$, puis le mélange a été incubé pendant 15 minutes à température ambiante à l'obscurité avant mesure de l'absorbance à 734 nm à l'aide d'un spectrophophomètre UV-visible. L'activité antiradicalaire est couramment utilisée comme indicateur de l'efficacité antioxydante. Elle est quantifiée par la valeur EC_{50}, définie comme la concentration de l'échantillon nécessaire pour piéger 50 % des radicaux libres d'ABTS•$^{+}$.

2) Capacité des nanoparticules à stabiliser des émulsions de Pickering

Afin d'évaluer la capacité des nanoparticules de curcumine avec ou sans enrobage de chitosane à stabiliser des émulsions de type Pickering, des émulsions huile dans eau (H/E) ont été préparées. Trois formulations témoins ont d'abord été réalisées pour servir de références.

Un témoin sans tensioactif ni solvant, a été obtenue en dispersant 2 g d'huile de tournesol dans 100 mL d'eau ultrapure, suivi d'un cisaillement mécanique à 22000 rpm pendant 10 min à température ambiante à l'aide d'un Ultra-Turrax (IKA T18 digital, tige SN18N-19G). Un second témoin a été fait de la même manière en ajoutant en plus 2 mL d'acétone dans la phase aqueuse avant le cisaillement afin d'obtenir la même phase continue que lors de l'utilisation des nanoparticules obtenues par nanoprécipitation. Le dernier témoin a été réalisé avec une solution aqueuse de Tween 80 à 1 % (m/v) comme phase continue, le Tween 80 étant un tensioactif de référence pour la stabilisation d'émulsions directes.

Par la suite, des émulsions de Pickering ont été préparées dans les mêmes conditions de cisaillement, en remplaçant la phase continue par une dispersion aqueuse de nanoparticules de curcumine, obtenue par nanoprécipitation à partir d'une solution de curcumine (10 mg.mL^{-1} dans l'acétone). La masse de nanoparticules introduite dans chaque formulation a été fixée à 20 mg pour une masse d'huile initiale de 2 g. Cette valeur a permis de définir un paramètre appelé ratio massique (Rm), correspondant au rapport entre la masse de nanoparticules et la masse d'huile.

Des formulations supplémentaires ont été réalisées avec des quantités d'huile variable (0,5 ; 1 ; 2 ; 5 ; 10 ; 20 g) afin d'évaluer l'influence du Rm sur les propriétés des émulsions et leurs stabilités. Douze émulsions de Pickering au total ont été préparées (6 sans chitosane, 6 avec chitosane), toutes réalisées en duplicata selon un protocole de cisaillement identique pour garantir la reproductibilité.

3) Caractérisation de l'hydrophilie / hydrophobie de surface par goniométrie (angle de contact)

La mouillabilité des nanoparticules de curcumine, avec ou sans enrobage au chitosane, a été évaluée par mesure de l'angle de contact à l'aide d'un goniomètre OCA 15 EC (Dataphysics Instruments, Allemagne). Les suspensions de nanoparticules ont été préalablement lyophilisées afin d'obtenir des échantillons solides manipulables. Trois préparations ont été réalisées dans de l'eau ultrapure (5 mL de curcumine à 10 $mg.mL^{-1}$ injectés dans 125 mL d'eau ultrapure), et trois autres en remplaçant l'eau par une solution de chitosane à 0,01 % (m/v). Les suspensions ont été congelées pendant environ 24 h, puis lyophilisées pendant trois jours. La poudre obtenue (environ 110 à 120 mg) a été déposée sur des lames de verre, humidifiée à l'aide de quelques gouttes d'eau, étalée manuellement, puis laissée sécher à l'air pendant une heure afin d'obtenir une surface plane. Deux lames ont été préparées par échantillon. Pour chaque lame, trois gouttes d'eau ultrapure de 5 µL ont été déposées à l'aide d'une seringue microscopique, à température ambiante. Les angles de contact gauche et droit ont été mesurés immédiatement après le dépôt par analyse d'image via le logiciel associé à l'appareil. Pour chaque goutte, la moyenne des angles gauche et droit a été calculée, puis la moyenne des six gouttes a été retenue comme valeur finale pour chaque échantillon. Des surfaces de référence ont été analysées dans les mêmes conditions afin d'encadrer les mesures : une surface hydrophobe (Téflon) et une surface hydrophile (lame de verre).

4) Caractérisation granulométrique des émulsions par granulométrie laser

La taille des gouttelettes des émulsions (émulsions témoins et émulsions de Pickering) a été mesurée par granulométrie laser à l'aide d'un Mastersizer™ 3000 (Malvern Panalytical, Royaume-Uni), équipé d'une cellule de voie humide Hydro MV. Le principe de la méthode repose sur la diffusion d'un faisceau laser par les particules en suspension dans un liquide : l'angle de diffusion est inversement proportionnel à la taille des particules. Les mesures ont été réalisées dans une gamme de tailles comprise entre 0,1 et 1500 µm. Immédiatement après la formulation, un volume adapté d'émulsion (de quelques gouttes à quelques millilitres selon la concentration) a été introduit dans 80 mL d'eau distillée circulant en continu dans la cellule de mesure, de façon à atteindre une obscuration comprise entre 2 et 10 %, plage optimale pour garantir la fiabilité de la mesure. Une agitation constante de 2000 $tr.min^{-1}$ a été appliquée afin d'assurer le maintien en suspension des gouttelettes. Un bruit de fond (background) a été enregistré pendant 10 secondes avec de l'eau seule avant chaque série de mesures. Trois mesures consécutives ont ensuite été réalisées pour chaque échantillon.

Les indices de réfraction ont été fixés à 1,33 pour l'eau et 1,46 pour l'huile de tournesol. Les résultats sont exprimés en termes de diamètre médian D_{50}, correspondant au diamètre pour

lequel 50 % des particules sont plus petites, ainsi qu'en termes de span, reflétant l'étalement de la distribution granulométrique, calculé selon l'équation :

Équation 11 : Calcul du span

$$Span = \frac{D_{90} - D_{10}}{D_{50}}$$

Une faible valeur de span indique une distribution étroite et homogène des tailles de gouttelettes.

Résultats & discussions

Sommaire du chapitre

I. **Premières investigations sur la nanoprécipitation de la curcumine 117**

1. Introduction 117

2. Résultats 118

1) Impact de la concentration en curcumine 118

2) Impact de la force ionique 122

3) Effet du temps et de la température 124

4) Influence de la gomme d'acacia sur la formation et la stabilité des particules de curcumine 126

5) Approche différente de formation de particule par nanoprécipitation et influence de la température 128

6) Conclusion 131

II. Publication I : Exploration de la stabilité colloïdale des nanoparticules de curcumine formées par nanoprécipitation 132

1. Introduction 132

2. Article: Exploring the colloidal stability of curcumin nanoparticles formed by nanoprecipitation 134

3. Contribution de l'article 165

III. Caractérisation multi-échelle et stabilisation des nanoparticules de curcumine 166

1. Introduction 166

2. Stabilisation des nanoparticules de curcumine par enrobage de chitosane : impact sur la croissance et la stabilité colloïdale 167

3. Caractérisation structurale des particules à l'état sec 171

1) Morphologie des poudres après lyophilisation 172

2) Evaluation de la stabilité thermique 175

3) Analyse isotherme de la stabilité à l'oxydation 178

4) Comportement hygroscopique des poudres nanostructurées 181

4. Conclusion 185

IV. Utilisation de nanoparticules de curcumine pour la stabilisation d'émulsions de Pickering 187

1. Introduction 187
2. Caractérisation des nanoparticules : taille, charge et mouillabilité 188
3. Stabilisation des émulsions de Pickering par les nanoparticules de curcumine 191
   1) Caractérisation des gouttelettes formées 191
   2) Stabilité colloïdale par diffusion multiple de la lumière 192
   3) Influence du Rapport massique huile/particule sur la taille initiale des gouttelettes 196
   4) Stabilité cinétique 197
4. Conclusion 199

Résultats & discussions

I. Premières investigations sur la nanoprécipitation de la curcumine

1. Introduction

La littérature décrit principalement la nanoprécipitation de la curcumine selon des approches de déplacement de solvant, où la solution organique contenant le composé bioactif solubilisé est ajoutée au non-solvant aqueux, en présence ou non d'un stabilisant (Thorat and Dalvi, 2012a; Yadav and Kumar, 2014a). Ces méthodes, largement employées, permettent de générer rapidement des nanoparticules et de contrôler leurs caractéristiques. Toutefois, dans la majorité des études, l'utilisation d'un stabilisant reste privilégiée afin de limiter l'agrégation et d'assurer la stabilité des suspensions ce qui empêche de distinguer clairement les propriétés intrinsèques des nanoparticules de curcumine de celles induites par la présence de stabilisants ou de solvant résiduel. L'enjeu de ce travail est donc d'étudier le système dans un environnement simplifié avant d'y ajouter de la complexité. Pour répondre à cette problématique, la démarche s'est structurée en deux étapes complémentaires.

(i) Une approche exploratoire par évaporation de solvant (éthanol) : Ce protocole, plus lent et contrôlable, a été choisi pour isoler les propriétés intrinsèques des particules de curcumine et étudier l'impact de paramètres fondamentaux (concentration, force ionique) en l'absence de stabilisants.

(ii) Une approche par nanoprécipitation classique (acétone) : Dans un second temps, une méthode d'injection rapide a été choisie, plus adaptée à la mise au point de systèmes robustes.

La première partie de ce chapitre détaille donc l'utilisation de la méthode par évaporation de solvant. La curcumine a été solubilisée dans l'éthanol, choisi pour sa miscibilité complète avec l'eau et son usage courante en formulation alimentaire. L'ajout d'eau permettait de maintenir la curcumine dissoute, et la précipitation n'intervenait qu'au moment de l'élimination complète du solvant organique à l'évaporateur rotatif.

Cette démarche plus facilement contrôlable que d'autres méthodes de nanoprécipitation, permettait d'obtenir des dispersions aqueuses de particules de curcumine en l'absence de stabilisant. Elle offrait ainsi l'opportunité d'évaluer les propriétés intrinsèques des particules formées (taille, homogénéité, stabilité colloïdale) ainsi que leur sensibilité aux conditions du milieu, indépendamment de l'effet d'excipients.

Ces travaux préliminaires visaient donc à vérifier la faisabilité de la formation de particules colloïdales de curcumine en l'absence de stabilisant et à identifier les principaux paramètres influençant leur taille et leur distribution de taille. Une partie du travail a également exploré la possibilité d'améliorer leur stabilité par l'ajout d'un agent protecteur. L'accent a également été mis sur la reproductibilité des manipulations. Trois facteurs ont été étudiés de manière systématique :

(i) La concentration initiale en curcumine, qui conditionne le niveau de sursaturation et, par conséquent, la cinétique de nucléation et de croissance des particules.

(ii) La force ionique du milieu, modulée par l'ajout de NaCl, dans la mesure où elle influence l'épaisseur de la double couche électrique entourant les particules. Son étude permet d'évaluer la contribution des répulsions électrostatiques à la stabilité du système, même pour des particules majoritairement hydrophobes, dont la surface peut acquérir une charge effective en solution aqueuse, notamment par adsorption préférentielle d'ions ou par l'ionisation des groupes phénoliques de la curcumine.

(iii) La présence éventuelle de gomme d'acacia (GA), utilisée comme agent stabilisant modèle afin de comparer le comportement de particules nues et de particules partiellement protégées par un biopolymère amphiphile.

L'influence de ces paramètres sur les propriétés des particules de curcumine a été étudiée par diffusion dynamique de la lumière (DLS), complétée par des observations réalisées en microscopies optique et électronique à balayage (MEB). Ces premiers résultats constituent une base de comparaison essentielle pour la compréhension des phénomènes de formation et de déstabilisation des particules de curcumine. La méthode par évaporation de solvant a été utilisée ici comme une approche exploratoire, permettant un contrôle progressif des conditions de précipitation et une analyse des propriétés intrinsèques des particules formées, mais présentant des limites en termes de maîtrise fine de la nucléation et de transposabilité. Ces limites ont motivé, dans les parties suivantes, l'exploration de protocoles de nanoprécipitation par déplacement de solvant, plus adaptés à la mise au point de systèmes robustes et stabilisés.

2. Résultats

1) Impact de la concentration en curcumine

La concentration du composé bioactif lors de la nanoprécipitation constitue un paramètre déterminant pour la formation et les propriétés des particules obtenues. Dans une approche par évaporation du solvant, différentes concentrations initiales de curcumine dans l'éthanol ont été

testées, comprises entre 0,01 % et 0,5 % (m/v). Après élimination de l'éthanol, les concentrations indiquées correspondent à la concentration initiale de curcumine dissoute dans l'éthanol lors de la préparation, et ne reflètent pas nécessairement la concentration effective en curcumine dispersée après évaporation.

Les résultats de taille et d'indice de polydispersité (PdI) mesurés par DLS sont présentés dans le Tableau 9. Le PdI reste globalement faible (< 0,12), confirmant que les suspensions sont relativement homogènes et que les tailles mesurées peuvent être interprétées de manière fiable.

Dans ces conditions, une tendance nette apparaît : la diminution de la concentration en curcumine conduit à une réduction significative de la taille moyenne des particules formées, passant de 1000 nm à 0,5 % (m/v) à environ 600 nm à 0,01 %. Les écarts-types associés (3-10% de la valeur moyenne) témoignent d'une bonne reproductibilité entre les trois préparations indépendantes, même si une variabilité légèrement plus marquée est observée à certaines concentrations intermédiaires.

Tableau 9 : Variation de la concentration en curcumine : Effets sur la taille et la distribution des particules (moyenne ± écart type, n = 3 préparations indépendantes)

[Curcumine] % (m/v)	Taille (nm) (± écart-type)	PdI (nm) (± écart-type)
0,01	580 (± 40)	0,072 (± 0,045)
0,05	700 (± 41)	0,110 (± 0,031)
0,1	715 (± 75)	0,103 (± 0,063)
0,2	790 (± 27)	0,064 (± 0,055)
0,3	940 (± 44)	0,062 (± 0,046)
0,5	1010 (± 68)	0,067 (± 0,052)

Cette évolution peut être interprétée à la lumière du mécanisme de nanoprécipitation. À forte concentration, bien que la sursaturation élevée favorise la formation de nombreux noyaux, la cinétique de croissance rapide et l'instabilité colloïdale des particules "nues" conduisent à l'obtention d'objets de grande taille. À l'inverse, des concentrations plus faibles induisent une sursaturation modérée, permettant d'obtenir des suspensions plus stables et de plus petites tailles. Ce comportement est bien décrit dans la littérature. Thorat et Dalvi (2012) rappellent que l'augmentation de la sursaturation favorise le taux de nucléation lors des premières étapes de la nanoprécipitation. L'évolution ultérieure de la taille des particules dépend ensuite de la compétition entre nucléation, croissance et mécanismes de déstabilisation, tels que

l'agglomération ou le mûrissement d'Ostwald. De même, Yadav and Kumar, (2014) ont montré expérimentalement que l'augmentation de la concentration en curcumine dans le solvant organique conduit à une augmentation significative de la taille moyenne des nanoparticules obtenues. Plus récemment, (Alexander *et al.*, 2025) ont montré, sur un système polymère hydrophobe (poly(butylene oxide)) que la diminution de la concentration initiale de polymère dans la phase organique permet également d'obtenir des nanoparticules plus petites et monodisperses. Ils soulignent toutefois que la taille finale résulte d'un équilibre entre la concentration initiale et le rapport entre les temps de mélange et de nucléation, mettant en évidence l'importance conjointe des paramètres de formulation et du procédé. Ces observations confortent donc les résultats et suggèrent que la relation entre la concentration initiale et la taille est un mécanisme général des procédés de nanoprécipitation par déplacement de solvant.

Des observations complémentaires par microscopie optique ont été réalisées afin de visualiser directement les particules de curcumine formées après nanoprécipitation **(**Figure 29), les tailles déterminées par DLS laissant entrevoir une possibilité d'observer les particules en microscopie optique. Bien que cette technique ne permette pas de mesurer précisément la taille des particules observées, elle fournit une information directe et visuelle de la présence de structures solides dispersées en phase aqueuse. Ces résultats qualitatifs viennent ainsi compléter les données obtenues par DLS en offrant une première confirmation de la précipitation effective de la curcumine en phase aqueuse. Afin de corroborer les données DLS, quelques mesures de tailles ont été réalisées directement sur les images à l'aide du logiciel ToupView. Celles-ci confirment la tendance observée : les particules obtenues à 0,01 % apparaissent globalement plus petites que celles formées à 0,5 %.

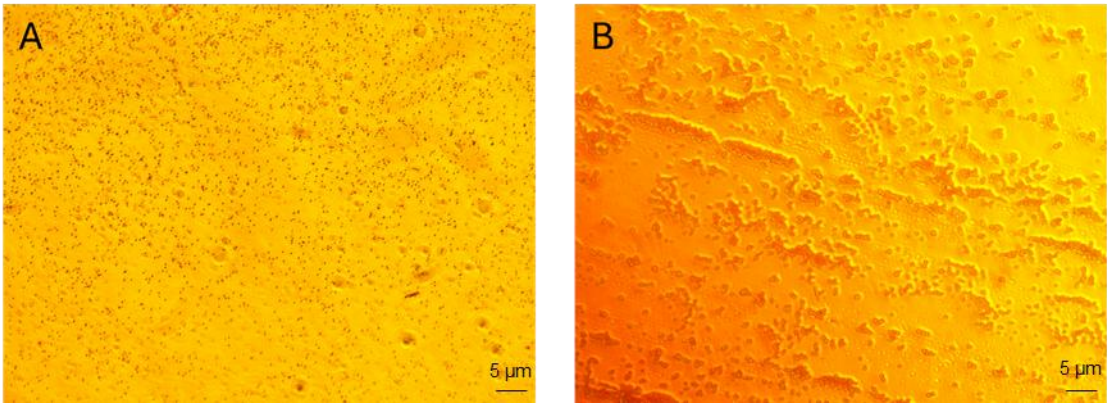

Figure 29 : Observations en microscopie optique (×40) des particules de curcumine formées à différentes concentrations initiales en curcumine : (A) 0,01 % (m/v), (B) 0,5 % (m/v)

Dans le cas de la concentration la plus faible (0,01 %), la taille moyenne mesurée par DLS (≈ 577 nm) est proche de la limite de détection de la microscopie optique. De plus, la faible concentration massique en curcumine implique une concentration numérique réduite en particules, limitant leur probabilité d'observation dans le champ microscopique. Les particules visibles correspondent donc vraisemblablement aux plus grandes de la distribution, ce qui explique que seules certaines structures soient détectées en microscopie optique. Ces résultats illustrent la complémentarité entre les deux approches (DLS et microscopie optique).

Les tendances observées ici s'inscrivent dans la continuité des travaux rapportés dans la littérature pour des systèmes hydrophobes, tout en soulignant l'impact déterminant du protocole expérimental sur les tailles obtenues. Dans le cas de la curcumine, Yadav et Kumar (2014) ont mis en œuvre une précipitation anti-solvant classique avec ajout d'un stabilisant polymère (PVP) conduisant à des particules de 140 à 210 nm selon la concentration initiale. De même, Thorat et Dalvi (2012) décrivent des tailles comprises entre 150 et 300 nm dans des conditions analogues avec injection rapide et présence d'un polymère assurant la stabilité colloïdale des particules. Dans un autre contexte Alexander *et al.* (2025) ont étudié des polymères hydrophobes formulés par nanoprécipitation assistée par microfluidique, ce qui permet un contrôle très fin du mélange et se traduit par des tailles typiquement comprises entre 80 et 200 nm. A l'inverse, Zamanidehyaghoubi *et al.* (2024) rapportent, pour de la curcumine brute non stabilisée, préparée par un protocole de type « broyage humide », des particules de l'ordre de 670 nm, soit dans une gamme bien plus proche que celle obtenue ici. Ces différences de protocole, présence ou absence de stabilisant, nature du procédé de mélange (injection rapide, microfluidique, évaporation lente, broyage humide) expliquent en grande partie les écarts de taille rapportés dans la littérature. Ainsi les résultats de l'étude actuelle apparaissent cohérents avec des conditions d'élaboration non optimisées, et confirment que la méthode retenue (évaporation sans stabilisant) favorise la formation de particules de taille submicronique, plus grossière que celles obtenues dans des systèmes stabilisés ou sous micro fluidique Toutefois, les faibles indices de polydispersité mesurés (PdI < 0,12) indiquent une relative homogénéité de la population majoritaire de particules, telle qu'elle est mesurée par DLS, sans exclure la présence d'une fraction minoritaire de particules de plus grande taille, observée en microscopie.

Afin de compléter les analyses de taille par DLS et les observations qualitatives en microscopie optique, une caractérisation morphologique plus fine a été réalisée par microscopie électronique à balayage (MEB). La Figure 30 présente, à titre représentatif l'observation des particules obtenues à une concentration intermédiaire (0,3 % m/v).

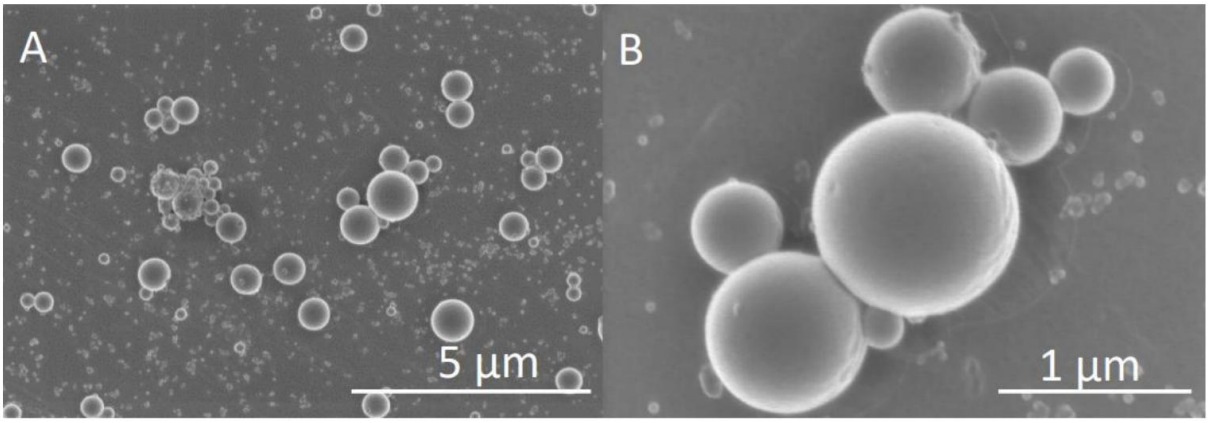

Figure 30 : Micrographies obtenues par microscopie électronique à balayage (MEB) de particules de curcumine à 0,3 % (m/v) (A) × 10 000 et (B) × 40 000

Les particules apparaissent globalement sphériques et bien individualisées, confirmant la précipitation effective de la curcumine sous forme dispersée. Les tailles observées en microscopie, de l'ordre de 790 nm (± 180), sont cohérentes avec les diamètres hydrodynamiques mesurés par diffusion dynamique de la lumière. Cette observation morphologique, bien que limitée à une seule condition de concentration, illustre la structuration typique sous forme sphérique des particules formées par nanoprécipitation.

Les résultats précédents montrent que la concentration initiale module efficacement la taille des particules en l'absence de stabilisant. La valeur du potentiel Zêta aux différentes concentrations, comprise entre -34 et -39 mV, suggère une stabilité électrostatique marquée, les valeurs absolues supérieures à 30 mV étant généralement considérées comme indicatives d'une bonne répulsion interparticulaire. Toutefois, cette stabilité reste conditionnée par l'environnement ionique : l'augmentation de la force ionique comprime la double couche électrique réduit la valeur absolue du potentiel Zêta et peut ainsi compromettre la stabilité colloïdale. Dans cette perspective l'effet du NaCl sur la taille, la polydispersité et le potentiel Zêta des particules de curcumine a été étudié de manière systématique.

2) Impact de la force ionique

Afin de compléter l'étude de l'effet de la concentration initiale, l'influence de la force ionique a été évaluée en retenant une concentration intermédiaire en curcumine de 0,3 (m/v). Ce choix s'explique par le fait que cette condition représentative permet d'obtenir des particules bien définies et un potentiel Zêta suffisamment marqué (-39 mV), condition nécessaire à la reproductibilité des analyses de taille hydrodynamique, de polydispersité et de potentiel Zêta. L'ajout de NaCl dans le milieu de dispersion a permis d'évaluer l'impact de la force ionique sur les propriétés colloïdales des particules de curcumine (Tableau 10).

Tableau 10 : Effet de la force ionique sur la taille, la polydispersité et le potentiel zêta des nanoparticules de curcumine formulées à 0,3 % (m/v)

[NaCl] ($mol.L^{-1}$)	**Taille (nm) (± écart-type)**	**PdI (nm) (± écart-type)**	**Zêta (mV) (± écart-type)**
0	943 (± 44)	0,062 (± 0,046)	- 39 (± 2)
$8,6 \times 10^{-4}$	926 (± 26)	0,049 (± 0,047)	- 34 (± 4)
$1,7 \times 10^{-3}$	953 (± 68)	0,065 (± 0,045)	- 30 (± 1)
$4,3 \times 10^{-3}$	902 (± 34)	0,150 (± 0,106)	- 28 (± 5)
$8,6 \times 10^{-3}$	1331 (± 1708)	0,674 (± 0,236)	- 21(± 8)

Aux faibles concentrations en NaCl (< $1,7 \times 10^{-3}$ $mol.L^{-1}$), la taille hydrodynamique mesurée par DLS reste proche de celle obtenue en absence de sel (≈ 950 nm) et le PdI demeure faible, traduisant une bonne homogénéité du système. Dans cette gamme, le potentiel Zêta reste fortement négatif (de -39 à -30 mV), ce qui assure des répulsions électrostatiques suffisantes pour maintenir la stabilité colloïdale. En revanche, à partir de $4,3 \times 10^{-3}$ $mol.L^{-1}$, une augmentation nette du PdI est observée, accompagnée d'une diminution du potentiel Zêta (-28 mV), indiquant un affaiblissement progressif des répulsions électrostatiques. À $8,6 \times 10^{-3}$ $mol.L^{-1}$, la taille moyenne dépasse 1 µm et le PdI devient très élevé (> 0,6), signe d'une agrégation massive et non contrôlée des particules.

Ces résultats peuvent être interprétés à l'aide de la théorie de Derjaguin-Landau-Verwey-Overbeek (DLVO), qui décrit l'équilibre entre forces de répulsion électrostatique et forces d'attraction de van der Waals gouvernant la stabilité des systèmes colloïdaux. L'augmentation de la force ionique entraîne une compression de la double couche électrique, ce qui se traduit par une diminution du potentiel Zêta et une réduction de la portée des répulsions électrostatiques. Les interactions attractives deviennent alors prépondérantes, favorisant les rapprochements interparticulaires et, *in fine*, l'agrégation des particules. Ce comportement est largement documenté dans la littérature pour de nombreux systèmes colloïdaux soumis à une élévation de la force ionique du milieu (Muneer *et al.*, 2020; Samari-Kermani *et al.*, 2021).

Dans des systèmes autres que la curcumine, l'effet du sel sur la stabilité est observé dans de nombreux systèmes hydrophobes. Par exemple, des nanoparticules d'or s'agrègent rapidement en présence de NaCl, phénomène mis en évidence par le décalage et l'élargissement de la bande plasmon (UV-Vis) et attribué à la réduction du potentiel Zéta et de la barrière de répulsions

(Heredia *et al.*, 2020). De même, dans des nanoparticules polymères / protéines obtenues par nanoprécipitation l'élévation de la force ionique modifie le potentiel Zêta diminuant la stabilité (taille et PdI augmentent), conformément aux prédictions DLVO (Podaralla and Perumal, 2012).

Dans le cas spécifique de la curcumine, la très faible solubilité en phase aqueuse et le caractère hydrophobe des particules rendent l'effet de la force ionique particulièrement sensible : dans les systèmes stabilisés, l'ajout de sel peut parfois être compensé par la présence d'un stabilisant, alors qu'en l'absence de stabilisant les tailles rapportées dans la littérature sont nettement plus élevées et la stabilité plus faible, en accord avec les résultats obtenus dans le Tableau 10.

À la concentration retenue de 0,3 % (m/v), les particules présentent un potentiel Zêta initial fortement négatif (-39 ± 2 mV), caractéristique d'un système avec de fortes répulsions électrostatiques et donc plus stable. L'augmentation de la concentration en NaCl est donc attendue pour diminuer progressivement l'intensité de cette répulsion, ramener le potentiel Zêta vers des valeurs plus proches de la neutralité, abaisser la barrière DLVO et, en conséquence, accélérer les phénomènes de déstabilisation.

L'instabilité observée en présence de sel met en évidence la vulnérabilité de ces suspensions de curcumine formulées sans stabilisant. Afin de mieux caractériser ces limitations, une étude sur l'évolution de la stabilité des particules au cours du temps a été réalisée.

3) Effet du temps et de la température

La stabilité des particules de curcumine formées par nanoprécipitation a été évaluée par un suivi de la taille moyenne hydrodynamique et de l'indice de polydispersité (PdI) au cours du temps, à deux températures représentatives de stockage : 25 °C (température ambiante) et 4 °C (conditions de réfrigération standard). Les résultats sont présentés dans le Tableau 11**.**

Tableau 11 : Suivi de la taille et de la polydispersité des particules de curcumine à 0,3 % (m/v) à 4 °C et 25 °C : Étude de stabilité dans le temps

Temps (jours)	Taille à 25 °C (nm) (± écart-type)	PdI à 25 °C (nm) (± écart-type)	Taille à 4 °C (nm) (± écart-type)	PdI à 4 °C (nm) (± écart-type)
0	930 (± 27)	0,078 (± 0,034)	929 (± 35)	0,062 (± 0,046)
1	2820 (± 1930)	0,854 (± 0,138)	905 (± 46)	0,145 (± 0,103)
2	1856 (± -)	0,717 (± 0,073)	1684 (± 173)	0,398 (± 0,119)

A 25 °C, les particules présentent initialement une distribution homogène (PdI < 0,1).

Dès 24 h, une augmentation marquée de la taille apparente est observée, associée à une forte élévation du PdI (> 0,8), traduisant une perte rapide d'homogénéité et l'apparition d'agrégats. Après 48 h, la taille mesurée reste largement supérieure à celle initiale et le PdI demeure élevé indiquant un système fortement déstabilisé.

A 4 °C, la situation est contrastée : la taille et le PdI restent relativement stables au premier jours (PdI < 0,15), en net contraste avec la déstabilisation rapide observée à 25 °C. Néanmoins, après 48 h une augmentation significative du PdI (> 0,35) et de la taille apparente est également détectée, indiquant que le refroidissement ne fait que retarder, sans empêcher, les phénomènes de déstabilisation.

Ce ralentissement à 4 °C est cohérent avec les bases théoriques de la stabilité colloïdale. Une diminution de la température réduit l'énergie thermique disponible, donc la fréquence et l'intensité du mouvement brownien, et atténue certaines interactions hydrophobes, ce qui peut temporairement limiter l'agrégation (Mohammadi-Jam *et al.*, 2025). Des observations similaires ont été rapportées dans d'autres systèmes colloïdaux instables, tels que des nanoémulsions ou des particules protéiques, où la réfrigération prolonge temporairement la dispersion sans empêcher la déstabilisation ultérieure (Zyuzin *et al.*, 2016).

Ces résultats sont en accord avec la littérature sur la curcumine, Yadav & Kumar (2014) montrent que, dans des conditions optimisées incluant l'ajout d'un stabilisant polymère (PVP), des nanoparticules de curcumine de taille comprise entre 100 et 200 nm présentent une stabilité colloïdale prolongée, caractérisée par une faible évolution de la taille hydrodynamique et du PdI sur plusieurs semaines, pour des températures comprises entre 2 et 8 °C. En revanche, dans des conditions moins favorables, une augmentation rapide de la taille moyenne et de la polydispersité est observée. De même, Thorat & Dalvi (2012) apportent qu'en l'absence ou en cas d'insuffisance de stabilisant, les nanoparticules de curcumine présentent une perte rapide de stabilité colloïdale, traduite par une augmentation de la taille et de la polydispersité, sans nécessairement pouvoir attribuer ce phénomène à un unique mécanisme. Dans ce contexte, le potentiel Zêta constitue un indicateur de la répulsion électrostatique initiale, mais ne permet pas à lui seul de discriminer entre les différents mécanismes possibles de déstabilisation (agrégation, coalescence ou mûrissement d'Ostwald).

Dans l'étude actuelle, l'instabilité marquée, dès 24 h à 25 °C, illustre la fragilité d'un système dépourvu de protection stérique ou électrostatique, en cohérence avec ces travaux antérieurs.

Ainsi, bien que le stockage réfrigéré ralentisse partiellement la déstabilisation, il ne constitue pas une stratégie suffisante pour envisager une utilisation pratique des suspensions de curcumine. Cette vulnérabilité met en évidence les limites d'une formulation « nue » et justifie l'exploration, par la suite, de stratégies de stabilisation par ajout de biopolymères amphiphiles tels que la gomme d'acacia.

4) Influence de la gomme d'acacia sur la formation et la stabilité des particules de curcumine

L'ajout de la gomme d'acacia (GA) à 0,1 (m/v) lors de la formation des particules a été testé comme stratégie de stabilisation, dans la mesure où ce biopolymère est reconnu pour ses propriétés émulsifiantes et sa capacité à limiter l'agrégation de particules colloïdales (Dickinson, 2003; Mohamed *et al.*, 2025). Les résultats obtenus à 4 °C sont présentés dans le Tableau 12.

Tableau 12 : Stabilité des particules de curcumine à 0,3 % (m/v) en présence de gomme arabique de 0,2 % (m/v) : Suivi de la taille et de la polydispersité à 4 °C.

Temps (jours)	Taille (nm) (± écart-type)	PdI (nm) (± écart-type)
0	1340 (± 85)	0,091 (± 0,040)
1	1425 (± 234)	0,332 (± 0,085)
2	2852 (± 1488)	0,875 (± 0,054)

Dès leur formation, les particules préparées en présence de GA présentent une taille supérieure à celles obtenues avec la curcumine seule. Toutefois, compte tenu de la polydispersité accrue, cette valeur moyenne doit être interprétée avec précaution, car elle reflète davantage une tendance globale qu'une taille représentative de l'ensemble des particules.

En termes de stabilité, la présence de GA n'a pas permis d'améliorer significativement la conservation des suspensions. Dès le premier jour, une augmentation du PdI indique une hétérogénéité croissante, et au second jour, les valeurs très élevées du PdI (> 0,8) témoignent d'une forte déstabilisation et de la coexistence probable de particules résiduelles et d'agrégats massifs.

Plusieurs hypothèses peuvent être avancées pour expliquer cette absence d'effet stabilisant :

- Adsorption insuffisante : la proportion de GA utilisée pourrait ne pas avoir permis un recouvrement complet de la surface des particules limitant l'efficacité de la barrière protectrice.

- Affinité limitée avec la curcumine : bien que la gomme d'acacia soit reconnue comme un émulsifiant efficace grâce à sa structure amphiphile, son efficacité dépend fortement de la nature de la surface et du mode de formation des particules. Dans le système étudié, la curcumine est précipitée dans une solution de GA, ce qui peut conduire soit à une adsorption interfaciale de la GA à la surface des particules, soit à une incorporation partielle lors de la formation des objets. Toutefois, la forte hydrophobicité de la curcumine et la cinétique de précipitation suggèrent que la GA agit principalement par un coating interfacial imparfait, pouvant être partiel ou réversible, plutôt que par la formation de particules mixtes homogènes.
- Conditions expérimentales non optimisées : la méthode par évaporation de solvant induit une précipitation progressive plutôt qu'une transition brutale solvant/non solvant. Or plusieurs études ont montré que la rapidité du processus de nucléation conditionne la capacité des macromolécules amphiphiles à s'organiser efficacement autour des particules naissantes (Thorat and Dalvi, 2012a; Yadav and Kumar, 2014a). Dans ces conditions, la cinétique plus lente de formation pourrait avoir réduit la capacité de la GA à jouer pleinement son rôle stabilisant.

Ainsi ces résultats montrent que, dans les conditions testées, la GA n'apporte pas de stabilisation notable aux particules de curcumine. Au contraire, son ajout pourrait accentuer la croissance initiale. Ce constat souligne la nécessité de repenser les conditions d'incorporation de la GA et d'explorer des protocoles alternatifs. Compte tenu de sa solubilité très limitée dans l'éthanol, l'introduction directe de la gomme d'acacia dans la phase organique apparaît peu adaptée dans les conditions considérées, ce qui justifie l'exploration de stratégies alternatives d'incorporation. Des approches plus adaptées pourraient consister à modifier le rapport GA/curcumine ou à ajuster les conditions de mélange au moment de la précipitation afin de favoriser l'adsorption interfaciale de la gomme d'acacia. Une autre stratégie consisterait à réaliser un enrobage des particules après leur formation, permettant de privilégier un véritable « coating » polymère plutôt que la formation éventuelle de particules mixtes, et ainsi de mieux exploiter le potentiel stabilisant de la GA.

Ces observations confirment que la méthode par évaporation du solvant, bien qu'elle permette d'obtenir des particules de curcumine, reste peu adaptée à une étude approfondie de la stabilité colloïdale. En effet, la précipitation n'intervient pas de manière immédiate mais dépend de paramètres opératoires tels que la température du bain, la vitesse de rotation et la pression appliquée lors de l'évaporation, qui influencent directement la taille et la distribution des

particules. De plus, les suspensions obtenues se révèlent particulièrement instables, ce qui complique l'analyse systématique des mécanismes de déstabilisation.

Afin de s'affranchir de ces contraintes et de disposer d'un protocole plus reproductible, une seconde approche, inspirée de celle décrite par Yadav & Kumar (2014), a été mise en œuvre. Elle repose sur l'injection directe d'une solution organique de curcumine dans un excès d'eau, induisant une précipitation immédiate des particules. Le solvant organique est ensuite éliminé par évaporation sous pression réduite après mélange, mais sans recourir à une étape prolongée comme dans la méthode initiale. Ce protocole, plus simple sur le plan opératoire, permet non seulement de générer rapidement des nanoparticules mais aussi d'évaluer de façon plus ciblée l'influence des paramètres physico-chimiques, en particulier la température de stockage, sur leur évolution colloïdale.

5) Approche différente de formation de particule par nanoprécipitation et influence de la température

Les résultats obtenus avec la méthode par évaporation du solvant ont permis de confirmer la faisabilité de former des particules colloïdales de curcumine en l'absence de stabilisant. Toutefois, cette approche présente certaines limites, notamment liées aux conditions expérimentales employées. La nécessité d'une étape d'évaporation du solvant implique en effet la prise en compte de paramètres opératoires tels que la température et la vitesse de rotation de l'évaporateur rotatif, qui bien qu'ajustables, introduisent des variables supplémentaires susceptibles d'influencer la cinétique de précipitation et, par conséquent, les caractéristiques des particules formées.

Afin de mieux dissocier l'effet des paramètres propres à la nanoprécipitation de ceux liés, au protocole expérimental, une stratégie plus classique, inspirée des travaux de Yadav et Kumar (2014) a été adoptée. Dans ce cas, la curcumine solubilisée dans l'acétone a été directement ajoutée au non-solvant aqueux, sans étape ultérieure d'évaporation. L'acétone a été retenue comme solvant organique car elle présente une capacité de solubilisation supérieure à celle de l'éthanol pour la curcumine, tout en étant totalement miscible à l'eau et facilement éliminable. Ces caractéristiques en font un solvant adapté pour une première approche exploratoire de nanoprécipitation, même si son usage est moins courant que celui de l'éthanol dans les applications alimentaires ou pharmaceutiques. Cette approche permet une précipitation immédiate, favorise la reproductibilité et limite le nombre de variables expérimentales, tout en restant cohérente avec la littérature.

L'effet de la température sur la formation initiale des particules a été étudié en comparant trois conditions représentatives : 4 °C, 25 °C et 37 °C. Les particules de curcumine ont été obtenues par injection rapide de 500 µL solution de curcumine solubilisée dans l'acétone à 10 $mg.ml^{-1}$ dans 25 mL d'eau sous agitation (250 rpm). La Tableau 13 présente les tailles moyennes et indices de polydispersité (PdI) obtenus par DLS immédiatement après la formation des particules.

Tableau 13 : Impact de la température sur la formation des particules de curcumine à 0,2 $mg.mL^{-1}$ (0,02 % m/v)

Température (°C)	Taille (nm) (± écart-type)	PdI (nm) (± écart-type)
4	105 (± 2)	0,095 (± 0,015)
25	128 (± 8)	0,073 (± 0,014)
37	171 (± 7)	0,080 (± 0,046)

Ces résultats mettent en évidence une influence marquée de la température sur la taille initiale des particules. A 4 °C, des particules significativement plus petites sont obtenues (105 ± 2) que celles formées à 25 °C (128 ± 8) ou 37 °C (171 ± 7). L'augmentation de taille observée avec la température peut être attribuée à deux phénomènes complémentaires : d'une part, une solubilité accrue de la curcumine dans l'acétone à température élevée, qui ralentit la précipitation et favorise la croissance de particules plus grandes. D'autres part, une intensification du mouvement brownien et de l'énergie thermique, qui accentue les phénomènes de collision et de coalescence. Ces observations confirment que la température constitue un levier déterminant dans la structuration colloïdale des suspensions de curcumine, en accord avec les mécanismes de nucléation et de déstabilisation rapportés pour d'autres systèmes colloïdaux Un suivi temporel a ensuite été effectué à la même température que celle de la formation afin d'évaluer l'évolution de la taille moyenne sur plusieurs heures (Figure 31).

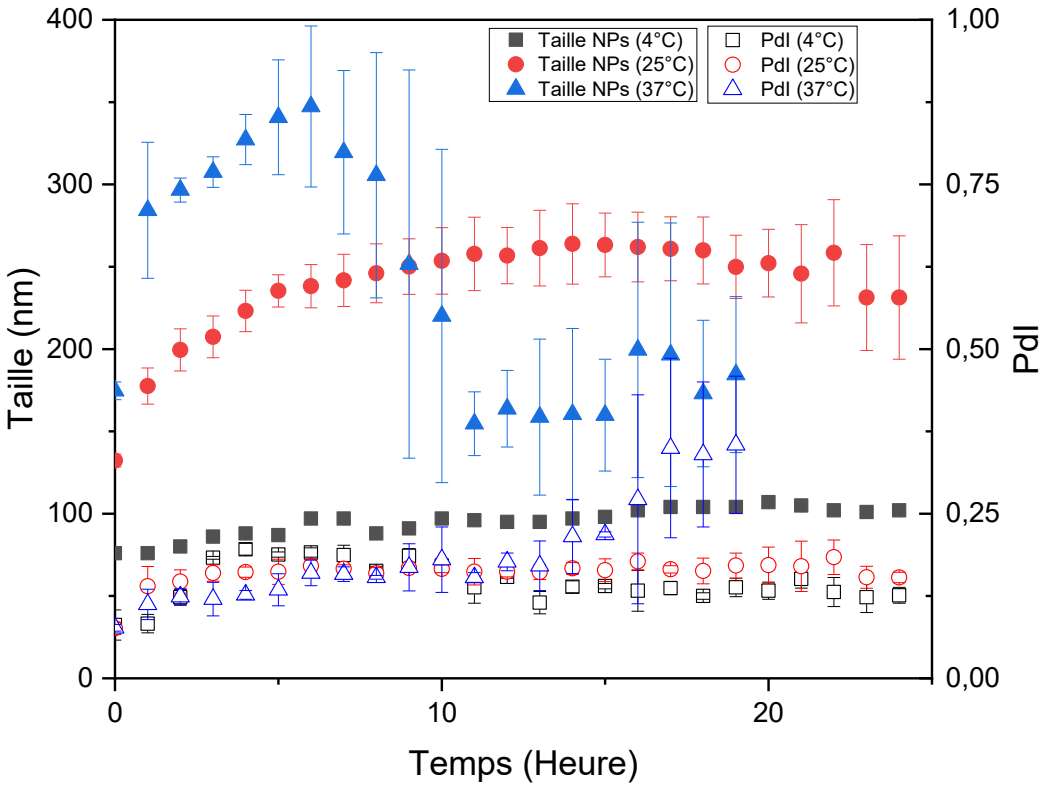

Figure 31 : Suivi de l'évolution de la taille des particules de curcumine 0,2 mg.mL^{-1} (0,02 % m/v) à différentes températures (4°C, 25°C et 37°C)

Les résultats montrent des comportements distincts selon la température : à 37 °C, la taille des particules augmente rapidement dans les premières heures, atteignant environ 350 nm après 5 h, avant de diminuer progressivement. Cette diminution apparente correspond vraisemblablement à une sédimentation des particules hors de la zone de détection de la DLS, signe d'une forte instabilité. A 25 °C, une évolution similaire est observée mais d'une manière plus lente avec une croissance modérée suivie d'une diminution également liée à la sédimentation. A 4 °C, la taille des particules reste plus stable, avec des variations limitées sur plusieurs dizaines d'heures, bien qu'une sédimentation lente finisse par apparaître.

Ces observations confirment que la température joue un rôle double : (i) lors de la formation initiale, en modulant la cinétique de précipitation, en particulier par son influence sur la viscosité du milieu et la diffusion moléculaire, et donc la taille obtenue, et (ii) lors du stockage, influençant la stabilité colloïdale. Des températures plus basses ralentissent les phénomènes d'agrégation et de sédimentation, prolongeant la durée de vie des suspensions, mais ne permettent pas d'éviter totalement leur déstabilisation.

Ces résultats soulignent ainsi les limites des systèmes constitués uniquement de curcumine précipitée et confortent la nécessité d'introduire des stratégies de stabilisation (biopolymères ou surfactants naturels) pour envisager des applications pratiques. Toutefois, il reste indispensable de mieux identifier les mécanismes responsables de cette déstabilisation, qu'il s'agisse d'agrégation, de mûrissement d'Ostwald ou de transitions cristallines, afin de proposer des approches adaptées. Cette problématique sera approfondie dans la partie suivante.

6) Conclusion

L'ensemble de ces travaux préliminaires a permis de confirmer la possibilité de former des particules colloïdales de curcumine en l'absence de stabilisant, tout en mettant en évidence leurs fortes limites de stabilité. L'exploration de l'influence de la concentration, de la force ionique et de l'ajout de la gomme d'acacia a montré que les suspensions obtenues restaient extrêmement sensibles aux conditions du milieu, en particulier à la présence d'électrolytes, ne pouvaient se maintenir stables que de manière transitoire.

Le recours à une approche plus classique de nanoprécipitation par ajout direct d'une solution de curcumine dans l'acétone au non-solvant aqueux a permis d'améliorer le contrôle de la formation des particules et de mieux isoler l'effet de certains paramètres tels que la température. Les résultats obtenus ont confirmé la faisabilité de la méthode et l'importance des conditions opératoires sur la taille et l'évolution des nanoparticules.

Ces observations soulignent à la fois le potentiel de la nanoprécipitation comme stratégie de formulation de la curcumine et la nécessité d'un travail plus approfondi pour comprendre les mécanismes de déstabilisation et les conditions permettant d'obtenir des systèmes robustes.

II. Publication I : Exploration de la stabilité colloïdale des nanoparticules de curcumine formées par nanoprécipitation

1. Introduction

Malgré son potentiel, l'utilisation de la curcumine dans les domaines cosmétique et pharmaceutique est freinée par sa faible solubilité en milieu aqueux. Une approche largement décrite dans la littérature consiste à formuler la curcumine sous forme de nanoparticules afin d'augmenter sa solubilité apparente. La nanoprécipitation par déplacement de solvant apparaît comme une méthode simple et efficace pour atteindre cet objectif.

Cependant, comme de nombreux systèmes colloïdaux métastables, les nanoparticules de curcumine obtenues présentent une stabilité cinétique limitée en milieu aqueux. Cette instabilité peut se manifester par une évolution de la taille des particules au cours du temps, pouvant conduire à leur sédimentation. La déstabilisation colloïdale peut résulter de différents mécanismes physico-chimiques, en fonction de la nature du nano-objet et de l'état de la phase dispersée. Pour des systèmes constitués de particules solides, des phénomènes d'agrégation irréversible et/ou de floculation réversible peuvent être observés, tandis que pour des systèmes liquides, la coalescence (fusion) est généralement considérée comme le mécanisme dominant. Une autre voie de déstabilisation, également décrite pour certains systèmes, est le mûrissement d'Ostwald, correspondant à une croissance des particules par dissolution–recristallisation au profit des plus grandes. Malgré l'existence de ces différents mécanismes, peu d'articles se sont focalisés sur l'étude et la modélisation de la déstabilisation colloïdale des nanoparticules de curcumine issues de nanoprécipitation. La compréhension des mécanismes mis en jeu constitue pourtant un enjeu majeur pour concevoir des stratégies de formulation permettant de ralentir, voire d'empêcher, l'augmentation de la taille des objets et d'améliorer la stabilité des dispersions.

Une des premières questions à considérer pour identifier le mécanisme de déstabilisation concerne la nature des nano-objets formés par nanoprécipitation de la curcumine. Sont-ils solides ou liquides ? Dans le cas de particules solides, les phénomènes observés relèvent-ils d'une agrégation et/ou d'une floculation ? Par ailleurs, un mûrissement d'Ostwald peut-il se produire dans un tel système ? La curcumine étant également connue pour former des cristaux, la question de l'état solide des nanoparticules, amorphe ou cristallin, se pose également. Une éventuelle évolution de cet état pourrait constituer un facteur supplémentaire de déstabilisation du système.

L'article intitulé « Exploration de la stabilité colloïdale des nanoparticules de curcumine formées par nanoprécipitation » a pour objectif de déterminer et de modéliser les mécanismes de déstabilisation des nanoparticules de curcumine en mettant en œuvre différentes techniques de caractérisation, notamment la diffusion dynamique de la lumière, la résonance magnétique nucléaire et la diffraction des rayons X.

2. Article: Exploring the colloidal stability of curcumin nanoparticles formed by nanoprecipitation

Nicolas Didat[1], Jordane Jasniewski[1], Pierrick Durand[2], Sabine Bouguet-Bonnet[2], Younes Bouizi[2], Florentin Michaux[1,*]

Université de Lorraine, LIBio, F-54000 Nancy, France

Université de Lorraine, CNRS, CRM2, F-54000 Nancy, France

*Corresponding author: florentin.michaux@univ-lorraine.fr

Abstract

Pure curcumin nanoparticles were prepared by antisolvent precipitation using acetone as the solvent and water as the antisolvent, offering a simple and food-compatible strategy to enhance curcumin dispersibility in aqueous environments. The colloidal stability of the aqueous dispersions was assessed by static multiple light scattering. Progressive particle size growth led to sedimentation. This study then focused on the stability of nanoprecipitated curcumin prior to sedimentation, in order to unambiguously determine the mechanisms responsible for destabilization. Particle size evolution over time was monitored by dynamic light scattering. The physical state of curcumin was determined by ^{1}H NMR and XRD analyses, confirming that neither coalescence nor crystallization occurred. Ostwald ripening was successfully confirmed by modeling the particle growth kinetics using the Lifshitz-Slyozov-Wagner (LSW) theory. Nevertheless, it is known that the LSW model remains superficial. That is why an original approach is used in this study to validate the destabilization mechanism. This involves varying the composition of the solvent in order to modify the solubility of curcumin in the continuous phase, a key parameter in the context of Ostwald ripening. Thus, varying the acetone content demonstrated the role of curcumin solubility in governing dispersion stability, confirming that Ostwald ripening occurred, as faster particle growth was observed at higher acetone levels. Moreover, curcumin solubility in the continuous phase derived from the LSW model was consistent with measurements performed by HPLC. These findings demonstrated that amorphous curcumin nanoparticles undergo Ostwald ripening in stabilizer-free aqueous systems, with ripening rates controlled by solvent-induced solubility changes.

Keywords: Curcumin nanoparticles, colloidal stability, Ostwald ripening, antisolvent precipitation, solubility, particle growth

1. Introduction

In food systems, many bioactives such as phenolic compounds, vitamins, and essential oils contribute to health benefits, but their practical use is often limited by poor water solubility and instability under processing and storage conditions (Wang et al., 2021). Similar issues are also observed in the pharmaceutical field, where active compounds often face solubility and stability challenges (Amidon et al., 1995). These limitations not only decrease bioavailability but also limit their direct incorporation into food or nutraceutical formulations. To overcome these issues, particle size reduction down to the nano- or microscale has emerged as an effective strategy, as it increases the surface area thereby enhancing the dissolution rate of poorly soluble compounds and improving their functional performance (Hashemi et al., 2025; Peng et al., 2018; Pugazhendhi et al., 2025). Among bioactive food compounds, curcumin, a hydrophobic polyphenol extracted from Curcuma longa, stands out due to its wide range of biological activities, including anti-inflammatory, antioxidant, and anticancer effects (Gunes et al., 2016; Kant et al., 2014; Zhong et al., 2024). Despite these promising attributes, the poor water solubility of curcumin and its rapid degradation under certain environmental conditions severely limit its effectiveness in both medicinal and food applications (Wang et al., 2021; Peng et al., 2018; Urošević et al., 2022; Lan et al., 2023). Consequently, numerous studies have focused on developing nano-formulations of curcumin, leading to a wide variety of nano-systems with enhanced performance. However, most of these nanoformulations rely on encapsulation techniques involving carriers such as polymers, lipids or proteins, which can complicate formulation, increase cost, and introduce stability issues of their own (Azad et al., 2024; Can Karaca et al., 2025). In contrast, studies focusing on nanoparticles made only of curcumin (without encapsulating materials) are much less common (Yadav and Kumar, 2014; Hettiarachchi et al., 2021; Wu et al., 2023). In general, these strategies can be divided into two main approaches: top-down and bottom-up. Top-down methods rely on mechanically breaking down larger particles but are often limited by high energy requirements, risk of contamination, poor size uniformity and potential degradation of the molecule (Pugazhendhi et al., 2025; Verma et al., 2022). In contrast, bottom-up methods build nanoparticles through processes such as self-assembly, crystallization or precipitation. Among these, nanoprecipitation has gained considerable attention due to its simplicity, cost-effectiveness and scalability (Liu et al., 2020; Silva et al., 2023). Originally introduced by Fessi et al. (1989), this method relies on the rapid mixing of an organic phase containing the active compound with a non-solvent (commonly water), leading to spontaneous nucleation followed by particle growth (Fessi et al., 1989).

Nanoprecipitation has been successfully applied to a variety of food grade bioactive compounds, including lycopene (Anarjan and Jouyban, 2017), quercetin (Jiang et al., 2022), resveratrol (Xing et al., 2022) and curcumin (Yadav and Kumar, 2014) yielding nanoparticles with controlled size, morphology, and improved dispersion stability. Further illustrating the versatility of nanoprecipitation, Thorat and Dalvi showed that applying ultrasound with stabilizer promoted the formation of orthorhombic crystalline forms of curcumin, whereas raw curcumin or curcumin precipitated without additives crystallized in the monoclinic form. This polymorphic transition is critical as crystalline structure strongly influence solubility, dissolution rate, and overall bioavailability (Thorat and Dalvi, 2015). Specifically, orthorhombic forms, although less stable at high temperatures, exhibited greater stability in dispersion over time, which can influence the long-term solubility and efficacy of curcumin formulations. Moreover, both ultrasound intensity and the type of additives were shown to affect the crystalline structure of curcumin, shifting from monoclinic to orthorhombic forms depending on precipitations conditions. Notably, amorphous curcumin nanoparticles exhibit improved apparent solubility and faster dissolution compared to crystalline counterparts, although they are generally less stable over time (Thorat and Dalvi, 2015). However, this disordered structure, while beneficial for bioavailability, often results in reduced physical stability, posing a challenge for long-term storage and practical application (Thorat and Dalvi, 2015). A key destabilization mechanism is Ostwald ripening, where smaller particles dissolve and redeposit onto larger ones, leading to particle growth and compromising the benefits of nano-sizing (Panagiotou et al., 2009; Thorat and Dalvi, 2015; Zhang et al., 2022). Notably, a recent work showed that amorphous nanoparticles undergo rapid ripening within minutes, whereas crystalline particles remain stable for weeks due to a kinetic barrier, which highlights the critical role of particle structure in determining long-term stability (Behrens et al., 2025). Thus, precise control of nucleation and growth, along with a clear understanding of destabilization mechanisms, is essential for developing robust nanoformulations. In the nanoprecipitation process, rapid mixing of organic and aqueous phases induces solute supersaturation, followed by nucleation and subsequent particle growth, mainly via molecular diffusion of solute towards existing nuclei and, in most cases, particle aggregation. Among the factors influencing destabilization, solubility of the dispersed phase in the continuous medium is critical. Several studies have investigated Ostwald ripening in nanoparticles systems. For instance, Liu et al. demonstrated in β-carotene nanoparticles that smaller particles dissolve and redistribute mass to larger ones, with good agreement between experimental data and LSW theory (Liu et al., 2007). Similarly, Goubault et al. investigated Ostwald ripening in organic

nanoparticle systems and showed that the irreversible adsorption of alkyl-coated nanoparticles at the liquid-liquid interface limits droplet coalescence, thereby slowing the ripening process (Goubault et al., 2021). These findings underscore the potential of nanoparticle-mediated stabilization mechanisms, reinforcing the importance of understanding and controlling these phenomena to improve nanoformulation stability. In a related study, Yadav and Kumar employed antisolvent precipitation for curcumin nanonization, a simple and cost-effective technique to optimize its physicochemical properties. Their work yielded curcumin nanoparticles (70-220 nm) with narrow size distribution and spherical morphology, and the size reduction markedly increased the in vitro release rate, thereby enhancing solubility and potential bioavailability compared to conventional curcumin powder (Yadav and Kumar, 2014). Key factors influencing particle size included the concentration of curcumin in solution and the proportion of antisolvent, with higher supersaturation levels favoring smaller particle formation. Their study also evaluated the stability of freeze-dried curcumin nanoparticles, showing that they retained their physical properties and release profiles over six months, particularly under controlled storage temperatures (2 to 8 °C and ambient conditions). Overall, these findings provide valuable insights into curcumin nanoformulation, underscoring their potential to enhance solubility and stability and supporting their broader applicability in functional formulations (Chen et al., 2023; Yuan et al., 2021). Formulation and characterization of curcumin nanoparticles have been widely studied, but their long-term stability remains insufficiently explored. Destabilization mechanisms such as aggregation, crystallization, and Ostwald ripening are not fully clarified. Concerning the stability of nanoprecipitated curcumin particles, to the best of our knowledge, no articles focused on a deep study of the mechanisms involved and the majority of the articles present the addition of other components (polysaccharide, surfactant, polymers) to enhance the nanoparticles stability without really understanding the mechanisms at work (Chow et al., 2015; Thorat and Dalvi, 2012; Yadav and Kumar, 2014). No articles report specific study of the destabilization mechanisms of nanoprecipitated curcumin particles.

In addition to modelling particle growth over time, particularly using the LSW model, to our knowledge, no study has examined the evolution of curcumin nanoparticle stability when the composition of the continuous phase is modified. Indeed, a critical factor influencing these processes is the solubility of the dispersed phase in the continuous medium, as variations in solubility can either enhance or suppress Ostwald ripening. The variation of this parameter, which play a major role in the Ostwald ripening mechanism, allow this study to validate, in

addition to the modelling of experimental data, that the destabilization of curcumin nanoparticles does indeed follow an Ostwald ripening mechanism. To explore this aspect, acetone content was systematically varied prior to nanoparticle formation. This study aims to identify and model the main destabilization mechanism of curcumin nanoparticles produced by nanoprecipitation, by systematically investigating common destabilization pathways, namely aggregation, coalescence, crystallization and Ostwald ripening. To achieve this, complementary and widely accessible techniques such as ^{1}H NMR, XRD, DLS, HPLC and SEM were employed to probe particle size, solubility, morphology, and structural organization. The proposed methodology provides a framework that could be extended to other colloidal systems to better understand and control long-term stability without relying on stabilizing agents or encapsulation.

2. Materials & methods

2.1. Materials

Curcumin ≥ 65% w/w (Cur) was purchased from Sigma Aldrich (France). Acetone was purchased from Carlo Erba (France). It was selected as solvent due to its strong solubilization capacity for curcumin, full miscibility with water, and ease of removal after processing. In addition, its low viscosity (0.3 mPa.s at 20 °C) compared to other common solvents such as ethanol (1.2 mPa.s at 20 °C) or DMSO (2.0 mPa.s at 20 °C) favors rapid diffusion during nanoprecipitation which improves particle size homogeneity (Bovone et al., 2022). This choice is also supported by Yadav and Kumar (2014) who tested several solvents and found that acetone produced the smallest and most uniform curcumin nanoparticles.

2.2. Formation of curcumin nanoparticles using the antisolvent nanoprecipitation technique

Due to the hydrophobic nature of curcumin, it is initially dissolved in acetone to ensure complete solubilization before nanoprecipitation. Using the antisolvent nanoprecipitation technique, 500 µL of a 10 mg.mL^{-1} curcumin solution in acetone was added all at once under stirring (250 rpm) over 10 s using a micropipette to 25 mL of ultrapure water leading to final acetone concentrations of 2%, 4%, or 6% v/v, following the protocol adapted by Yadav and Kumar (Yadav and Kumar, 2014).

To investigate the effect of solvent composition, nanoparticles were prepared in water/acetone mixtures adjusted to final acetone concentration of 2%, 4% or 6% (v/v). For the 0% acetone condition, nanoparticles were initially formed in a medium with a final acetone concentration of 2% (v/v). The dispersion was then subjected to mild centrifugation at 4 300 g for 10 min at

room temperature, to concentrate them without inducing sedimentation. The supernatant was removed and replaced with ultrapure water, resulting in a predominantly aqueous medium.

2.3. Characterization of curcumin nanoparticles

2.3.1. Antioxidant activity

The antioxidant activity of curcumin nanoparticles and curcumin powder was assessed using the ABTS radical scavenging assay, adapted from Vuillemin et al. (Vuillemin et al., 2020). A 7 mM ABTS solution and a 2.45 mM potassium persulfate solution were prepared in ultrapure water, mixed at 1:1 volume ratio and left to react overnight under stirring (500 rpm) in the dark at room temperature. Samples of curcumin powder and curcumin nanoparticles were dispersed in ultrapure water at different concentrations. A control without sample was also prepared. For each assay, 10 µL of sample dispersion was mixed with 1 mL of ABTS•+ solution. The mixture was left to react for 15 min at room temperature in the dark and absorbance was measured at 734 nm using 1 cm path length plastic cuvettes, after blank correction with ultrapure water. The radical scavenging activity (%) was calculated according to :

$$\text{ABTS}^{\bullet+}\text{scavening activity (\%)} = 1 - \left(\frac{\text{Abs}_{\text{sample}}}{\text{Abs}_{\text{control}}}\right) \times 100 \quad (1)$$

The results were expressed as IC_{50} values, defined as the sample concentration required to scavenge 50% of $ABTS^{\bullet+}$ radicals. All measurements were performed in triplicate.

2.3.2. Stability measurement

The stability of particle dispersions was assessed using a Turbiscan Lab Expert (Formulaction, France). Immediately after nanoprecipitation (or after centrifugation and redispersion for the 0% condition), 20 mL of sample was transferred into a glass vial designed for Turbiscan analysis and placed in the instrument. Measurements were performed at 25 °C over 24 h using near-infrared pulsed light (λ=800nm).

Both transmission (T, light passing through the sample) and backscattering (BS, light scattered backward by the sample) were recorded as a function of sample height. Profiles were collected every 10 min during the first hour and then every hour up to 24 h. Overall dispersion stability was quantified using the Turbiscan Stability Index (TSI), which integrated T and BS variations along the sample height. Lower values indicated more stable dispersions, while higher values reflected destabilization phenomena such as aggregation, sedimentation, or creaming. TSI values were calculated at each time point and plotted as function of time to monitor stability

evolution. All measurements were performed in triplicate to ensure reproducibility, allowing quantitative comparison of formulations prepared under different acetone concentrations.

2.3.3. *Size and polydispersity index measurements*

The size evolution of curcumin nanoparticles was monitored over time using Dynamic Light Scattering (DLS). For each measurement, 1 mL of dispersion was transferred into a glass cuvette. Analyses were performed with a Zetasizer Nano-ZS instrument (Malvern Panalytical, UK) equipped with a He/Ne ion laser (λ = 633 nm), and data were collected at 173° on a backscattering detector. The average hydrodynamic diameter (Z-average) and polydispersity index (PdI) were calculated from the autocorrelation function of scattered light intensity, assuming spherical particles, at 25 °C. All measurements were carried out in duplicate.

2.3.4. *Modeling of particle size evolution*

The growth of curcumin nanoparticles was modelled according to LSW theory which describes Ostwald ripening (Lifshitz and Slyozov, 1961; Wagner, 1961). The mean particle radius r(t) evolves with time as:

$$r(t)^3 - \mathrm{r}(0)^3 = \mathrm{k} \times \mathrm{t} \tag{2}$$

where r(t) is the mean particle size at time t, r(0) is the initial mean particle size (t=0), and k was a constant related to the physical parameters of the system, including interfacial tension, solubility, and the diffusion coefficient of the molecule in the continuous phase.

In this model, the ripening rate constant k was determined, reflecting key physical parameters governing Ostwald ripening. It was expressed as:

$$\mathrm{k} = \frac{8\psi \mathrm{v}^2 \mathrm{D} \mathrm{c}^{\infty}}{9\mathrm{RT}} \tag{3}$$

where ψ was the interfacial energy ($J.m^{-2}$), v the molar volume of curcumin ($m^3.mol^{-1}$), D the diffusion coefficient of the curcumin in water ($m^2.s^{-1}$), C^{∞} the equilibrium solubility ($mol.m^{-3}$), R the gas constant ($J.mol^{-1}.K^{-1}$), and T was the absolute temperature (K).

In this study, C^{∞} was measured in the presence of excess curcumin solid. Since no direct experimental value of D was available, an average diffusion coefficient (D = 21.5 $\mu m^2.s^{-1}$) was estimated from reported values of catechin and epicatechin in water at 25 °C (Srinivas et al., 2011). The molar volume of curcumin (v = 287.9 $cm3.mol^{-1}$) was calculated from its molecular structure and density (McClements, 2018).

The interfacial energy was assumed to be 0.001 $J.m^{-2}$, consistent with previous molecular dynamics simulations of curcumin in aqueous systems (Hazra et al., 2014).

By fitting the experimental data of $r(t)^3 - r(0)^3$ versus time, the constant k was obtained. Using equation (3) with known or estimated values of ψ, v, D, R, and T, the equilibrium solubility c∞ was calculated as:

$$C^{\infty} = \frac{9RTk}{8\psi v^2 D} \quad (4)$$

2.3.5. Determination of the solubility and chemical stability of curcumin

Curcumin concentration in the aqueous phase was quantified by reverse-phase high-performance liquid chromatography (HPLC) using a Shimadzu system (Kyoto, Japan) with a GRACE Appolo C18 column (150 x 4,5 mm, 5µm). An isocratic elution was performed with acetonitrile/water (50:50, v/v) at 1 $mL.min^{-1}$ and 25 °C. Curcumin was detected at 425 nm with a retention time of ~ 12 min.

For solubility measurements, native curcumin powder was added in excess to ultrapure water or water/acetone mixtures (2,4, or 6% v/v). After shaking at room temperature, samples were centrifuged (4300 g, 10 min) and the supernatant was analyzed by HPLC. The procedure was conducted in triplicate. In addition, dispersions obtained by nanoprecipitation were analyzed and compared with acetone solubilized curcumin to access potential change in chemical stability (UV-vis absorption spectra).

2.3.6. Morphological Analysis by Scanning Electron Microscopy (SEM)

The obtained curcumin nanoparticles were analysed by scanning electron microscopy (SEM) to study their morphology. Samples were collected from the 2% acetone medium at different times to observe the evolution of particle morphology over time. A drop of the particle dispersion was deposited onto aluminium stubs and dried at room temperature for 48 h. After deposition, the samples were coated with a thin layer of carbon to improve sample conductivity. Images were acquired using a Hitachi S-4800 SEM at an acceleration voltage of 1.0 kV. Observations were performed at various magnifications to provide an overview of the particles as well as detailed insights into their size and morphological distribution. Sizes were been obtained from numerous particles using ImageJ software.

2.3.7. Nuclear Magnetic Resonance (NMR) Analysis

Curcumin samples were analysed by proton nuclear magnetic resonance (^{1}H NMR) spectroscopy at 300 K using a Bruker Avance III HD 400 MHz spectrometer (Bruker BioSpin GmbH, Rheinstetten, Germany) equipped with a 5 mm BBFO probe with Z-gradient coils. Standard 5 mm NMR tubes were used. Two types of samples were prepared a curcumin solution at the final analysis concentration and a curcumin nanoparticle obtained by nanoprecipitation (acetone solution of curcumin added to ultrapure water), followed by resolubilization in acetone-d6 at a 1:2 dilution ratio. This resolubilization allowed the curcumin to fully dissolve and ensured that the final concentration matched that of the curcumin solution sample. NMR experiments were carried out using standard 1D proton (zg30) and water suppression (noesygppr1d) pulse sequences. The number of scans was 32, with a relaxation delay (d1) of 2 seconds, and a spectral width (sw) of 20 ppm. Data were processed using TopSpin 4.5.0 software (Bruker BioSpin GmbH, Germany).

2.3.8. *Crystallization determination by XRD*

X-ray diffraction measurements were performed using a D8 Discover diffractometer (Bruker, Germany). Following nanoprecipitation (as described above), the curcumin nanoparticles were concentrated by centrifugation at 4300 g for 10 min using a benchtop centrifuge. Individual samples were withdrawn at defined time points each measurement corresponded to one distinct sampling, which was immediately deposited for XRD analysis. The samples were measured on a zero-background holder (silicon wafer). Diffraction patterns were acquired with a scanning time of approximately 5 min per measurement, with samples collected every 10 min over a period of 1-2 h to monitor phase evolution (to determine whether the particles were amorphous or crystalline). The diffraction data were recorded over an angular range of 8° to 24° (2θ), which was consistent with the main diffraction peaks reported for crystalline curcumin in the literature (Yadav and Kumar, 2014; Thorat and Dalvi, 2015), and processed by applying baseline correction and background subtraction using Diffrac Eva V2.1 software.

2.4. Statistical Analysis

Statistical analyses were performed in R (version 4.2.2) using one-way ANOVA to compare the evolution of particle size under different solvent concentrations. A Tukey's post-hoc test was applied to identify differences between groups. The effect of time on the polydispersity index (PdI) was assessed using repeated-measures ANOVA to evaluate whether a trend was observed. Finally, the solubility of curcumin under different experimental conditions was

compared using a Student's t-test, to evaluate differences between two conditions. All statistical analyses were performed with a significance threshold of $p < 0.05$.

3. Results & Discussion

3.1. Antioxidant activity of curcumin nanoparticles

Curcumin is well known for its strong antioxidant activity due to its polyphenolic structure. In the present study, the antioxidant activity of curcumin nanoparticles was compared to that of native curcumin powder using the ABTS•+ radical scavenging assay. The IC_{50} value of curcumin powder was found to be 2964 ± 43 $\mu g.mL^{-1}$, consistent with values previously reported in the literature. In contrast, curcumin nanoparticles exhibited an IC50 of 3 ± 0.3 $\mu g.mL^{-1}$ indicating a difference in radical scavenging capacity between the two forms. This trend is consistent with the findings of Quirós-Fallas et al. (2022), who reported that encapsulation of curcumin into hybrid lipid-polymeric nanoparticles decreased the IC50 from 2444.8 $\mu g.mL^{-1}$ (free curcumin in water) to 9.55 $\mu g.mL^{-1}$ (Quirós-Fallas et al., 2022). Notably, the amorphous curcumin nanoparticles, prepared by a simple antisolvent precipitation without stabilizers, achieved an even lower IC_{50}, suggesting improved dispersibility and surface reactivity compared to more complex carrier. This variation can be attributed to differences in solubility and dispersibility, as nanoparticles formation improves the apparent surface area available for radical interaction. Although only assessed in vitro, the lower IC_{50} observed for curcumin nanoparticles highlights their potential for improved functional performance compared to native curcumin powder, supporting their relevance as carriers for poorly soluble bioactives. As antioxidant activity depends not only on the intrinsic properties of curcumin but also on the stability of the colloidal system, it was essential to investigate the mechanisms governing nanoparticles evolution over time. Indeed, the antioxidant power of curcumin is enhanced at the nanoscale, so it seems important to maintain a stable dispersion whose size does not change over time in order to preserve maximum antioxidant capacity.

3.2. Stability of curcumin nanoparticles over time

The colloidal stability of the nanoparticles was investigated using static multiple light scattering (SMLS) analysis to monitor the stability of curcumin nanoparticles over time. Transmission and backscattering profiles were recorded over 24 h (Fig. 1).

The transmission profile revealed a rapid and sustained decrease within the first 2 hours, followed by a plateau at near-zero transmission values that persisted for the remainder of the experiment (Fig 1.A) This indicated fast particle growth and persistent turbidity, without any

visible clarification of the upper part of the sample. The absence of late-stage transmission increases typically associated with sedimentation suggested that no significant particle settling occurred during this time frame.

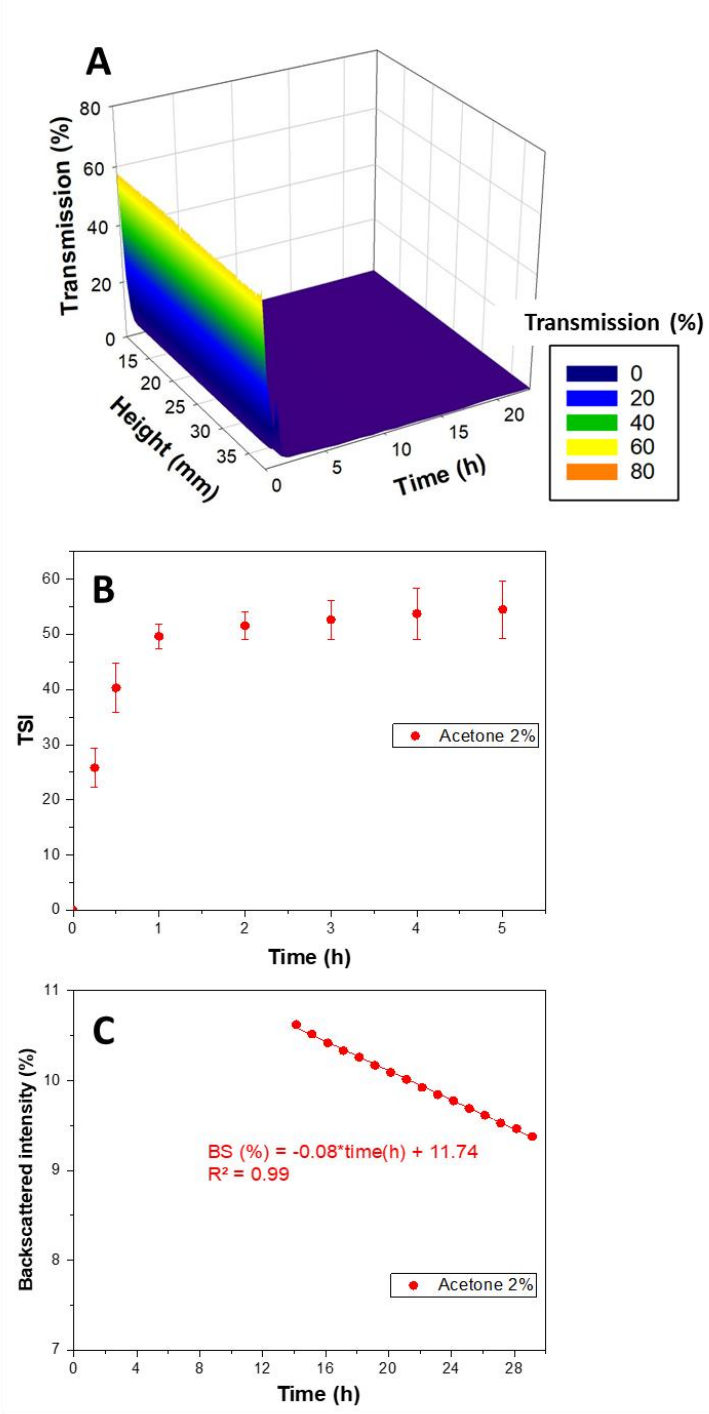

Figure 1: Evolution of light transmission (A), TSI values (B) and backscattering (C) of curcumin nanoparticle dispersions (2% of acetone in the aqueous phase (v/v)).

To complement the transmission analysis, the turbiscan stability index (TSI) was calculated over the entire height of the tube, since the signals remained homogeneous along the sample height, and analyzed over time (Fig. 1.B). After 30 min, the TSI values exceeded 35 indicating significantly destabilization over time. However, TSI variations suggested that TSI alone was insufficient to distinguish destabilization effects. While the TSI provided a global indicator of system instability, it did not allow for a detailed assessment of how scattering properties evolve over time. Since backscattering remained homogeneous across the entire tube height, its evolution was analyzed over time to better understand the destabilization process.

To better characterize the destabilization process observed, backscattering evolution was analyzed in regions where the transmission dropped below 0.2% (Fig 1.C). In the highly turbid zone, intense and stable scattering enabled the acquisition of well-defined backscattering profiles over time. Variations in backscattering intensity were spatially distributed across a large portion of the tube, indicating a gradual and homogeneous evolution of the system. The linearity of the signal change over time allowed extraction of the backscattering slope (BS%/h), which served as a proxy for the rate of structural rearrangement within the nanoparticles suspension. This parameter has previously been correlated with colloidal instability and particle reorganization in nanosystems lacking sufficient steric or electrostatic stabilization. The use of BS slope thus complemented TSI data by providing a localized and kinetic insight into destabilization dynamics. The increase in turbidity overtime suggests a growth in particle size, eventually leading to sedimentation.

To confirm that destabilization observed by SMLS was primarily related to particle growth rather than coalescence, aggregation, crystallization or Ostwald ripening, dynamic light scattering (DLS) measurements were performed during the first 4 hours after nanoprecipitation. This period corresponded to the phase with the most significant transmission changes identified by SMLS analysis (Fig. 1). The intensity-based particle size distribution (Fig 2.A) revealed a gradual shift of the main peak toward larger diameter, while maintaining a single distribution mode, suggesting continuous and homogeneous particle growth.

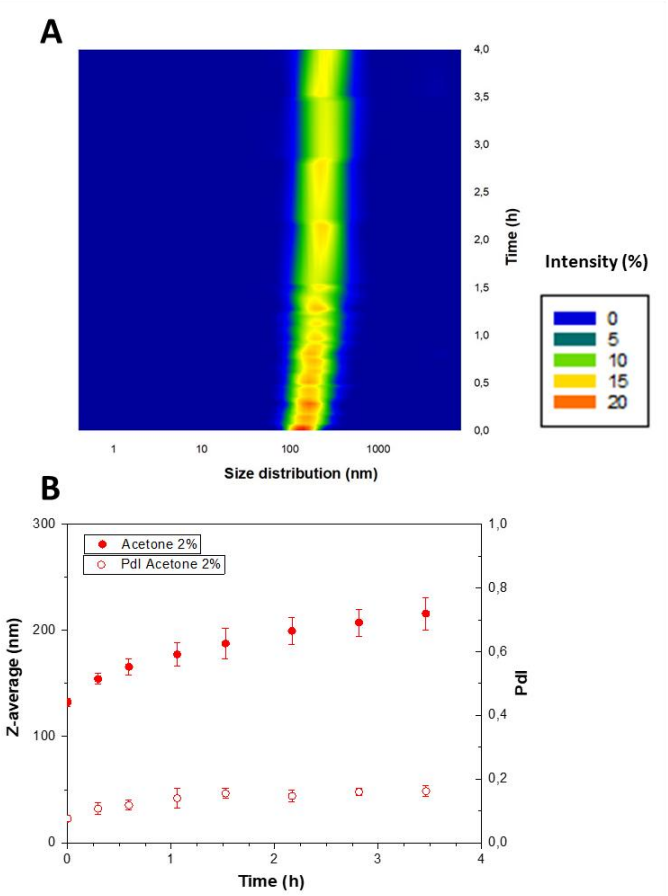

Figure 2: Evolution of size distribution over time (A) and particle size and PDI trends (B) of curcumin nanoparticle dispersions (2% of acetone in the aqueous phase (v/v)).

Z-average values (Fig. 2.B) increased from 130 nm (± 4) to 223 (± 13) over the 4-hours period, confirming size evolution over time. Despite this growth, the polydispersity index remained below 0.2, indicating the absence of broad size dispersion typically associated with aggregation. To further rule out aggregation, ζ-potential measurements were carried out immediately after nanoprecipitation and again at the end of the 4-hour observation period. In both cases, the ζ-potential remained below -30 mV, a threshold commonly considered sufficient to ensure electrostatic stabilization and prevent particle aggregation due to strong repulsive forces (Öztürk et al., 2024). Taken together, these observations supported the hypothesis that the observed destabilization was predominantly driven by molecular reorganization processes rather than aggregation.

These results were in line with commonly reported stability criteria for colloidal systems. In DLS analyses a PdI below 0.2 typically reflects a monodisperse population and indicates the absence of aggregation, which is usually accompanied by a marked broading of the size

distribution (Danaei et al., 2018). Several studies have shown that an increase in particle size associated with a stable PdI often arose from slow structural rearrangement rather than true aggregation phenomena (Mora-Huertas et al., 2010; Peltonen and Hirvonen, 2010).

Likewise, ζ-potential values with an absolute magnitude greater than 30 mV are generally considered sufficient to provide electrostatic repulsion between particles, preventing aggregation even over extended time periods (Honary and Zahir, 2013; Bhattacharjee, 2016). In contrast, systems with |ζ| values below this threshold are more prone to flocculation due to insufficient repulsive forces. The persistence of ζ-potentials above 30 mV throughout the experiment therefore strongly supported the absence of significant aggregation in the present system.

While aggregation was excluded as primary destabilization mechanism based on ζ-potential and size distribution data, and sedimentation appeared limited during the initial hours, other processes such as crystallization, Ostwald ripening or coalescence could still contribute to observed particle growth. Clarifying these possibilities requires further investigation into the physical and structural characteristics of nanoparticles immediately after formation.

3.3. Physical and structural characterization of nanoparticles

3.3.1. Determination of the physical state using NMR

The modulation of particle size over time combined with the exclusion of aggregation based on ζ-potential and DLS measurements suggested that another destabilization mechanism was involved. However, the possibility of coalescence could not be ruled without clarifying the physical state of the nanoparticles. Solid particles are typically not prone to coalescence, whereas liquid-like structures can merge over time. To investigate this point, NMR spectroscopy was used to determine the molecular mobility and physical state of curcumin within the colloidal system.

This technique was particularly suitable for distinguishing between solid and dissolved states, since NMR signal intensity and resolution are highly dependent on the molecular mobility. The greater the molecular mobility, the sharper and more intense the peaks. In contrast, molecules in the solid state exhibit limited mobility, leading to broadened or even undetectable signals.

In this study, curcumin nanoparticles synthesized via nanoprecipitation were directly analyzed by ^{1}H NMR without prior dissolution. The resulting spectrum showed no detectable curcumin signals, indicating that curcumin in the nanoparticulate dispersion was not in a dissolved or highly mobile form. Upon addition of acetone-d6, clear and sharp signals corresponding to

curcumin were observed, confirming its solubilization. These results confirmed that curcumin nanoparticles existed in a solid-like state immediately after formation. This observation is consistent with previous studies showing that antisolvent precipitation tends to favor the formation of amorphous or partially crystalline nanoparticles, which in turn influences their dissolution rate and overall stability (Yadav and Kumar, 2014).

The NMR spectra presented in Figure 3 provide direct evidence of the physical state of curcumin nanoparticles. In the control solution, where curcumin was dissolved in acetone-d_6 (0.1 mg/mL, black spectrum), characteristic peaks appeared: aromatic protons between 6.0 and 8.0 ppm. These well-defined peaks confirmed that curcumin was fully dissolved in this solvent. In contrast, the nano-dispersion of curcumin (0.2 mg/mL, red spectrum) showed no detectable NMR signal, indicating restricted molecular mobility, a typical characteristic of solid-state systems (El Hariri El Nokab and Sebakhy, 2021). Upon dilution of the nano-dispersion with acetone-d_6 (0.1 mg/mL, blue spectrum), characteristic curcumin signals reappeared, confirming that curcumin was present and could be solubilized. The absence of detectable NMR signals in the native nanoparticle dispersion supports the hypothesis that curcumin was initially present in a solid state, characterized by restricted molecular mobility, rather than in a freely mobile or dissolved form.

The physical state of nanoparticles played a crucial role in their stability. If curcumin nanoparticles existed in a liquid-like state, increased molecular mobility would facilitate material exchange between particles, accelerating the Ostwald ripening process and leading to a gradual increase in particle size. However, their solid state limited these effects, as studies have shown that solid formulations were more stable than liquid suspensions (Yadav and Kumar, 2014). Additionally, the precipitation method used can influence particle crystallinity. For example, in supercritical processes, nanoparticles with lower crystallinity exhibited faster dissolution rates (Rezaee et al., 2024).

Finally, although identifying the solid-state nature of curcumin nanoparticles was essential, their stability was likely influenced by the specific structural organization of the solid phase whether the nanoparticles were amorphous or crystalline. Structural organization must also be considered, as it directly affected solubility and dissolution kinetics. While confirming the solid-state nature of the nanoparticles excluded coalescence, further structural characterization was necessary to determine whether the particles remained amorphous or underwent crystallization over time.

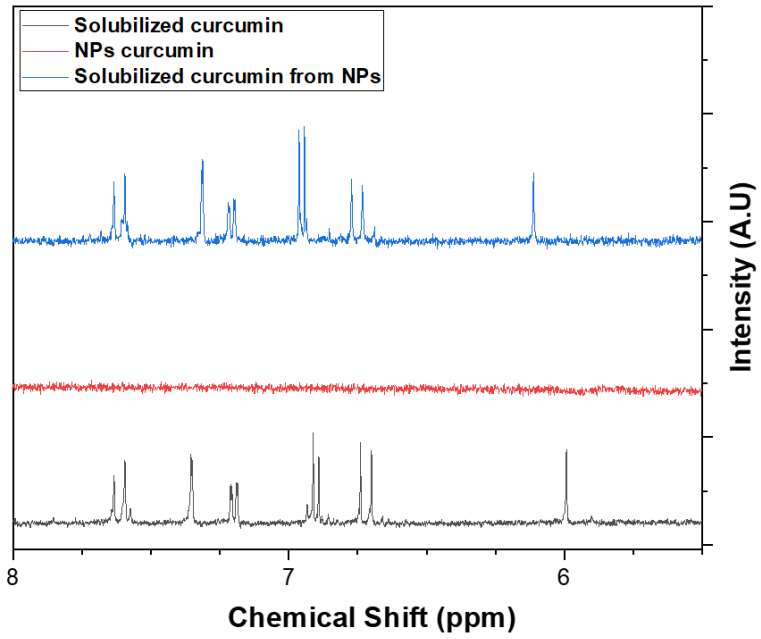

Figure 3: Comparison of ^{1}H NMR spectra to assess molecular mobility: curcumin solubilized in acetone-d6 (black), curcumin nanoparticles (red), and resolubilized nanoparticles in acetone-d6 (blue).

3.3.2. Structural organization analysis by XRD

While confirming the solid-state nature of curcumin nanoparticles is an important step, stability and dissolution behavior also depend on their structural organization whether they remain amorphous or transition to a crystalline state over time. X-ray diffraction (XRD) was therefore used to track the evolution of nanoparticle crystallinity in the first few hours following nanoprecipitation.

The X ray diffractograms, displaying diffraction intensity as a function of 2θ angle and time, revealed that no distinct diffraction peaks were present during the first 2 h after nanoprecipitation. This indicated that the nanoparticles remained in an amorphous state, with no long-range molecular order but retaining short-range molecular organization. The absence of crystalline peaks suggested that the rapid precipitation process led to a disordered molecular arrangement, a phenomenon commonly observed in nanoparticulate systems where fast solvent removal prevented molecular reorganization. This was consistent with findings from Thorat and Dalvi (2014), who demonstrated that curcumin nanoparticles precipitated via the liquid antisolvent technique in the presence of ultrasound and stabilizers could remain in an amorphous state before transitioning to an orthorhombic crystalline form, depending on the additives used.

The fact that the amorphous nature persisted over 2 h suggested that crystallization did not occur spontaneously in the timeframe studied. This result contrasted with previous reports in which amorphous nanoparticles underwent a progressive transition to a crystalline state over time, depending on factors such as temperature, solvent composition, and residual moisture (Thorat and Dalvi, 2014). While the exact conditions for potential crystallization beyond the studied period remained to be explored, these findings provided key insights into the early-stage stability of curcumin nanoparticles and reinforced the idea that their dissolution behavior would be strongly influenced by their amorphous nature. In particular, it has been shown that amorphous formulations significantly enhanced the bioavailability of curcumin, as crystalline structures tend to exhibit poor water solubility (Urošević et al., 2022).

Additionally, alignment was observed with studies demonstrating that amorphization via advanced processing techniques could lead to a dramatic enhancement in the dissolution rate of curcumin, thereby increasing its apparent solubility and potentially improving its bioavailability in pharmaceutical formulations. Garbiec et al., showed that amorphization of curcumin using supercritical fluid technology led to a 300-fold increase in the apparent solubility compared to its crystalline form (Garbiec et al., 2025). This enhancement was attributed to the increased free-energy state of the amorphous form, which promoted dissolution and bioavailability. However, as noted in their study, maintaining the amorphous state was crucial, as spontaneous recrystallization could negate these benefits over time. Strategies such as incorporating stabilizing agents, such as hydrophilic polymers or co-formers like tryptophan, have been proposed to prolong the amorphous stability and prevented unwanted transitions back to the crystalline phase (Garbiec et al., 2025).

In addition to influencing solubility, the amorphous state of the nanoparticles could also impact their susceptibility to Ostwald ripening, as amorphous phases typically exhibited higher molecular mobility and solubility than their crystalline counterparts. The formation of nanoparticle aggregates and superstructures during the precipitation process, as reported by Thorat and Dalvi (2014), suggested that particle growth kinetics could play a critical role in long-term stability. Moreover, the ability of amorphous curcumin systems to remained supersaturated over extended periods, as demonstrated in studies using polymer-stabilized amorphous formulations, further supported the importance of controlling crystallization to maintain solubility and bioactivity (Garbiec et al., 2025). Overall, these results indicated that curcumin nanoparticles remained in an amorphous state during the early hours post-precipitation, ruling out crystallization as a contributor to the observed particle size increase.

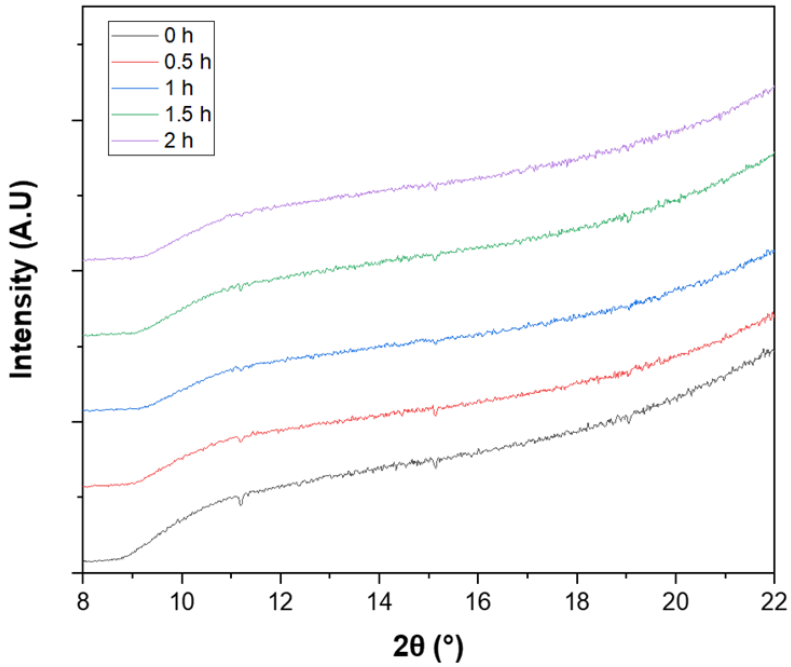

Figure 4: XRD analysis of curcumin dispersions over time: evaluation of crystallinity during the first 2 hours. Spectra correspond to nanoparticles at 0 h (black), 0.5 h (red), 1 h (blue), 1.5 h (green), and 2 h (purple).

3.4. Influence of acetone concentration on colloidal stability

Following the exclusion of aggregation (DLS and ζ), coalescence (^{1}H NMR) or crystallization (XRD), the observed increase in particle size at 2% acetone was attributed to Ostwald ripening. To further explore this hypothesis, the solubility of curcumin in the continuous phase was modulated by varying the acetone concentration (0%, 4% and 6% v/v) as increased solubility is known to promote molecular diffusion and favor ripening process. SMLS and DLS analyses were conducted to evaluate the impact of acetone content on particle growth kinetics and overall colloidal stability.

SMLS analysis was used to see the impact of acetone concentration on destabilization mechanisms and to evaluate whether the solubility of curcumin in the aqueous phase could influence particle growth and support the occurrence of Ostwald ripening. Transmission and backscattering profiles were recorded over 24 h for different acetone concentrations (0%, 4%, and 6% v/v), as shown in Figure 5.A to 5.C in addition to 2% of acetone presented in Figure 1.A. Three successive phenomena can be identified from the transmission profiles. Initially, a decrease in transmission was observed, reflecting an increase in turbidity due to particle growth.

This was followed by a plateau with near-zero transmission, indicative of a highly turbid medium in which particles continued to grow. Finally, a progressive increase in transmission was detected in the upper part of the tube, suggesting clarification of the medium, likely due to the sedimentation of larger particles. The presence and timing of these stages varied according to the acetone concentration. In the absence of acetone (Fig. 5.A), transmission decreased slowly and uniformly across the tube, from about 60% at the beginning of the experiment to approximately 40% after 24 h, which suggested a steady and homogeneous growth of curcumin particles without sedimentation during this period. At higher acetone concentrations, namely 4% and 6% (Figs. 5.B and 5.C), a similar initial fall in transmission was observed, but it was followed, after several hours, by a gradual increase in transmission in the upper region of the tube, suggesting that particle growth was accompanied by sedimentation, resulting in a clarified supernatant. These results highlighted the influence of acetone on the kinetics of particle growth and destabilization. Increasing acetone concentrations likely enhance the solubility of curcumin at the initial time point, favoring faster growth rates and sedimentation processes that became apparent within the 24h window

A more rapid increase in TSI (Fig 5.D) was observed in the different acetone/water mixtures compared to the pure water (0% acetone), confirming faster destabilization with increasing acetone concentration. After 30 min, the TSI values exceeded 35 for 4%, and 6% acetone mixtures, respectively, whereas it remained at only 5 with the pure water, demonstrating significantly better stability in water compared to acetone/water mixtures. However, TSI variations between 2%, 4%, and 6% acetone overlapped, suggesting that TSI alone was insufficient to distinguish destabilization effects at different acetone concentrations. These results were aligned with previous studies where SMLS analysis effectively identified aggregation and phase separation dynamics in colloidal suspensions, emphasizing TSI variability in different solvent conditions (Santonocito et al., 2020).

In figure 5.E, for 0% acetone condition, transmission never fell below 40%, preventing significant backscattering analysis in this case. In contrast, with different acetone concentrations (4%, and 6%), intense scattering was observed, enabling clear backscattering profiles. However, the spatial window over which meaningful backscattering changes occurred became narrower as acetone concentration increased, suggesting a more localized and faster destabilization process. These changes, becoming more spatially confined as acetone increased, indicated that the system reached equilibrium more rapidly. At 6%, signal variations were concentrated near the bottom, consistent with rapid particle growth followed by sedimentation. In the regions where $T < 0.2\%$, the backscattering slope (BS%/h) was extracted and found to

increase with acetone concentration. The highest slope was observed at 6% acetone, followed by 4% and 2%, indicating that higher acetone concentrations accelerate the evolution of the system. This suggested that the backscattering slope, which represented the rate of system evolution, was well correlated with nanoparticle destabilization rates, confirming its relevance as an indicator of particle reorganization.

Similar trends have been observed in nanoprecipitation-based systems, where instability increased when stabilizers were absent or insufficient (Kim et al., 2021). This suggested that the faster evolution observed at higher acetone concentration could be attributed to enhanced curcumin solubility in the continuous phase, which increased the driving force for Ostwald ripening. By modifying the saturation state of the system, acetone accelerated molecular diffusion and promoted faster reorganization of nanoparticles through dissolution and reprecipitation mechanism. The increase in transmission at later time points, particularly at 4% and 6% acetone, indicated a progressive clarification of the upper part of the sample, consistent with particle sedimentation resulting from particle growth induced by Ostwald ripening. This hypothesis was supported by previous studies showing that nanoparticle growth was driven by dissolution-reprecipitation processes, particularly in environments favoring high molecular mobility (Gommes, 2019; Behrens et al., 2025b). The correlation between higher solubility and increased instability suggested that Ostwald ripening could be a dominant destabilization mechanism in the present system. A similar conclusion was reached in a study on stability of a nanosuspension of alkylated-dextran nanoparticles used to stabilize Pickering emulsions where the increase in transmission over time correlated with nanoparticle dissolution and reprecipitation mechanisms (Maingret et al., 2022). These findings underlined how nanoparticle stability was critically influenced by formulation parameters, whether in curcumin systems or in biodegradable Pickering emulsions, and suggested possible mechanisms that could be relevant for the present work.

As observed at 2% acetone, evolution of particle size was further investigated at higher acetone concentrations to assess how solvent composition influenced growth kinetics, potentially consistent with an Ostwald ripening mechanism.

Z-average and the polydispersity index (PDI) were monitored as a function of acetone concentration over the same 4 h period (Fig. 5.F). The evolution of the Z-average over the first 4 hours confirmed that increasing acetone concentration significantly accelerated particle growth. At 0% of acetone, the Z-average increased from 125 nm (± 5) to 134 (± 9) nm within 4 h, whereas at 2% of acetone, it grew from 130 nm (± 4) to 223 nm (± 13) over the same period. In the presence of 4% and 6% of acetone, the particle size increased more rapidly, reaching 250

nm and 350 nm, respectively, after 4 h. These results quantitatively demonstrated that higher acetone concentrations enhanced particle growth dynamics. Previous studies on antisolvent precipitation, particularly those by Thorat and Dalvi (2012), have shown that such phenomena resulted from a rapid increase in supersaturation, leading to homogeneous nucleation followed by controlled particle growth predominantly through diffusion rather than aggregation. These findings aligned with the present observations, where acetone played a key role in modifying the thermodynamic equilibrium of the system, thereby accelerating particle growth dynamics. However, despite this increase in size, the polydispersity of the system remained relatively low across all tested conditions, with PdI values below 0.2. This suggested that during the initial phase (first minutes after mixing) particle growth occurred in a relatively homogeneous manner, without the formation of a highly heterogeneous population with widely dispersed sizes. These results contributed to understanding the nanonization of poorly soluble compounds by highlighting how antisolvent addition, such as water, to a curcumin-acetone solution impacts both particle size and stability. In the specific case of curcumin nanoparticles, the findings were consistent with recent advances in formulation strategies (Gayathri et al., 2023), and provide a useful basis for optimizing stabilization and controlling particle growth in colloidal systems

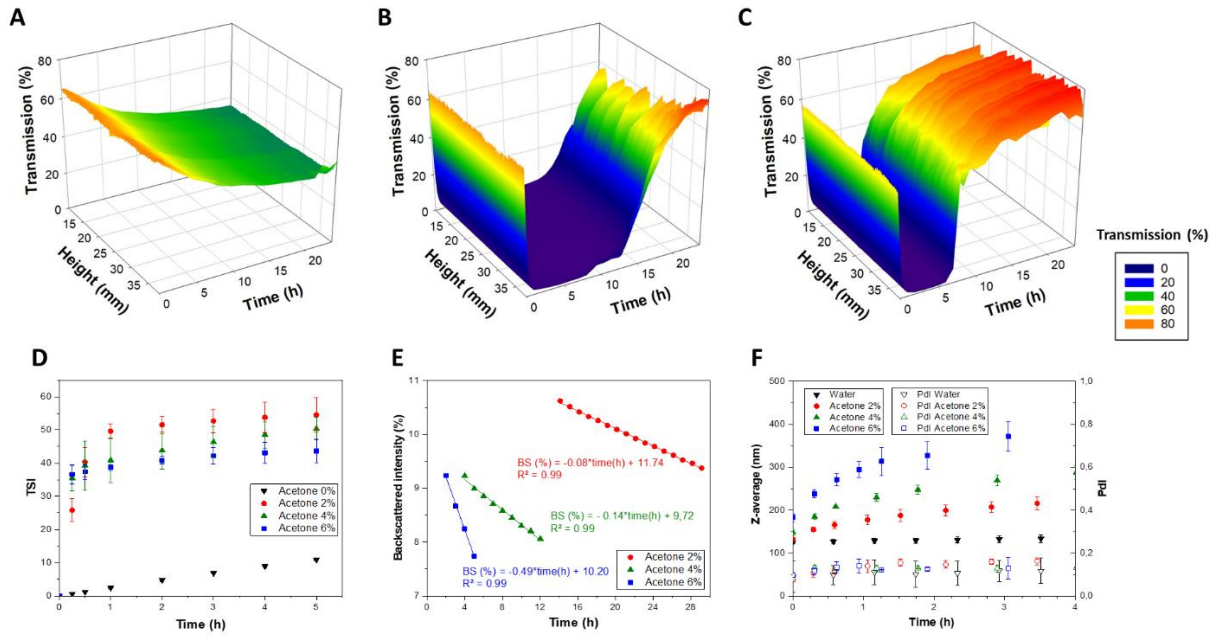

Figure 5: Evolution of light transmission (A: 0%, B: 4%, C: 6% of acetone (v/v)), TSI values (D), backscattering (E), particle size and PDI trends in curcumin nanoparticle dispersions (F)

3.5. Growth mechanisms (LSW analysis)

To determine whether the observed particle growth was consistent with Ostwald ripening, the LSW model was applied. Figure 6 shows the evolution of $R^3 - R_0^3$ over time. In all solvent

conditions, a general linear trend was observed, suggesting that the process could be described by the LSW model.

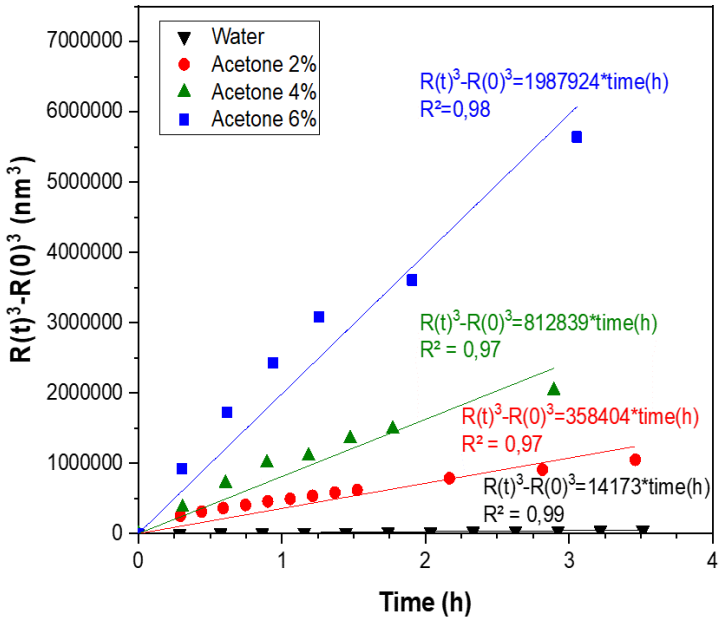

Figure 6: LSW-based modeling of growth kinetics in curcumin nanoparticle dispersions

However, as reported for other nanoparticle systems such as β-carotene dispersions, deviations from ideal linearity were also detected (Liu et al., 2007). These deviations likely arise from solvent interactions, initial particle size distribution and interfacial effects. Despite this, the determination coefficients remained high ($R^2 > 0.90$), and the slope of the regression increased with acetone concentration, confirming that higher solvent content accelerated particle growth. Similar to previous findings (Liu et al., 2007), changes in solubility were the main driving force: while antisolvent addition reduced the ripening rate in β-carotene systems, acetone here increased curcumin solubility, enhancing dissolution reprecipitation and accelerating particle coarsening.

From the slopes, the ripening rate (K) was extracted and used to estimate the equilibrium solubility of curcumin ($C\infty$) according to the LSW equation (3). The values obtained for each condition are reported in table 1. As acetone concentration increased the calculated solubility also rose in agreement with HPLC measurements. This consistency demonstrates that solubility changes directly influenced the kinetics of particle growth and validates the relevance of the LSW approach for describing ripening in curcumin dispersion.

Table 1 : The ripening rate constant (K) and curcumin solubility (C^{∞}) estimated from the LSW model and obtained from HPLC measurements under different acetone concentrations

Final concentration of acetone in water (% v/v)	**K ($m^3.s^{-1}$)**	**C^{∞} by modeling ($mg.L^{-1}$)**	**C^{∞} by HPLC ($mg.L^{-1}$)**
0	3.9×10^{-27} ($\pm 7.3 \times 10^{-29}$)	2.32 (± 0.02)	10.6 (± 3.0)
2	10.0×10^{-26} ($\pm 6.0 \times 10^{-27}$)	58.75 (± 3.57)	38.0 (± 2.1)
4	2.3×10^{-25} ($\pm 1.4 \times 10^{-26}$)	133.25 (± 8.24)	130.5 (± 12.0)
6	5.5×10^{-25} ($\pm 3.1 \times 10^{-26}$)	325.90 (± 18.53)	196.1 (± 23.2)

Nevertheless, deviations from ideal LSW predictions highlight the intrinsic limitations of the classical framework when applied to real nanoscale systems. The LSW theory assumes infinite dilution, negligible particle-particle interactions, and the absence of transient nucleation or structural rearrangement. As emphasized in comprehensive reviews of Ostwald ripening theories (Baldan, 2002), classical descriptions tend to oversimplify the early stages of nanoparticle evolution, where transient, non-classical growth pathways often dominate.

More recent theoretical approaches further illustrate these limitations. For example, stochastic or reaction-diffusion based models explicitly account for finite volume fractions, kinetic heterogeneities, and realistic particle-particle interactions, providing a more realistic description of nanoparticle coarsening (Zhu and Su, 2023). Zhu and Su show that nucleation growth dynamics involve a sequence of activated size-dependent steps that generate transient near equilibrium, stochastic fluctuations, and crossover regimes before the system ultimately converges toward asymptotic LSW-like behavior. These findings reinforce the view that early deviations from linearity are expected and do not contradict the occurrence of Ostwald ripening (Zhu and Su, 2023).

Altogether, these recent studies help clarify why deviations from ideal LSW behavior often appear in real systems. As highlighted in recent analyses of nucleation and growth pathways, early-stage dynamics can involve short-lived intermediates and stochastic fluctuations that fall outside the assumptions of classical theories (Zhu and Su, 2023; Jun et al., 2022). These early-stage effects do not rule out Ostwald ripening. Instead, they explain why experimental data may show slight non-linearities before approaching LSW-like behavior. The LSW model therefore

remains suitable for identifying and quantifying the main ripening mechanisms in our system, as long as these expected early-stage deviations are taken into account.

In the present study, despite moderate departures from perfect linearity, the high determination coefficients and the consistent increase of the ripening constant with acetone concentration confirm that the LSW approximation remains appropriate for describing the dominant mechanism. Most importantly, the combination of the LSW analysis with this original experimental strategy, modulating the continuous phase composition to tune curcumin solubility, provides strong evidence that particle coarsening is governed by Ostwald ripening. The agreement between modeled and experimentally measured solubility values further validates this interpretation.

3.6. Morphological characterization of nanoparticles

To further investigate the growth dynamics of curcumin nanoparticles, Scanning Electron Microscopy (SEM) was employed to analyze their morphology and size evolution over time. The results obtained are presented in figure 7, providing visual insights into the structural changes occurring during the process. At 0 h, SEM images confirmed that nanoparticles exhibited a spherical morphology, with sizes closely matching those obtained through DLS measurements. Specifically, the SEM analysis revealed an average particle size of 123 nm (± 30) in water, 133 nm (± 22) in 2% acetone, 119 nm (± 14) in 4% acetone, and 147 nm (± 28) in 6% acetone. These values were in reasonable agreement with the DLS measurements, which reported initial Z-average sizes of 125 nm (±5) in water, 130 nm (± 4) in 2% acetone, 119 nm (± 14) at 4% and 147 nm (± 28) 6% acetone, likely due to hydration effects in DLS that increase the hydrodynamic diameter compared to dry-state SEM measurements. After 2 h of incubation, a significant increase in particle size was observed, consistent with the DLS analysis. SEM images showed that the average size increased to 144 nm (± 27) in water, 169 nm (± 34) in 2% acetone, 265 nm (± 85) in 4% acetone, and 339 nm (± 39) in 6% acetone. In comparison, DLS results indicated particle sizes of 130 nm (± 6) in water, 199 nm (± 13) in 2% acetone, 248 nm (± 10) in 4% acetone, and 327 nm (± 32) in 6% acetone, again reflecting the inclusion of the solvation layer in DLS measurements. The increase in size was more pronounced at higher acetone concentrations, corroborating the trend observed in DLS data and confirming that acetone promoted nanoparticles growth over time. Despite this growth, the particles remained relatively homogeneous in size and shape, as further confirmed by the low PDI values, indicating a uniform distribution of nanoparticles in solution. This homogeneous growth pattern suggested that the observed increase in size was not caused by aggregation or flocculation,

which would typically led to a broader size distribution and more irregularly shaped clusters. Instead, it was consistent with an Ostwald ripening mechanism, as described in similar nanoparticle precipitation systems by Thorat and Dalvi (2012).

These results are in accordance with those reported by Gayathri et al. (2023) who reviewed various nano-formulation approaches for curcumin delivery (Gayathri et al., 2023). They emphasized that controlled nanoparticle growth, as observed in the present study, was key to enhancing bioavailability and therapeutic efficiency. The relatively stable dispersion of the prepared nanoparticles over time suggested that growth remained controlled, avoiding excessive broadening of the size distribution, which is a challenge in many nanoprecipitation systems.

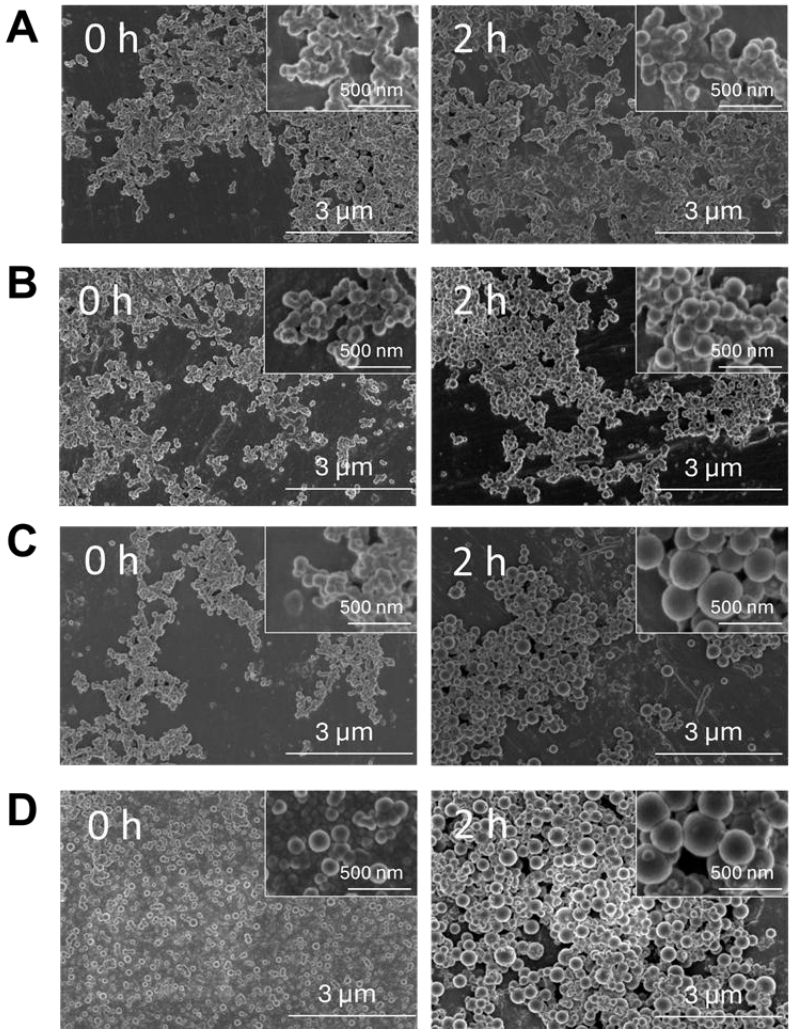

Figure 7: Impact of acetone concentration on the morphology of curcumin nanoparticles: SEM observations at 0 h and 2 h (A) water, (B) 2%, (C) 4%, (D) 6% of acetone

3. Conclusion & Perspectives

In this study, SMLS and DLS analyses revealed that curcumin nanoparticles progressively increased in size over time, eventually leading to sedimentation. ζ-potential measurements confirmed that aggregation was not the cause of destabilization, as values remained above the threshold for electrostatic stability. ^{1}H NMR and XRD analyses demonstrated that the nanoparticles were in a solid yet amorphous state, thereby ruling out coalescence and crystallization as dominant mechanisms. Subsequently, modifying the composition of the continuous phase impacted curcumin solubility and resulted in different destabilization rates. This supported the hypothesis that Ostwald ripening was the prevailing destabilization process. The results highlight that low polydispersity alone is not sufficient to prevent Ostwald ripening. In fact, as particles grow, sedimentation becomes increasingly likely, further compromising long-term stability. Several strategies can be envisaged to limit Ostwald ripening, such as maintaining nanoparticles in the aqueous phase, increasing the viscosity of the medium (e.g., by adding glycerol) to slow down molecular diffusion, or lowering the storage temperature to reduce solubility-driven mass transfer. In parallel, surface coating approaches using food-grade polymers such as chitosan or gum arabic could further stabilize the system by limiting solute exchange, enhancing colloidal stability, and preserving the amorphous structure.

From a formulation perspective, identifying Ostwald ripening as the main destabilization pathway provides a concrete basis for developing curcumin dispersions that remain stable under realistic food conditions. In particular, knowing that particle growth is driven by solubility enables rational strategies such as reducing solvent affinity, adjusting pH or ionic strength to minimize curcumin solubility, or applying food-grade polysaccharide coatings to limit molecular diffusion and show dissolution reprecipitation. These approaches are commonly used in food colloids and can now be targeted more effectively thanks to the mechanistic insight provided by this study.

Moreover, the nanoprecipitation strategy remains valuable since it improves the apparent solubility of curcumin while preserving its antioxidant potential, both of which are essential for its incorporation into functional food matrices. The exploration of greener solvents, such as natural deep eutectic solvents discussed by Kunz and colleagues, also represents a promising direction for developing fully food-compatible nanodispersions (Häckl and Kunz, 2018). Altogether, these findings highlight that understanding the destabilization mechanism is a key step toward designing curcumin nanoformations adapted to real food environment.

Références

Amidon, G.L., Lennernäs, H., Shah, V.P., Crison, J.R., 1995. A Theoretical Basis for a Biopharmaceutic Drug Classification : The Correlation of in Vitro Drug Product Dissolution and in Vivo Bioavailability. Pharmaceutical Research Vol. 12. https://doi.org/10.1023/a:1016212804288

Anarjan, N., Jouyban, A., 2017. Preparation of lycopene nanodispersions from tomato processing waste: Effects of organic phase composition. Food and Bioproducts Processing 103, 104–113. https://doi.org/10.1016/j.fbp.2017.03.003

Azad, A.K., Lai, J., Sulaiman, W.M.A.W., Almoustafa, H., Alshehade, S.A., Kumarasamy, V., Subramaniyan, V., 2024. The Fabrication of Polymer-Based Curcumin-Loaded Formulation as a Drug Delivery System: An Updated Review from 2017 to the Present. Pharmaceutics 16, 160. https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16020160

Baldan, A., 2002. Review Progress in Ostwald ripening theories and their applications to the γ -precipitates in nickel-base superalloys.

Behrens, M.A., Franzén, A., Carlert, S., Skantze, U., Lindfors, L., Olsson, U., 2025a. On the Ostwald ripening of crystalline and amorphous nanoparticles. Soft Matter 21, 2349–2354. https://doi.org/10.1039/D4SM01544D

Behrens, M.A., Franzén, A., Carlert, S., Skantze, U., Lindfors, L., Olsson, U., 2025b. On the Ostwald ripening of crystalline and amorphous nanoparticles. Soft Matter 10.1039.D4SM01544D. https://doi.org/10.1039/D4SM01544D

Bhattacharjee, S., 2016. DLS and zeta potential – What they are and what they are not? Journal of Controlled Release 235, 337–351. https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2016.06.017

Bovone, G., Cousin, L., Steiner, F., Tibbitt, M.W., 2022. Solvent Controls Nanoparticle Size during Nanoprecipitation by Limiting Block Copolymer Assembly. Macromolecules 55, 8040–8048. https://doi.org/10.1021/acs.macromol.2c00907

Can Karaca, A., Rezaei, A., Qamar, M., Assadpour, E., Esatbeyoglu, T., Jafari, S.M., 2025. Lipid-based nanodelivery systems of curcumin: Recent advances, approaches, and applications. Food Chemistry 463, 141193. https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2024.141193

Chen, X., Yu, C., Zhang, Y., Wu, Y.-C., Ma, Y., Li, H.-J., 2023. Co-encapsulation of curcumin and resveratrol in zein-bovine serum albumin nanoparticles using a pH-driven method. Food Funct. 14, 3169–3178. https://doi.org/10.1039/D2FO03929J

Chow, S.F., Wan, K.Y., Cheng, K.K., Wong, K.W., Sun, C.C., Baum, L., Chow, A.H.L., 2015. Development of highly stabilized curcumin nanoparticles by flash nanoprecipitation and lyophilization. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 94, 436–449. https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2015.06.022

Danaei, M., Dehghankhold, M., Ataei, S., Hasanzadeh Davarani, F., Javanmard, R., Dokhani, A., Khorasani, S., Mozafari, M.R., 2018. Impact of Particle Size and Polydispersity Index on the Clinical Applications of Lipidic Nanocarrier Systems. Pharmaceutics 10, 57. https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10020057

El Hariri El Nokab, M., Sebakhy, K., 2021. Solid State NMR Spectroscopy a Valuable Technique for Structural Insights of Advanced Thin Film Materials: A Review. Nanomaterials 11, 1494. https://doi.org/10.3390/nano11061494

Fessi, H., Puisieux, F., Devissaguet, J.Ph., Ammoury, N., Benita, S., 1989. Nanocapsule formation by interfacial polymer deposition following solvent displacement. International Journal of Pharmaceutics 55, R1–R4. https://doi.org/10.1016/0378-5173(89)90281-0

Garbiec, E., Rosiak, N., Sip, S., Zalewski, P., Cielecka-Piontek, J., 2025. Curcumin Solubility and Bioactivity Enhancement Through Amorphization with Tryptophan via Supercritical Fluid Technology. IJMS 26, 855. https://doi.org/10.3390/ijms26020855

Gayathri, K., Bhaskaran, M., Selvam, C., Thilagavathi, R., 2023. Nano formulation approaches for curcumin delivery- a review. Journal of Drug Delivery Science and Technology 82, 104326. https://doi.org/10.1016/j.jddst.2023.104326

Gommes, C.J., 2019. Ostwald ripening of confined nanoparticles: chemomechanical coupling in nanopores. Nanoscale 11, 7386–7393. https://doi.org/10.1039/C9NR01349K

Goubault, C., Iglicki, D., Swain, R.A., McVey, B.F.P., Lefeuvre, B., Rault, L., Nayral, C., Delpech, F., Kahn, M.L., Chevance, S., Gauffre, F., 2021. Effect of nanoparticles on spontaneous Ouzo emulsification. Journal of Colloid and Interface Science 603, 572–581. https://doi.org/10.1016/j.jcis.2021.06.104

Gunes, H., Gulen, D., Mutlu, R., Gumus, A., Tas, T., Topkaya, A.E., 2016. Antibacterial effects of curcumin: An in vitro minimum inhibitory concentration study. Toxicol Ind Health 32, 246–250. https://doi.org/10.1177/0748233713498458

Häckl, K., Kunz, W., 2018. Some aspects of green solvents. Comptes Rendus. Chimie 21, 572–580. https://doi.org/10.1016/j.crci.2018.03.010

Hashemi, N., Tsochatzis, E., Rasmussen, M.K., Corredig, M., 2025. An in vitro study of oral bioavailability of lupin stabilized nanocarriers for curcumin. Food Chemistry 468, 142384. https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2024.142384

Hazra, M.K., Roy, S., Bagchi, B., 2014. Hydrophobic hydration driven self-assembly of curcumin in water: Similarities to nucleation and growth under large metastability, and an analysis of water dynamics at heterogeneous surfaces. The Journal of Chemical Physics 141, 18C501. https://doi.org/10.1063/1.4895539

Hettiarachchi, S.S., Dunuweera, S.P., Dunuweera, A.N., Rajapakse, R.M.G., 2021. Synthesis of Curcumin Nanoparticles from Raw Turmeric Rhizome. ACS Omega 6, 8246–8252. https://doi.org/10.1021/acsomega.0c06314

Honary, S., Zahir, F., 2013. Effect of Zeta Potential on the Properties of Nano-Drug Delivery Systems - A Review (Part 2). Trop. J. Pharm Res 12, 265–273. https://doi.org/10.4314/tjpr.v12i2.20

Jiang, F., Du, C., Zhao, N., Jiang, W., Yu, X., Du, S., 2022. Preparation and characterization of quinoa starch nanoparticles as quercetin carriers. Food Chemistry 369, 130895. https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2021.130895

Jun, Y.-S., Zhu, Y., Wang, Y., Ghim, D., Wu, X., Kim, D., Jung, H., 2022. Classical and Nonclassical Nucleation and Growth Mechanisms for Nanoparticle Formation. Annu. Rev. Phys. Chem. 73, 453–477. https://doi.org/10.1146/annurev-physchem-082720-100947

Kant, V., Gopal, A., Pathak, N.N., Kumar, P., Tandan, S.K., Kumar, D., 2014. Antioxidant and anti-inflammatory potential of curcumin accelerated the cutaneous wound healing in streptozotocin-induced diabetic rats. International Immunopharmacology 20, 322–330. https://doi.org/10.1016/j.intimp.2014.03.009

Kim, S.-H., Lee, E.-S., Lee, K.-T., Hong, S.-T., 2021. Stability properties and antioxidant activity of curcumin nanosuspensions in emulsion systems. CyTA - Journal of Food 19, 40–48. https://doi.org/10.1080/19476337.2020.1852315

Lan, X., Liu, Y., Wang, L., Wang, H., Hu, Z., Dong, H., Yu, Z., Yuan, Y., 2023. A review of curcumin in food preservation: Delivery system and photosensitization. Food Chemistry 424, 136464. https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2023.136464

Lifshitz, I.M., Slyozov, V.V., 1961. The Kinetics of Precipitation from Supersaturated Solid Solutions. Journal of Physics and Chemistry of Solids 35–50.

Liu, C., Yuan, Y., Ma, M., Zhang, S., Wang, S., Li, H., Xu, Y., Wang, D., 2020. Self-assembled composite nanoparticles based on zein as delivery vehicles of curcumin: role of chondroitin sulfate. Food Funct. 11, 5377–5388. https://doi.org/10.1039/D0FO00964D

Liu, Y., Kathan, K., Saad, W., Prud'homme, R.K., 2007. Ostwald Ripening of β-Carotene Nanoparticles. Physical review letters. https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.98.036102

Maingret, V., Chartier, C., Six, J.-L., Schmitt, V., Héroguez, V., 2022. Pickering emulsions stabilized by biodegradable dextran-based nanoparticles featuring enzyme responsiveness and co-encapsulation of actives. Carbohydrate Polymers 284, 119146. https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2022.119146

McClements, D.J., 2018. Delivery by Design (DbD): A Standardized Approach to the Development of Efficacious Nanoparticle- and Microparticle-Based Delivery Systems. Comp Rev Food Sci Food Safe 17, 200–219. https://doi.org/10.1111/1541-4337.12313

Mora-Huertas, C.E., Fessi, H., Elaissari, A., 2010. Polymer-based nanocapsules for drug delivery. International Journal of Pharmaceutics 385, 113–142. https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2009.10.018

Öztürk, K., Kaplan, M., Çalış, S., 2024. Effects of nanoparticle size, shape, and zeta potential on drug delivery. International Journal of Pharmaceutics 666, 124799. https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2024.124799

Panagiotou, T., Mesite, S.V., Fisher, R.J., 2009. Production of Norfloxacin Nanosuspensions Using Microfluidics Reaction Technology through Solvent/Antisolvent Crystallization. Ind. Eng. Chem. Res. 48, 1761–1771. https://doi.org/10.1021/ie800955t

Peltonen, L., Hirvonen, J., 2010. Pharmaceutical nanocrystals by nanomilling: critical process parameters, particle fracturing and stabilization methods. Journal of Pharmacy and Pharmacology 62, 1569–1579. https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.2010.01022.x

Peng, S., Li, Z., Zou, L., Liu, W., Liu, C., McClements, D.J., 2018. Improving curcumin solubility and bioavailability by encapsulation in saponin-coated curcumin nanoparticles prepared using a simple pH-driven loading method. Food Funct. 9, 1829–1839. https://doi.org/10.1039/C7FO01814B

Pugazhendhi, A., Alshehri, M.A., Kandasamy, S., Sarangi, P.K., Sharma, A., 2025. Deciphering the importance of nanoencapsulation to improve the availability of bioactive molecules in food sources to the human body. Food Chemistry 464, 141762. https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2024.141762

Quirós-Fallas, M.I., Wilhelm-Romero, K., Quesada-Mora, S., Azofeifa-Cordero, G., Vargas-Huertas, L.F., Alvarado-Corella, D., Mora-Román, J.J., Vega-Baudrit, J.R., Navarro-Hoyos, M., Araya-Sibaja, A.M., 2022. Curcumin Hybrid Lipid Polymeric Nanoparticles: Antioxidant Activity, Immune Cellular Response, and Cytotoxicity Evaluation. Biomedicines 10, 2431. https://doi.org/10.3390/biomedicines10102431

Rezaee, F., Ghoreishi, S.M., Saadati Ardestani, N., 2024. Precipitation of advanced nanomedicines (curcumin) using supercritical processing; experimental study, design and optimizing operating conditions. Journal of Drug Delivery Science and Technology 99, 105989. https://doi.org/10.1016/j.jddst.2024.105989

Santonocito, D., Sarpietro, M.G., Carbone, C., Panico, A., Campisi, A., Siciliano, E.A., Sposito, G., Castelli, F., Puglia, C., 2020. Curcumin Containing PEGylated Solid Lipid Nanoparticles for Systemic Administration: A Preliminary Study. Molecules 25, 2991. https://doi.org/10.3390/molecules25132991

Silva, P.M., Gonçalves, C., Pastrana, L.M., Coimbra, M.A., Vicente, A.A., Cerqueira, M.A., 2023. Recent advances in oral delivery systems of resveratrol: foreseeing their use in functional foods. Food Funct. 14, 10286–10313. https://doi.org/10.1039/D3FO03065B

Srinivas, K., King, J.W., Howard, L.R., Monrad, J.K., 2011. Binary diffusion coefficients of phenolic compounds in subcritical water using a chromatographic peak broadening technique. Fluid Phase Equilibria 301, 234–243. https://doi.org/10.1016/j.fluid.2010.12.003

Thorat, A.A., Dalvi, S.V., 2015. Solid-State Phase Transformations and Storage Stability of Curcumin Polymorphs. Crystal Growth & Design 15, 1757–1770. https://doi.org/10.1021/cg501814q

Thorat, A.A., Dalvi, S.V., 2014. Particle formation pathways and polymorphism of curcumin induced by ultrasound and additives during liquid antisolvent precipitation. CrystEngComm 16, 11102–11114. https://doi.org/10.1039/C4CE02021A

Thorat, A.A., Dalvi, S.V., 2012. Liquid antisolvent precipitation and stabilization of nanoparticles of poorly water soluble drugs in aqueous suspensions: Recent developments and future perspective. Chemical Engineering Journal 181–182, 1–34. https://doi.org/10.1016/j.cej.2011.12.044

Urošević, M., Nikolić, L., Gajić, I., Nikolić, V., Dinić, A., Miljković, V., 2022. Curcumin: Biological Activities and Modern Pharmaceutical Forms. Antibiotics 11, 135. https://doi.org/10.3390/antibiotics11020135

Verma, K., Tarafdar, A., Kumar, D., Kumar, Y., Rana, J.S., Badgujar, P.C., 2022. Formulation and characterization of nano-curcumin fortified milk cream powder through microfluidization and spray drying. Food Research International 160, 111705. https://doi.org/10.1016/j.foodres.2022.111705

Vuillemin, M.E., Michaux, F., Adam, A.A., Linder, M., Muniglia, L., Jasniewski, J., 2020. Physicochemical characterizations of gum Arabic modified with oxidation products of ferulic acid. Food Hydrocolloids 107, 105919. https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2020.105919

Wagner, C., 1961. Theorie der Alterung von Niederschlägen durch Umlösen (Ostwald-Reifung). Zeitschrift für Elektrochemie, Berichte der Bunsengesellschaft für physikalische Chemie 65, 581–591. https://doi.org/10.1002/bbpc.19610650704

Wang, Y., Sun, R., Xu, X., Du, M., Zhu, B., Wu, C., 2021. Mechanism of enhancing the water-solubility and stability of curcumin by using self-assembled cod protein nanoparticles at an alkaline pH. Food Funct. 12, 12696–12705. https://doi.org/10.1039/D1FO02833B

Wu, J., Chen, J., Wei, Z., Zhu, P., Li, B., Qing, Q., Chen, H., Lin, W., Lin, J., Hong, X., Yu, F., Chen, X., 2023. Fabrication, Evaluation, and Antioxidant Properties of Carrier-Free Curcumin Nanoparticles. Molecules 28, 1298. https://doi.org/10.3390/molecules28031298

Xing, M., Zhao, H., Ahmed, R., Wang, X., Liu, J., Wang, J., Guo, A., Wang, M., 2022. Fabrication of resveratrol-loaded zein nanoparticles based on flash nanoprecipitation. Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects 654, 129829. https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2022.129829

Yadav, D., Kumar, N., 2014. Nanonization of curcumin by antisolvent precipitation: Process development, characterization, freeze drying and stability performance. International Journal of Pharmaceutics 477, 564–577. https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.10.070

Yuan, Y., Huang, J., He, S., Ma, M., Wang, D., Xu, Y., 2021. One-step self-assembly of curcumin-loaded zein/sophorolipid nanoparticles: physicochemical stability, redispersibility, solubility and bioaccessibility. Food Funct. 12, 5719–5730. https://doi.org/10.1039/D1FO00942G

Zhang, J., Liu, M., Zeng, Z., 2022. The antisolvent coprecipitation method for enhanced bioavailability of poorly water-soluble drugs. International Journal of Pharmaceutics 626, 122043. https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.122043

Zhong, C., Luo, S., Xiong, R., Liu, C., Ye, J., 2024. A new green self-assembly strategy for preparing curcumin-loaded starch nanoparticles based on natural deep eutectic solvent: Development, characterization and stability. Food Hydrocolloids 151, 109878. https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2024.109878

Zhu, K., Su, H., 2023. Traversing the nucleation-growth landscape through heterogeneous random walks. Phys. Rev. E 107, 064110. https://doi.org/10.1103/PhysRevE.107.064110

3. Contribution de l'article

Dans ce travail, des nanoparticules de curcumine ont été préparées par nanoprécipitation en utilisant l'acétone comme solvant et l'eau comme antisolvant, dans des conditions sans ajout de stabilisant. L'objectif principal était d'identifier le ou les mécanismes dominants de déstabilisation des dispersions, mis en évidence par une croissance de la taille des particules au cours du temps, et d'évaluer en particulier la contribution potentielle du mûrissement d'Ostwald.

Afin de discriminer les différents mécanismes envisageables, une attention particulière a été portée à l'exclusion des phénomènes d'agrégation, de coalescence et de cristallisation, notamment par l'analyse conjointe de l'évolution de la taille des particules, de la stabilité colloïdale et de leur structure solide. Dans cette optique, le rôle de la solubilité de la curcumine a été étudié en modulant la composition de la phase continue, via l'ajustement de la proportion d'acétone. Partant de l'hypothèse qu'un mûrissement d'Ostwald serait à l'œuvre, une augmentation de la fraction d'acétone dans la phase continue devait conduire à une déstabilisation plus rapide, en raison d'une solubilité accrue de la curcumine dans le milieu.

L'évolution de la taille des nanoparticules a été suivie par diffusion dynamique de la lumière (DLS), tandis que la stabilité colloïdale a été caractérisée par diffusion multiple de la lumière (Turbiscan). La solubilité de la curcumine dans les différents milieux a été déterminée expérimentalement par chromatographie liquide haute performance (HPLC), et les données cinétiques ont été confrontées aux prédictions du modèle de Lifshitz–Slyozov–Wagner (LSW). Enfin, des analyses structurales par résonance magnétique nucléaire et diffraction des rayons X ont permis de confirmer la nature amorphe des nanoparticules formées, excluant une déstabilisation liée à une recristallisation.

L'ensemble de ces résultats apporte des éléments nouveaux sur la compréhension des mécanismes de déstabilisation des nanoparticules de curcumine amorphes obtenues sans stabilisant et met en évidence le rôle central de la solubilité dans leur stabilité colloïdale. Ces travaux ouvrent des perspectives pour la conception rationnelle de stratégies de stabilisation, notamment par le contrôle de la composition du milieu ou l'ajout ciblé de stabilisants, afin de limiter le mûrissement d'Ostwald dans des formulations de curcumine nanométriques.

III. Caractérisation multi-échelle et stabilisation des nanoparticules de curcumine

1. Introduction

Les travaux présentés dans les chapitres précédents ont permis d'explorer les conditions de formation et de stabilité colloïdale de nanoparticules de curcumine obtenues par nanoprécipitation. L'approche préliminaire, suivie d'une étude détaillée publiée sous forme d'un article scientifique a mis en évidence la faisabilité de générer des dispersions aqueuses de curcumine, tout en soulignant les limites de stabilité de telles suspensions en l'absence d'agent protecteur. Ces résultats démontrent la nécessité d'intégrer des stratégies de stabilisation complémentaires afin d'envisager une utilisation pratique des nanoparticules.

Dans ce contexte, ce chapitre se propose d'approfondir la caractérisation structurale et colloïdale des nanoparticules de curcumine, sous deux formes principales : (i) des nanoparticules « nues » obtenues par nanoprécipitation puis lyophilisation et (ii) des nanoparticules enrobées par un biopolymère naturel, le chitosane, utilisé comme agent stabilisant. Par ailleurs, l'utilisation de cryoprotecteurs usuels (tréhalose, saccharose) a été explorée afin de préserver la morphologie et les propriétés colloïdales des nanoparticules lors de la lyophilisation, étape particulièrement critique pour les dispersions instables.

L'étude a combiné des analyses en dispersion aqueuse et à l'état sec. En dispersion, les propriétés colloïdales ont été évaluées par DLS et mesure du potentiel Zêta, afin d'analyser l'effet des stratégies de stabilisation mises en œuvre (enrobage par le chitosane et lyophilisation avec cryoprotecteurs) sur l'évolution de la taille et de la polydispersité au cours du temps. A l'état solide (poudre lyophilisée), les nanoparticules ont été caractérisées sur les plans morphologiques (MEB), structurels, de stabilité thermique et de propriétés de sorption de vapeur d'eau (TGA et DVS), afin de mieux appréhender les aptitudes au stockage, notamment en termes de stabilité thermique relative et de sensibilité à l'humidité. Une attention particulière a été portée à l'effet de l'enrobage des particules par du chitosane. Les conditions d'incorporation ont été ajustées expérimentalement afin d'évaluer son impact sur la taille, la charge de surface et la stabilité colloïdale des nanoparticules, et de comparer ses performances à celles des particules non enrobées. Dans la continuité du chapitre précédent, qui a mis en évidence la déstabilisation des nanoparticules de curcumine par le mûrissement d'Ostwald, l'enrobage par le chitosane est envisagé comme une approche de stabilisation susceptible de ralentir ce processus. Ce biopolymère cationique, formant une couche interfaciale hydrophile

et limitant la diffusion moléculaire, pourrait contribuer à préserver la dispersion et à réduire les phénomènes de croissance associés au mûrissement d'Ostwald. Ce chapitre vise à relier les propriétés structurales et fonctionnelles des nanoparticules de curcumine, en mettant en évidence le rôle des différentes stratégies de stabilisation, par cryoprotecteur et/ou polymère, dans leur conservation et leur potentiel applicatif.

2. Stabilisation des nanoparticules de curcumine par enrobage de chitosane : impact sur la croissance et la stabilité colloïdale

Les nanoparticules de curcumine obtenues sans stabilisant présentent une charge de surface négative ($\zeta \approx -32 \pm 4$ mV), cohérente avec la littérature sur les systèmes polyphénoliques hydrophobes. Cette charge résulte de la déprotonation partielle des groupements phénoliques de la curcumine et de l'adsorption préférentielle d'anions à l'interface particule/eau, comme observé pour d'autres composés aromatiques peu solubles (Montalbán *et al.*, 2018; Esmaeilzadeh Kenari and Razavi, 2022). Une valeur absolue de potentiel zêta de cet ordre confère a priori une répulsion électrostatique suffisante pour limiter l'agrégation par collisions. Toutefois, cette stabilisation électrostatique ne garantit pas à elle seule la stabilité globale du système au cours du temps, en particulier dans des milieux où des phénomènes diffusifs ou de transfert de matière peuvent intervenir (Thorat and Dalvi, 2012b).

Afin de compléter la stabilisation électrostatique initiale et d'agir sur des mécanismes de déstabilisation non purement collisionnels, tels que les phénomènes diffusifs ou de transfert de matière, l'emploi d'un polymère cationique constitue une approche classique. Le chitosane, polysaccharide dérivée de la chitine, a été retenu en raison de sa biocompatibilité, de sa biodégradabilité et de sa faible toxicité, qui en font un ingrédient courant dans les formulations pharmaceutiques et alimentaires. (Wang *et al.*, 2013 ; Jafernik *et al.*, 2023). Son caractère polycationique lui confère une forte affinité pour les surfaces anioniques, permettant une adsorption électrostatique efficace sur les particules de curcumine et la formation d'une couche interfaciale hydrophile et hydratée. Cette couche confère aux particules une stabilisation combinant répulsions électrostatiques (charges positives) et stériques, réduisant ainsi la probabilité de contacts interparticulaires et l'agrégation (Dago-Serry *et al.*, 2024). Contrairement à la gomme d'acacia, principalement utilisée comme agent émulsifiant, le chitosane agit à la fois comme stabilisant colloïdal et agent d'enrobage, capable de modifier la charge de surface et les interactions des nanoparticules avec leur environnement ou avec des biomolécules (Zeng, 2011; Patel and Goyal, 2015).

Les nanoparticules de curcumine enrobées de chitosane ont été préparées en deux étapes successives. Dans un premier temps, les nanoparticules de curcumine ont été formées par nanoprécipitation selon la procédure décrite précédemment, par injection de 500 µL à 10 $mg.mL^{-1}$ dans l'acétone dans 25 mL d'eau ultra pire sous agitation. Dans un second temps, une solution aqueuse de chitosane, préalablement solubilisé dans une solution d'acide acétique à 1 % (v/v), a été injectée à la suspension de nanoparticules afin d'obtenir une concentration finale en chitosane de 0,01% (m/v). Le pH du milieu final, faiblement acide (≈ 5,3 ± 0,2) assure la protonation partielle des groupements amines du chitosane, garantissant sa solubilité ainsi que son adsorption électrostatique à la surface des nanoparticules de curcumine. Cette stratégie d'enrobage, post-formation permet de préserver le mécanisme de formation des particules tout en isolant l'effet du chitosane sur leur stabilité colloïdale. La concentration retenue en chitosane a été choisie de manière à assurer un recouvrement de surface suffisant sans induire de phénomènes de pontage polymère ni d'augmentation significative de la viscosité du milieu.

Les propriétés colloïdales des particules enrobées de chitosane ont été comparées à celles des particules non enrobées. Les mesures de potentiel Zêta fournissent un indicateur clé du rôle du chitosane dans la stabilisation des nanoparticules de curcumine. Les particules non enrobées présentent une charge négative modérée (-32 ± 4 mV). Après enrobage, une inversion nette de la charge est observée (+33 ± 1 mV), indiquant une adsorption effective du polymère cationique sur la surface des particules. Des valeurs similaires ont été rapportées pour des systèmes analogues : nanoparticules polyphénoliques ou liposomes enrobés de chitosane affichent typiquement des potentiels Zêta compris entre +25 et +45 mV (Jafernik *et al.*, 2023 ; Wang *et al.*, 2025).

En absence de chitosane, les nanoparticules de curcumine présentent une taille moyenne initiale de 130 nm ± 4 nm associées à un PdI inférieur à 0,15, traduisant une distribution relativement homogène en taille au moment de la formation. Après l'ajout du chitosane dans la dispersion de curcumine, une augmentation significative de la taille hydrodynamique des particules est observée, passant de 130 ± 4 nm à 154 ± 4 nm, accompagnée d'une légère hausse du PdI (de 0,07 à 0,108). Cette augmentation d'environ 25 nm est cohérente avec les valeurs rapportées dans la littérature pour des systèmes analogues où l'enrobage par chitosane entraîne une croissance modérée des particules comme par exemple pour un système à base PLGA (poly(lactide-co-glycolide), polymère hydrophobe couramment utilisé pour la formulation de nanoparticules) qui, pour un rapport chitosane/PLGA compris entre 0 et 0,4 (m/m), conduit à une augmentation de taille de 40 nm dans un domaine correspondant à la neutralisation puis à

l'inversion de la charge de surface, où l'enrobage par le chitosane devient électrostatiquement stable (Lu et al., 2019). A titre de comparaison, la solution de chitosane seule (0,01 % (m/v) forme des agrégats (> 3 µm, PdI 0,33) avec un potentiel Zêta proche de la neutralité (+3 ± 1 mV), confirmant que le polymère, sans interaction forte avec la curcumine, ne produit pas de dispersion stable.

L'évolution de la taille des nanoparticules de curcumine en absence et en présence de chitosane est présentée à la Figure 32. L'instabilité vis-à-vis de la taille des particules est nettement plus marquée en présence du chitosane, la taille variant de 154 nm ± 4 nm à environ 408 nm ± 38 nm après 10 heures tandis que celle des nanoparticules non enrobées augmente plus modérément, de 130 nm ± 4 nm à 254 nm ± 19 nm sur la même période. Le PdI des particules non enrobées passe également de à 0,07 à 0,168 tandis que celui des particules enrobées atteint 0,24 après 10 heures. Cette croissance de la taille des particules et l'augmentation du PdI traduisent une déstabilisation progressive du système colloïdal.

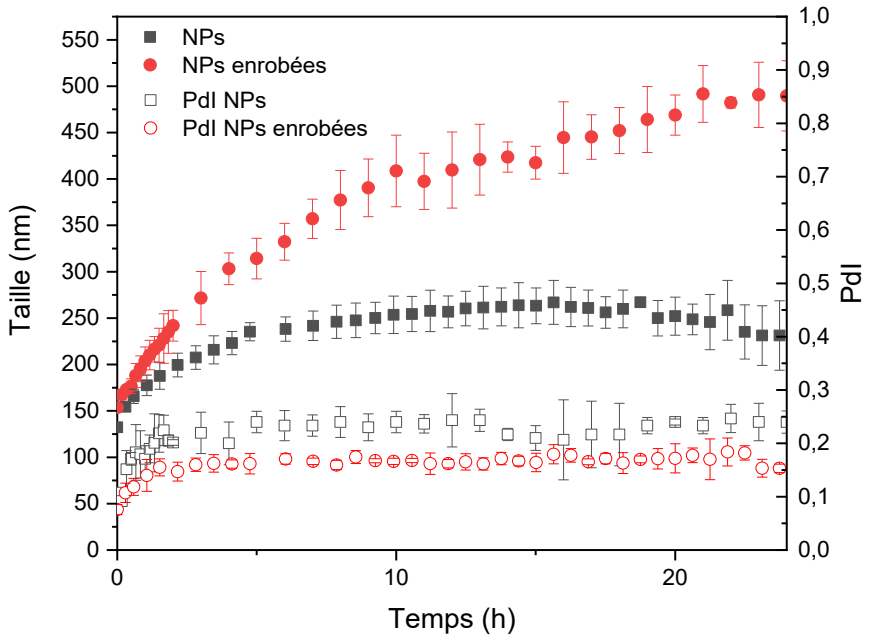

Figure 32 : Evolution de la taille hydrodynamique moyenne (nm) et de l'indice de polydispersité (PdI) en fonction du temps des nanoparticules de curcumine en dispersion aqueuse (0,2 mg.mL^{-1}) comparant les particules non enrobées et enrobées par le chitosane (0,01 % m/v). Les mesures ont été réalisées par DLS au cours du temps (25 °C). Les valeurs représentent la moyenne ± écart-type (n = 3)

Cette évolution défavorable du système enrobé peut être attribuée à un recouvrement partiel ou hétérogène de la surface des nanoparticules par le chitosane. La concentration en polymère

employée (0,01 % m/v), choisie comme condition exploratoire minimale sur la base de la littérature et d'essais préliminaires visant à limiter l'augmentation de taille, peut s'avérer insuffisante pour assurer un enrobage continu de l'ensemble des particules. Ceci conduit à une stabilisation électrostatique incomplète, voire à l'introduction d'interactions attractives supplémentaires par pontage polymère entre particules partiellement recouvertes. Ce comportement contraste avec certaines études où un enrobage homogène permettait au contraire d'améliorer la stabilité colloïdale (Nafee *et al.*, 2009; Ly *et al.*, 2024). Dans le système étudié, la faible concentration en polymère (0,01 % m/v) et la nature très hydrophobe du cœur de curcumine peuvent limiter l'adsorption du chitosane à la surface de particules déjà formées, favorisant ainsi l'évolution progressive de la distribution granulométrique. Une augmentation de la concentration en chitosane constituerait un levier d'optimisation pour renforcer le recouvrement et la stabilité colloïdale du système. Toutefois, cette optimisation n'a pas été explorée dans le cadre de ce travail, celui-ci s'étant volontairement concentré sur l'évaluation de la faisabilité et de l'impact d'un enrobage à faible teneur en polymère. Dans ce travail, l'enrobage au chitosane a été réalisé à une concentration de 0,01 % (m/v), choisie comme compromis entre la recherche d'un effet de modification de surface mesurable et le maintien d'un système faiblement chargé en polymère libre. Ces conditions ont permis de mettre en évidence une augmentation modérée de la taille hydrodynamique et du PdI, témoignant d'une adsorption effective mais partielle du chitosane à la surface des nanoparticules de curcumine.

Pour plusieurs systèmes à base de principes actifs phénoliques, l'enrobage par le chitosane s'accompagne d'une augmentation modérée de la taille initiale des nanoparticules, tout en améliorant nettement leur stabilité en dispersion aqueuse. Par exemple Burki *et al.*, (2023), ont observé une augmentation de la taille moyenne des nanoparticules lipidiques solides après addition du chitosane, associée à une inversion du potentiel Zêta et à une stabilisation accrue de la formulation. De même, Ranjith *et al.*, (2024) ont montré que des nanoparticules de quercétine encapsulées dans une matrice chitosane-TPP conservaient une taille et un PdI quasi constants pendant plus de deux mois, traduisant un enrobage homogène et une stabilisation électrostatique efficace. Ces résultats confirment que la stabilisation observée dans la littérature repose sur une double action du chitosane : modification du potentiel Zêta et formation d'une couche continue qui limite les phénomènes de déstabilisation des particules. Ce contraste peut s'expliquer par plusieurs facteurs. Premièrement, la concentration en polymère testée (0,01 % m/v) pourrait ne pas suffire à recouvrir entièrement la surface des particules conduisant à un enrobage hétérogène (Guo and Gemeinhart, 2008). Deuxièmement, bien que des interactions

entre la curcumine et le chitosane puissent s'établir par liaisons hydrogène, interactions électrostatiques et forces de Van der Waals, es interactions non covalentes restent de stabilité limitée en milieu aqueux, en raison de leur caractère réversible et de la forte compétition avec les molécules d'eau. La très forte hydrophobicité de la curcumine, combinée au caractère polycationique et hydrophile du chitosane, conduit ainsi à une adsorption transitoire et faiblement stabilisée, pouvant limiter la stabilité à long terme du recouvrement de surface. Ces observations sont en accord avec les résultats de simulations de dynamique moléculaire, qui mettent en évidence une interaction initialement stable mais s'affaiblissant rapidement au cours du temps (Khezri et al., 2018; Zheng and McClements, 2020). Enfin, les conditions expérimentales jouent un rôle majeur : contrairement à d'autres travaux où le chitosane est combiné avec des co-stabilisants ou réticulé (par exemple au tripolyphosphate de sodium) pour former une couche plus compacte, l'approche employée ici repose ur la nanoprécipitation préalable de la curcumine, suivie de l'adsorption du chitosane sans étape de réticulation, ce qui pourrait réduire l'efficacité du polymère (Huang and Lapitsky, 2012).

Cette instabilité colloïdale récurrente souligne la difficulté d'obtenir des dispersions de curcumine stables à long terme et conduit à envisager des stratégies de conservation alternatives. L'une des approches les plus courantes consiste à transformer les suspensions en poudre par lyophilisation ou atomisation afin de limiter ces mécanismes en phase liquide.

3. Caractérisation structurale des particules à l'état sec

Les dispersions issues de la nanoprécipitation sont particulièrement sensibles aux phénomènes de déstabilisation lors de la phase de séchage. La lyophilisation est une méthode privilégiée pour assurer la stabilité à long terme de ces systèmes, mais elle nécessite l'ajout d'un cryoprotecteur afin de préserver l'intégrité structurale des particules et leur capacité de redispersion après réhydratation. Des sucres tels que le saccharose, le tréhalose ou le sorbitol sont classiquement utilisés à cette fin (Yadav and Kumar, 2014b). Pour limiter cela, différents cryoprotecteurs ont été testés. Les disaccharides saccharose et tréhalose ont été sélectionnés en raison de leur utilisation courante en formulation pharmaceutique et alimentaire, où ils sont connus pour préserver les structures colloïdales et protéiques en conditions de déshydratation. Leur efficacité repose sur un double mécanisme : la formation d'une matrice vitreuse amorphe dans laquelle sont piégées à la fois les molécules d'eau résiduelle et les nanoparticules, ce qui immobilise les constituants du système et réduit leur mobilité pendant le séchage, et la formation de liaisons hydrogène avec les groupements polaires résiduels des systèmes formulés, ce qui peut également concerner des molécules majoritairement apolaires possédant

des fonctions polarisables comme la curcumine, substituant l'eau dans la structure hydratée (Crowe *et al.*, 1998; Allison *et al.*, 1999). Ces interactions permettent de limiter les transitions conformationnelles et les phénomènes d'agrégation, assurant ainsi une meilleure conservation des propriétés initiales du systèmes après séchage. Le chitosane, déjà testé comme agent d'enrobage en dispersion aqueuse, a également été ajouté après la formation des nanoparticules à faible concentration (0,01 % m/v) comme précédemment, afin d'évaluer sa capacité à exercer un effet protecteur lors de la lyophilisation.

Les pourcentages retenus pour les disaccharides (10 % p/p) correspondent aux valeurs classiquement rapportées dans la littérature pour garantir un effet protecteur significatif sans altérer la qualité du produit final. Ces disaccharides exercent leur effet protecteur par les mécanismes classiquement décrits de remplacement de l'eau liée et de vitrification de la matrice, ce qui limite les contraintes induites par la cristallisation de la glace et les interactions interparticulaires pendant le séchage (Abdelwahed *et al.*, 2006). A des concentrations comprises entre 5 et 10 % (p/p), ces disaccharides permettent généralement d'obtenir une reconstitution complète des nanoparticules après lyophilisation tout en évitant les phénomènes de recristallisation observés à des teneurs plus élevées (Boafo *et al.*, 2022; Andreana *et al.*, 2023). Au-delà de 15-20%, la formation d'une matrice trop dense ou la cristallisation partielle du sucre peuvent altérer la redispersibilité et la texture du produit final. Bien que le chitosane ne soit pas un cryoprotecteur conventionnel, son aptitude à interagir avec les surfaces colloïdales pourrait contribuer à limiter les phénomènes de déstabilisation pendant le séchage, mais des concentrations trop élevées peuvent au contraire favoriser des interactions interparticulaires indésirables. Les sucres cryoprotecteurs (saccharose et tréhalose) ont été ajoutés selon le même mode opératoire, c'est-à-dire directement dans la suspension de nanoparticules fraîchement formées, avant l'étape de congélation. La microscopie électronique à balayage a ensuite permis d'examiner la morphologie des nanoparticules sèches obtenues dans ces différentes conditions.

1) Morphologie des poudres après lyophilisation

La Figure 33 représente les micrographies MEB obtenues après lyophilisation dans différentes conditions de formulation. Dans l'ensemble, les échantillons se composent d'amas micrométrique denses et hétérogènes, formés d'agrégats de nanostructures élémentaires d'environ 300 nm.

En absence de cryoprotecteur (A), la morphologie est principalement compacte et irrégulière, indiquant une déstabilisation importante lors du séchage.

L'ajout de saccharose à 10 % (B) ou de tréhalose à 10 % (C) entraîne la formation de zones localement sphériques, où les nanoparticules semblent partiellement individualisées. Avant lyophilisation, les nanoparticules présentaient des tailles de l'ordre de 150 nm, tandis qu'après séchage, les tailles atteignent 697 ± 25 nm (saccharose), 662 ± 34 nm (tréhalose) et 888 ± 74 nm (chitosane), traduisant une agrégation solide partielle au cours du séchage, probablement liée à la fusion locale de la matrice ou à une redistribution incomplète du chitosane. L'augmentation de taille par rapport aux nanoparticules initiales en dispersion suggère la formation de regroupements secondaires lors des étapes de congélation et de séchage. Les cryoprotecteurs limitent la déstabilisation du système, sans pour autant empêcher totalement les contacts interparticulaires ou une redispersion complète en particules primaires. À titre de comparaison, les particules enrobées de chitosane présentent une taille plus élevée (888 ± 74 nm). Ces régions suggèrent un effet protecteur partiel, lié à la capacité des disaccharides à limiter la coalescence pendant la sublimation, probablement via la formation d'une matrice amorphe vitreuse (Crowe *et al.*, 1998; Andreana *et al.*, 2023).

En revanche, des domaines irréguliers et fusionnés subsistent, traduisant une protection irrégulière, et incomplète avec une redistribution hétérogène du sucre au sein de la matrice séchée. En présence de chitosane (D), des structures sphériques isolées ont été également observées, mais accompagnées de zones d'aspect dense et continu, suggérant que le polymère limite partiellement les effets de déstabilisation.

La morphologie observée reste hétérogène, avec la coexistence de régions localement sphériques et d'amas compacts. Ces observations indiquent que, bien que les cryoprotecteurs améliorent la structuration locale des nanoparticules, la lyophilisation induit encore une fusion partielle des particules, en particulier en l'absence d'une matrice protectrice homogène. L'ajout d'un cryoprotecteur permet ainsi de limiter partiellement l'agrégation des nanoparticules pendant le séchage en favorisant une organisation plus régulière et la préservation locale d'une morphologie sphérique. Les disaccharides (saccharose et tréhalose) semblent jouer ce rôle en formant une matrice amorphe vitreuse qui réduit la mobilité moléculaire et les interactions directes entre particules au cours de la lyophilisation, conformément à leur rôle bien documenté de cryoprotecteurs (Abdelwahed *et al.*, 2006; Malhaire *et al.*, 2016; Boafo *et al.*, 2022).

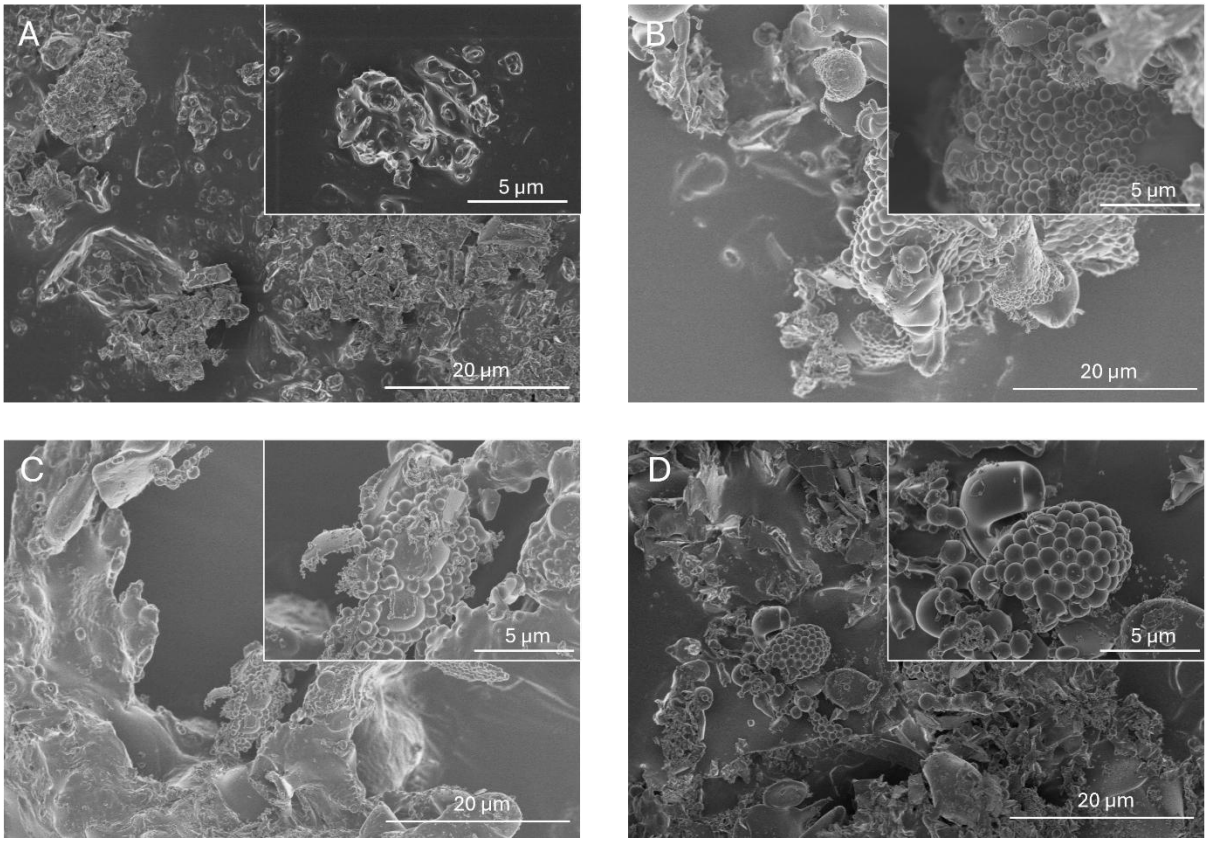

Figure 33 : Micrographies MEB de nanoparticules de curcumine après lyophilisation en l'absence ou en présence de cryoprotecteurs (A) nanoparticules nues ; (B) avec saccharose 10 % (p/p) ; (C) avec tréhalose 10 % (p/p) ; (D) avec chitosane 0,01 % (m/v).

Toutefois, la présence d'agrégats micrométriques et de zones fusionnées montre que la protection reste incomplète, et que les conditions de formulations (teneur en sucre, homogénéité de la matrice) influencent davantage la stabilité que la nature du cryoprotectant lui-même. Ainsi, le tréhalose et le saccharose présentent des effets globalement comparables dans ce système, sans permettre une conservation intégrale de la structure initialement nanométrique.

Cependant, de nombreux travaux ont montré que cette protection reste incomplète, en particulier lorsque la teneur en sucre est limitée ou que la répartition autour des particules n'est pas homogène, ce qui se traduit par la persistance d'agrégats après lyophilisation (Abdelwahed *et al.*, 2006).

De manière contrastée, le chitosane utilisé ici ne joue pas un rôle classique de cryoprotecteur. Son affinité électrostatique avec les surfaces chargées négativement des nanoparticules favorise une adsorption initiale en dispersion aqueuse : toutefois, cette interaction reste faible vis-à-vis du cœur hydrophobe de la curcumine. Contrairement aux disaccharides, le chitosane ne forme pas de matrice vitreuse lors de la lyophilisation, mais demeure dans un état amorphe hydratable à comportement plutôt caoutchoutique (Szymańska and Winnicka, 2015). Lors du séchage, la

redistribution du polymère et l'absence de matrice vitreuse peuvent conduire à une structuration hétérogène sans réelle protection contre l'agrégation solide. Cette adsorption partielle explique la morphologie irrégulière observée après lyophilisation.

Les micrographies MEB montrent que, malgré la présence de cryoprotecteurs, les poudres lyophilisées présentent une morphologie hétérogène, dominée par des grappes de particules sphériques et des zones plus denses d'aspect amorphe.

Les essais de redispersion des poudres lyophilisées dans l'eau ont confirmé la faible redispersibilité associée à la morphologie hétérogène observée en MEB : les mesures DLS réalisées après redispersion et agitation douce, puis après un temps d'équilibrage de 48 h, révèlent des tailles hydrodynamiques supérieures à 1000 nm et des PdI > 0,5, traduisant une large distribution de taille et la présence d'agrégats persistants. L'absence d'évolution significative des paramètres colloïdaux entre la redispersion initiale et 48 h suggère que la remise en suspension ne permet pas de retrouver la taille initiale des nanoparticules, ce qui est compatible avec une déstabilisation largement irréversible induite pendant le séchage.

Ces résultats soulignent que la lyophilisation, même en présence de cryoprotecteurs, ne suffit pas à préserver la structure colloïdale initiale des nanoparticules de curcumine. Dans cette optique, la caractérisation des poudres s'avère nécessaire pour mieux comprendre l'effet de la nano structuration et de l'enrobage polymère sur le comportement thermique et la stabilité structurale du système.

2) Evaluation de la stabilité thermique

Des analyses thermogravimétriques (TGA) ont été réalisées afin d'évaluer la stabilité thermique des poudres de curcumine sous différentes formes : curcumine native, nanoparticules de curcumine, nanoparticules robées de chitosane. Le chitosane pur a également été analysé comme échantillon de référence.

Cette approche permet de suivre la perte de masse en fonction de la température et d'identifier les principales étapes de dégradation thermique des différents constituants. Elle fournit des informations précieuses sur la teneur en eau résiduelle, la stabilité du principe actif, ainsi que sur la contribution du polymère dans le cas des systèmes hybrides.

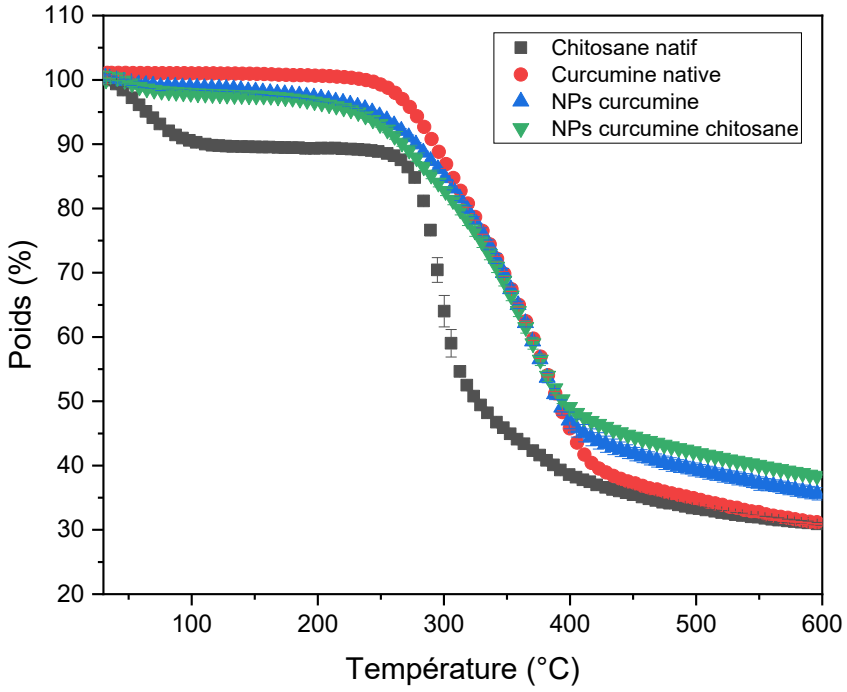

Figure 34 : Profils de perte de masse en fonction de la température pour la curcumine native, les nanoparticules de curcumine (NPs), les NPs enrobées de chitosane et le chitosane natif. Les courbes illustrent les différences de stabilité thermique et de comportement de dégradation selon la composition.

Les courbes thermogravimétriques (**Figure 34)** révèlent des profils distincts selon la nature de l'échantillon. La curcumine native présente une première perte de masse minime (< 1 %) jusqu'à 280 °C, attribué à l'élimination d'eau faiblement adsorbée, suivie d'une dégradation principale amorcée vers 285 °C et culminant autour de 350 °C avec une masse résiduelle d'environ 35 % à 600 °C. Ces valeurs sont cohérentes avec celles rapportées dans la littérature, où il est décrit que la curcumine se dégrade entre 280 et 360 °C (Del Prado-Audelo *et al.*, 2019). Les nanoparticules de curcumine présentent une perte initiale plus importante que la curcumine native, avec une diminution de masse d'environ 5 % jusqu'à 270 °C. Cette perte peut être attribuée à l'évaporation d'eau adsorbée ou piégée dans la matrice amorphe, ce qui pourrait être lié à la surface spécifique accrue et à une porosité plus importante des nanoparticules, du fait de leur mode de formation. Ce comportement est fréquemment observé pour des formes nanostructurées et reflète une interaction plus forte avec la phase aqueuse résiduelle plutôt qu'une véritable dégradation thermique.

La dégradation principale débute ensuite vers 285 °C, de manière similaire à la curcumine native, indiquant que le seuil de décomposition intrinsèque du principe actif n'est pas modifié

par la nanostructuration. En revanche, les nanoparticules présentent une masse résiduelle finale plus élevée à 600 °C, traduisant une fraction carbonée plus importante. Cette évolution peut être attribuée à l'organisation amorphe du solide et à l'augmentation de la surface spécifique induite par la nanostructuration, favorisant les processus de carbonisation lors de la dégradation thermique, par rapport à la curcumine cristalline native. Les nanoparticules enrobées de chitosane présentent un profil comparable, avec une perte de masse initiale de même ordre de grandeur, suivie d'une masse résiduelle légèrement plus élevée à 600 °C, attribuable à la contribution du polymère dans le résidu carboné. Bien que le chitosane soit intrinsèquement hydrophile, aucune augmentation marquée de la perte d'eau initiale n'est observée pour les nanoparticules enrobées, ce qui peut s'expliquer par sa très faible fraction massique dans le système, sa présence sous forme de couche interfaciale mince, ainsi que par l'élimination préalable de l'eau libre lors de la lyophilisation. Le chitosane natif, quant à lui, montre deux paliers typiques : une perte d'eau en dessous de 120 °C (≈ 8 %), puis une dégradation principale autour de 300 °C, avec une masse résiduelle d'environ 35 %, en accord avec la littérature. (Bajer and Kaczmarek, 2022).

Dans l'ensemble, les résultats montrent que la nanostructuration modifie le comportement thermique de la curcumine, comme en témoigne la perte de masse initiale plus importante observée pour les nanoparticules (≈ 5 % jusqu'à 270 °C), principalement attribuable à l'élimination d'eau plus fortement adsorbée en raison de la surface spécifique accrue, plutôt qu'à une réelle diminution de la stabilité thermique. En revanche, la masse résiduelle finale des nanoparticules est légèrement plus élevée (≈ 35 % à 600 °C) que celle de la curcumine native (≈ 30 %), traduisant une fraction carbonée plus importante, vraisemblablement liée à leur état amorphe et à leur mode de formation. La dégradation principale débute toutefois vers 285 °C dans les deux cas, indiquant que le seuil de décomposition intrinsèque du principe actif n'est pas modifié par la nanostructuration. L'enrobage par le chitosane, en revanche, semble modifier la cinétique de dégradation sans conférer une stabilisation notable. En effet, la légère augmentation de la masse résiduelle finale (≈ 38 %) reflète davantage la formation d'un résidu carboné lié à la nature amorphe et nanostructurée du système, ainsi qu'à la présence du polymère, plutôt qu'une réelle amélioration de la résistance thermique intrinsèque. Le chitosane seul étant thermiquement moins stable que la curcumine, sa faible proportion dans le système n'est pas suffisante pour conférer une stabilisation thermique significative du matériau (Alehosseini *et al.*, 2022).

Ces observations rejoignent celles de travaux antérieurs indiquant que l'encapsulation de la curcumine dans des matrices polymères ne se traduit pas nécessairement par une amélioration de sa stabilité thermique, mais qu'elle peut modifier la dynamique de dégradation en introduisant des interactions entre le principe actif et le polymère. Chen *et al.*, (2014) ont montré que la curcumine native subit une dégradation en deux étapes, la principale survenant entre 280 et 360 °C, correspondant à la rupture de la chaîne de la curcumine et à la formation de produits carbonés volatils. L'encapsulation peut décaler légèrement ce domaine de dégradation vers des températures plus basses en raison d'un état amorphe partiel et d'une plus forte surface spécifique, favorisant les réactions d'oxydation ou de décomposition. A l'inverse, (Hu *et al.*, 2019) ont observé que l'inclusion de la curcumine dans une matrice polysaccharidique modifiée entraîne une dégradation plus progressive, suggérant la formation d'interactions hydrogène et de liaisons faibles entre la curcumine et le biopolymère, capables de ralentir la perte de masse. Ces interactions peuvent donc influencer la cinétique de décomposition sans pour autant accroitre la résistance thermique globale du composé encapsulé.

Les analyses thermogravimétriques ont permis de caractériser la stabilité thermique des différentes formulations et de mettre en évidence l'influence de la nanostructuration et de l'enrobage par le chitosane sur la cinétique de dégradation. Afin de compléter cette analyse et d'évaluer plus spécifiquement la sensibilité des échantillons à l'oxydation à température modérée, une expérience isotherme a été réalisée.

3) Analyse isotherme de la stabilité à l'oxydation

Chaque échantillon a ainsi été soumis à une étape d'isotherme à 150 °C pendant 120 minutes sous atmosphère oxydante (oxygène). Cette température a été choisie comme conditions intermédiaire : suffisamment élevée pour activer d'éventuelles réactions d'oxydation ou de volatilisation mais inférieure au seuil de dégradation thermique observé précédemment (≈ 280 °C). L'évolution du poids au cours du temps, suivie par TGA, permet ainsi d'évaluer la stabilité relative des différentes formulations vis-à-vis de l'oxydation, les phénomènes oxydatifs se traduisant par une prise de masse liée à l'incorporation d'oxygène et/ou par une perte de masse associée à la formation de composés volatils issus de l'oxydation.

Les résultats du suivi isotherme (Figure 35) mettent en évidence des comportements différents selon la nature des échantillons. La curcumine native présente une perte de masse très limitée (< 0,5 %) après 2 h à 150 °C, traduisant une bonne résistance à l'oxydation à température modérée. Cette stabilité relative s'explique par la structure aromatique conjuguée de la

molécule, dont les cycles aromatiques confèrent une forte inertie thermique et chimique (Amalraj *et al.*, 2017). La légère diminution de masse observée peut ainsi provenir d'une activité antioxydante résiduelle, la curcumine est capable de piéger les espèces réactives de l'oxygène par transfert d'hydrogène ou addition oxydative sur ses groupements phénoliques et β-dicétoniques (Zamanidehyaghoubi *et al.*, 2024). Dans ce contexte, la perte de masse observée ne traduit pas une dégradation thermique, mais une oxydation.

Les nanoparticules de curcumine montrent une perte légèrement plus élevée (≈ 1,5 %) suggérant une sensibilité accrue à l'oxydation. Ce comportement peut être relié à leur surface spécifique plus importante et à leur structure amorphe partielle, qui exposent davantage de groupements En revanche, les nanoparticules enrobées de chitosane montrent la perte de masse la plus importante (≈ 3 %). Cette évolution traduit une sensibilité accrue à l'oxydation du système enrobé, amorcée autour de 150 °C et associée à la formation de composés volatils. Elle peut être liée à la présence du polymère à l'interface, qui modifie l'environnement chimique des nanoparticules et favorise des processus oxydatifs à température modérée, sans qu'il soit possible d'attribuer ce comportement à un constituant unique.

Par ailleurs, la présence du chitosane, de nature hydrophile et thermosensible, peut favoriser la rétention d'humidité résiduelle et contribuer à l'accélération de réactions secondaires. Le chitosane natif présente un profil isotherme comparable, indiquant que des processus oxydatifs ou de dégradation sont amorcés dans cette gamme de température (Szymańska and Winnicka, 2015). Ainsi, la température choisie (150 °C), bien qu'inférieure au seuil de dégradation de la curcumine, se situe à la limite de stabilité du chitosane et permet de mettre en évidence l'influence de l'enrobage polymère sur le comportement oxydatif du système.

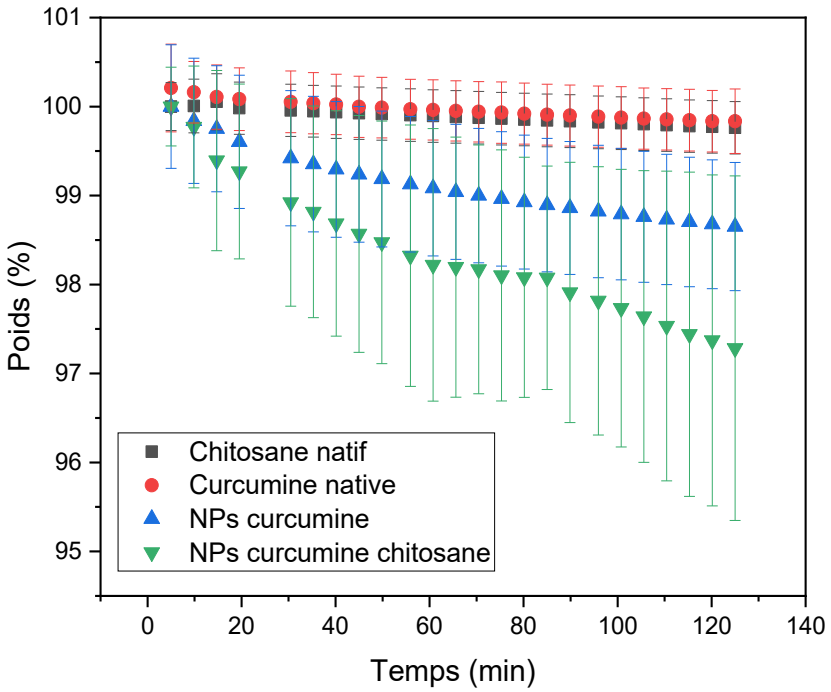

Figure 35 : Suivi isotherme de la perte de masse à 150 °C sous atmosphère oxydante pour la curcumine native, les nanoparticules de curcumine (NPs curcumine), les nanoparticules enrobées de chitosane (NPs curcumine-chitosane) et le chitosane natif

Dans l'ensemble, la nanostructuration de la curcumine modifie sa réactivité vis-à-vis de l'oxydation : elle accroît son interaction avec l'oxygène, en lien avec l'exposition accrue de fonctions phénoliques réactives, tout en s'accompagnant d'une légère diminution de la stabilité thermique globale (Chen *et al.*, 2014; Hu *et al.*, 2019). Quant à l'enrobage au chitosane, il n'apporte pas de protection contre l'oxydation et semble au contraire introduire une composante moins stable du point de vue thermique et oxydatif. Ce comportement pourrait s'expliquer par le mode d'incorporation du polymère, qui ne correspond pas à un enrobage continu de type cœur-coquille mais plutôt à une association partielle au sein de particules mixtes. Cela souligne la nécessité d'explorer d'autres matrices polymères ou antioxydantes plus thermostables. Les analyses thermogravimétriques ont permis d'évaluer la résistance des différentes formes de curcumine à la dégradation thermique et à l'oxydation. Toutefois la sensibilité à l'humidité constitue également un facteur déterminant pour la conservation et la fonctionnalité des poudres nanostructurées.

Au-delà de la stabilité thermique et oxydative, la sensibilité à l'humidité constitue un autre facteur déterminant pour la conservation et l'utilisation des poudres nanostructurées. Bien que

la redispersion complète des nanoparticules après lyophilisation n'ait pas pu être obtenue dans les conditions étudiées, l'analyse des poudres reste essentielle pour identifier les mécanismes de déstabilisation induits par le séchage et comprendre l'influence de l'humidité sur la structure et l'évolution des systèmes nanostructurés. Ces éléments constituent une base indispensable pour l'optimisation ultérieure des stratégies de stabilisation.

4) Comportement hygroscopique des poudres nanostructurées

L'étude de la stabilité des poudres ne peut être dissociée de leur sensibilité à l'humidité, facteur clé influençant leur conservation et leurs propriétés fonctionnelles (Hancock and Zografi, 1997). L'adsorption d'eau par les matrices organiques peut en effet induire des phénomènes de plastification, de recristallisation ou de dégradation hydrolytique, particulièrement marqués pour les systèmes amorphes ou contenant des polymères hydrophiles (Frank and Matzger, 2019). Dans cette optique, la caractérisation du comportement hygroscopique permet d'évaluer la capacité des matériaux à adsorber la vapeur d'eau et à maintenir leur intégrité structurale en conditions humides (Szymańska and Winnicka, 2015).

Les mesures ont été réalisées sur la curcumine native, les nanoparticules de curcumine et les nanoparticules enrobées de chitosane afin d'évaluer leur capacité de sorption d'eau. L'évolution de la masse en fonction de l'humidité relative a été suivie par analyse gravimétrique dynamique, permettant de quantifier la teneur en eau à l'équilibre et de mettre en évidence les phénomènes physiques associés à l'eau adsorbée, caractéristiques de chaque système.

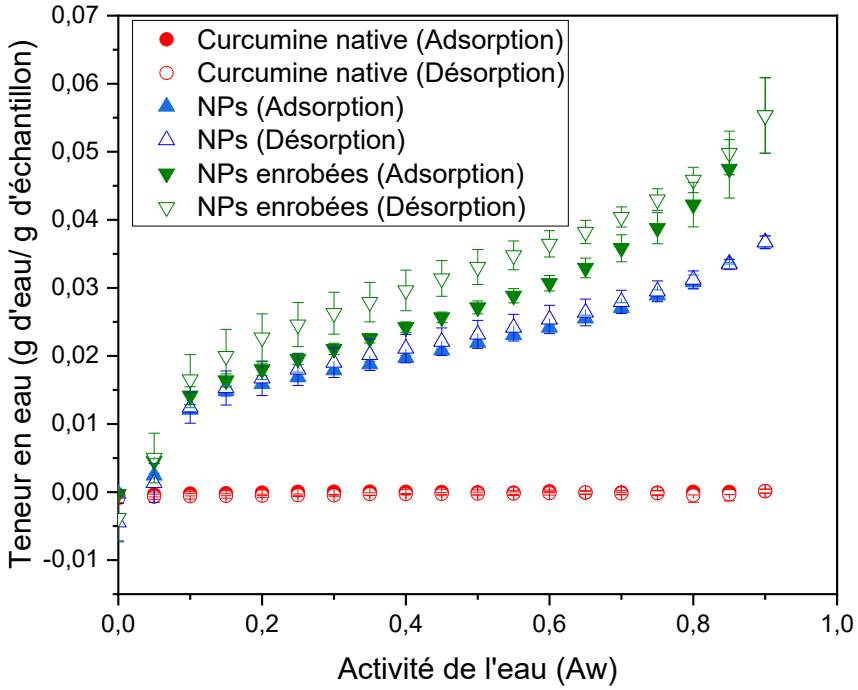

Figure 36 : Isothermes d'adsorption et de désorption de vapeur d'eau des poudres de curcumine native, de nanoparticules de curcumine et de nanoparticules enrobées de chitosane, mesurées à 25 °C.

Les isothermes d'adsorption et de désorption de vapeur d'eau sont représentées sur la Figure 36 montrent des comportements nettement différents selon la nature du matériau. La curcumine native présente une courbe pratiquement plate sur l'ensemble de la gamme d'activité de l'eau (A_w de 0 à 0,9) avec une teneur inférieure à 0,001 g H_2O. g^{-1} d'échantillon. Ce comportement hydrophobe, typique des composés peu polaires, traduit une très faible affinité pour la vapeur d'eau et l'absence de sites d'adsorption hydrophiles accessibles.

En revanche, les nanoparticules de curcumine montrent une adsorption nettement supérieure. La teneur en eau passe d'environ 0,012 g H_2O. g^{-1} d'échantillon (A_w = 0,1) à 0,037 g H_2O. g^{-1} d'échantillon (A_w= 0,9). Bien que ces valeurs restent quantitativement faibles comparativement aux poudres polymères hydrophiles (le chitosane adsorbant typiquement 14-16 % d'eau à Aw ≈ 0,6,), cette augmentation traduit l'effet conjoint de la surface spécifique accrue et de la structure amorphe induite par la nanoprécipitation, favorisant l'adsorption de l'eau sur des sites énergétiquement désordonnés, conformément aux comportements décrits pour les formes amorphes pharmaceutiques (Hancock and Zografi, 1997; Szymańska and Winnicka, 2015). L'hystérèse observée entre adsorption et désorption demeure limitée (< 0,01 g H_2O. g^{-1}

d'échantillon), et reste du même ordre de grandeur que l'incertitude expérimentale, ce qui ne permet pas de conclure à un phénomène irréversible marqué. Les nanoparticules enrobées de chitosane présentent la capacité de sorption la plus élevée, atteignant environ 0,055 g $H_2O.g^{-1}$ d'échantillon à une Aw de 0,9, soit une augmentation d'environ 50 % par rapport aux nanoparticules de curcumine non enrobées. L'enrobage polymère accroît ainsi fortement l'affinité pour la vapeur d'eau, en raison de la présence de nombreux groupements hydroxyle et amine du chitosane, capables d'établir des liaisons hydrogène avec les molécules d'eau. La courbe présente également une hystérèse plus marquée que pour les autres systèmes, traduisant une rétention d'eau plus forte dans la matrice polymère et une désorption incomplète. Ce comportement est typique des systèmes hydrophiles à réseau partiellement gonflables, où l'eau adsorbée stabilise des micro-domaine internes (Szymańska and Winnicka, 2015).

Les isothermes d'adsorption des nanoparticules de curcumine et des nanoparticules enrobées de chitosane ont été ajustées à l'aide du modèle de GAB (Guggenheim-Anderson-de Boer), en considérant uniquement la branche d'adsorption. Pour les nanoparticules de curcumine, l'ajustement est excellent ($R^2 = 0,994$) et conduit à une teneur en eau de la monocouche Wm = $1,10 \times 10^{-3}$ $mol.g^{-1}$, soit environ 0,020 g $H_2O.g^{-1}$. Pour les nanoparticules enrobées de chitosane, les paramètres obtenus sont Wm = $9,67 \times 10^{-4}$ $mol.g^{-1}$ (0,017 g $H_2O.g^{-1}$) avec un coefficient de corrélation R^2 = 0,993. Les paramètres complets du modèle GAB sont regroupés dans le **Tableau *14***.

Tableau 14 : Paramètres du modèle GAB obtenus à partir des isothermes d'adsorption

Système	**Wm ($mol.g^{-1}$)**	**Wm (g $H_2O.g^{-1}$)**	**C**	**K**	**R^2**
NP curcumine	$1,10x10^{-3}$	0,020	55,8	0,51	0,994
NP enrobées de chitosane	$9,67x10^{-4}$	0,017	18,6	0,80	0,993

Wm correspond à la teneur en eau de la monocouche. La constante C traduit l'énergie d'interaction entre l'eau et la surface du solide, tandis que le paramètre K décrit le comportement de l'eau dans les multicouches (K proche de 1 indiquant une eau proche de l'état liquide).

Les tendances observées sont cohérentes avec les travaux antérieurs sur les poudres amorphes et les systèmes nanoparticulaires à base de polymères hydrophiles. Plusieurs études ont montré que la réduction de taille et l'augmentation de la surface spécifique favorisent l'adsorption d'eau et la plastification des matrices organiques, en raison d'une plus grande exposition des sites polaire et d'une diminution de l'énergie de cohésion moléculaire (Hancock and Zografi,

1997). De même, l'incorporation de biopolymères, tels que le chitosane accentue la sensibilité à l'humidité : ses groupements -OH et -NH_2 interagissent fortement avec la vapeur d'eau, entraînant une rétention accrue et parfois des transitions physiques comme le gonflement ou la perte de rigidité (Szymańska and Winnicka, 2015). Ces effets ont également été observés pour d'autres nanoparticules à base de polysaccharides, où la présence d'eau modifie la structure et la texture du matériaux, conduisant à une hygroscopie accrue et une stabilité réduite en milieu humide. Dans le cas présent, ces résultats confirment clairement que les nanoparticules de curcumine présentent une hygroscopie et une hydrophilie significativement plus élevées que la curcumine native, en raison de leur état amorphe et de leur surface spécifique accrue.

Un comportement comparable a été rapporté pour diverses poudres riches en polyphénols, telles que la curcumine, les catéchines ou la quercétine. Bien que ces molécules soient globalement peu solubles dans l'eau et de nature majoritairement hydrophobe, leur richesse en groupements hydroxyles favorise néanmoins l'adsorption de vapeur d'eau en surface, en particulier à l'état amorphe. Plusieurs travaux ont montré que cette prise d'humidité s'accompagne d'une plastification progressive des matrices organiques et d'une augmentation de la mobilité moléculaire, favorisant l'agglomération et la perte de coulabilité au-delà de 60 % d'humidité relative.

Globalement, ces résultats montrent que la nanostructuration accroît légèrement la sensibilité des poudres à l'humidité, tandis que l'enrobage par le chitosane amplifie considérablement ce phénomène. Cette hydrophilie renforcée, liée à la présence de fonctions polaires accessibles en surface, se traduit par une augmentation significative de la teneur en eau adsorbée par rapport à la curcumine native. Si cette propriété peut potentiellement faciliter la redispersion en milieu aqueux, elle constitue également une limite pour la conservation à long terme, nécessitant un conditionnement à faible humidité relative.

Ainsi, l'ensemble des résultats obtenus met en évidence les effets contrastés de la nanostructuration et de l'enrobage sur le comportement physicochimique de la curcumine. Si la réduction de taille et la formation de nanoparticules permettent d'obtenir des dispersions aqueuses homogènes, contrairement à la curcumine native connue pour sa très faible dispersibilité, elles s'accompagnent d'une sensibilité accrue à l'humidité et à la température. L'enrobage au chitosane, envisagé comme stratégie de stabilisation, modifie profondément les propriétés de surface sans toutefois prévenir les phénomènes de dégradation ou de sorption d'eau à long terme. Ces observations soulignent la nécessité d'un compromis entre performance

fonctionnelle et stabilité, et ouvrent la voie à des approches de formulation plus élaborées pour améliorer la conservation et la robustesse des poudres nanostructurées de curcumine.

4. Conclusion

Ce chapitre a permis d'examiner la stabilité physicochimique de la curcumine sous différentes formes (native, nanoparticule et enrobée de chitosane) à travers une approche combinant analyses thermiques, hygroscopiques et morphologiques.

Les résultats montrent que la nanoprécipitation permet d'obtenir des nanoparticules de curcumine solides et sphériques, présentant une bonne homogénéité initiale et une charge de surface positive après enrobage par le chitosane. Cependant, les études de stabilité colloïdale ont révélé que le chitosane ne confère pas une stabilisation durable en milieu aqueux : malgré l'inversion de charge, les dispersions demeurent sensibles à des phénomènes de déstabilisation au cours du temps, traduisant une solubilité résiduelle du composé et un déséquilibre diffusif persistant. La lyophilisation des dispersions a permis de convertir ces systèmes en poudres sèches, bien que la formation d'agrégats subsiste partiellement. L'ajout de cryoprotecteurs tels que le tréhalose et le saccharose permet de conserver la morphologie et limite partiellement l'agrégation, conformément à leur rôle bien documenté de matrice vitreuse protectrice, tandis que le chitosane, en faible concentration, n'agit pas comme un véritable agent cryoprotecteur.

Les analyses thermogravimétriques ont mis en évidence une stabilité thermique légèrement réduite des nanoparticules par rapport à la curcumine native, attribuée à leur structure amorphe et à leur surface spécifique élevée. L'enrobage par le chitosane modifie la cinétique de dégradation sans accroître la stabilité thermique globale, et les tests isothermes ont mis en évidence une perte de masse accélérée sous atmosphère oxydante. Ce comportement ne remet pas en cause le pouvoir antioxydant intrinsèque de la curcumine, mais traduit plutôt la plus grande exposition de la matière en raison de la nanostructuration et la contribution du polymère, connu pour sa sensibilité thermo-oxydative à température modérée.

Enfin, les mesures hygroscopiques ont montré que la nanostructuration accroît la sensibilité des poudres à l'humidité, traduisant une augmentation de l'hydrophilie apparente de la curcumine lorsqu'elle est sous forme nanoparticulaire, phénomène fortement amplifié par la présence du chitosane, dont la nature hydrophile favorise la rétention d'eau. Si cette hydrophilie accrue peut faciliter la redispersion en milieu aqueux, elle constitue en revanche une contrainte majeure pour la conservation à long terme, nécessitant un conditionnement sous atmosphère sèche. Il convient toutefois de noter que les conditions expérimentales employées (notamment les faibles

teneurs en chitosane et l'absence de co-stabilisant) peuvent avoir limité l'efficacité des approches testées. Des travaux complémentaires seraient nécessaires pour préciser l'influence des paramètres de formulation sur la stabilité des nanoparticules après séchage.

Dans l'ensemble, ce travail met en évidence le caractère ambivalent de la nanostructuration et de l'enrobage : ces approches améliorent la dispersibilité et la fonctionnalité immédiate des poudres, mais au prix d'une stabilité limitée face aux contraintes environnementales. Ces résultats ouvrent la voie à de nouvelles stratégies de formulation (associant polymères mixtes, agents antioxydants ou procédés de séchage optimisés) afin d'obtenir des poudres de curcumine plus robustes, adaptées aux applications alimentaires ou nutraceutiques. Ces travaux constituent ainsi une base pour le développement de formulations sèches de curcumine plus stables, où la maîtrise de l'humidité et de la température demeure un enjeu essentiel pour préserver les propriétés fonctionnelles du composé.

IV. Utilisation de nanoparticules de curcumine pour la stabilisation d'émulsions de Pickering

1. Introduction

Les résultats dans les chapitres précédents ont montré que la nanostructuration de la curcumine et son enrobage éventuel par le chitosane modifient profondément ses propriétés physico-chimiques : homogénéité des particules, état amorphe, hygroscopie accrue, sensibilité au mûrissement d'Ostwald et comportement thermique spécifique. Au-delà de ces aspects liés à la stabilité des poudres, ces caractéristiques influencent également le comportement interfacial des particules, en particulier leur capacité à s'adsorber à une interface huile/eau et à y former une couche cohésive. Or, cette aptitude à s'organiser à l'interface constitue un prérequis essentiel pour la stabilisation d'émulsions de Pickering, où des particules solides jouent le rôle d'agents émulsifiants. Ainsi, les propriétés structurelles, hygroscopiques et de surface établie précédemment fournissent les éléments nécessaires pour évaluer leur potentiel en tant que stabilisants de telles émulsions.

Les émulsions de Pickering constituent une alternative robuste, naturelle et de plus en plus recherchée aux émulsions stabilisées par tensioactifs (Carvalho-Guimarães *et al.*, 2022). Leur stabilité repose sur l'adsorption de particules solides à l'interface huile/eau. Cette adsorption est associée à une énergie d'ancrage extrêmement élevée rendant la désorption thermodynamiquement défavorable (Guzmán *et al.*, 2022). Cette barrière particulaire confère aux gouttelettes une résistance remarquable à la coalescence et au mûrissement d'Ostwald, généralement supérieur à celle de tensioactifs moléculaires (Gauthier and Capron, 2021).

L'efficacité des particules dans ces systèmes dépend étroitement de caractéristiques clés : l'angle de contact qui contrôle le type d'émulsion formé (huile/eau ou eau/huile), la taille des particules, qui détermine la surface interfaciale couverte (les particules nanométriques assurant généralement une couverture plus dense), la charge de surface et les interactions répulsives qui influencent la densité de la couche interfaciale ainsi que l'état structural (amorphe ou cristallin) qui conditionne la rigidité et l'ancrage interfacial (Gauthier and Capron, 2021; Guzmán *et al.*, 2022).

Dans ce contexte, les nanoparticules de curcumine étudiées ici présentent un profil interfacial favorable : leur taille nanométrique permet potentiellement une couverture dense. Leur hydrophobie leur confère une affinité naturelle pour l'interface huile/eau. Leur structure amorphe, propriété susceptible d'influencer la dynamique d'adsorption et la rigidité

interfaciale, s'inscrit dans les effets connus des caractéristiques morphologiques sur l'organisation des particules (Guzmán *et al.*, 2022). L'enrobage au chitosane modifie la mouillabilité et la charge, paramètres déterminants du type d'émulsion stabilisé (rôle du contact angle). Enfin, leur caractère antioxydant constitue une fonctionnalité rare parmi les particules stabilisantes et pertinente pour la protection des phases huileuses.

Bien que plusieurs travaux aient démontré l'usage de particules végétales, de polyphénols ou de biopolymères hydrophobes comme stabilisant de Pickering, très peu d'études ont exploré l'utilisation exclusive de nanoparticules de curcumine issue de nanoprécipitation (Hossain *et al.*, 2021; Li *et al.*, 2022). Les quelques travaux disponibles portant sur des dispersions de nanoparticules ou des poudres nanostructurées à base de curcumine indiquent pourtant un potentiel interfacial réel (Zembyla *et al.*, 2018; Wang *et al.*, 2023).

Ce chapitre vise à déterminer dans quelle mesure ces nanoparticules (nues ou enrobées de chitosane) peuvent stabiliser des émulsions de Pickering. Plus précisément d'(i) évaluer leur capacité à stabiliser des émulsions huile/eau en comparaisons avec des systèmes témoins. (ii) analyser l'influence de leur mouillabilité et de leur charge sur la stabilisation des gouttelettes. (iii) étudier l'effet de la fraction huileuse sur la distribution des tailles et la stabilité cinétique et (iv) identifier les mécanismes dominants de stabilisation ou de déstabilisation en présence de chitosane.

2. Caractérisation des nanoparticules : taille, charge et mouillabilité

Les nanoparticules de curcumine utilisées dans cette études présentes, conformément aux chapitres précédents, des tailles nanométriques comparables avant et après enrobage au chitosane avec une distribution relativement étroite. L'enrobage induit une inversion nette du potentiel zêta confirmant la présence d'une couche polymère adsorbée. Ainsi, deux familles de particules bien définies sont disponibles pour la stabilisation interfaciale des nanoparticules de curcumine hydrophobes et chargées négativement, et des nanoparticules enrobées de chitosane de charge positive. La similarité des tailles permet d'isoler plus clairement l'effet de la charge et de la mouillabilité dans les sections suivantes.

Les mesures d'angle de contact, représenté sur la Figure 37, montrent que les nanoparticules de curcumine non enrobées présentent un angle moyen d'environ 102°, ce qui traduit une surface globalement hydrophobe, tandis que les nanoparticules enrobées de chitosane affichent

un angle moyen plus faible, autour de 64°, indiquant un caractère plus hydrophile.

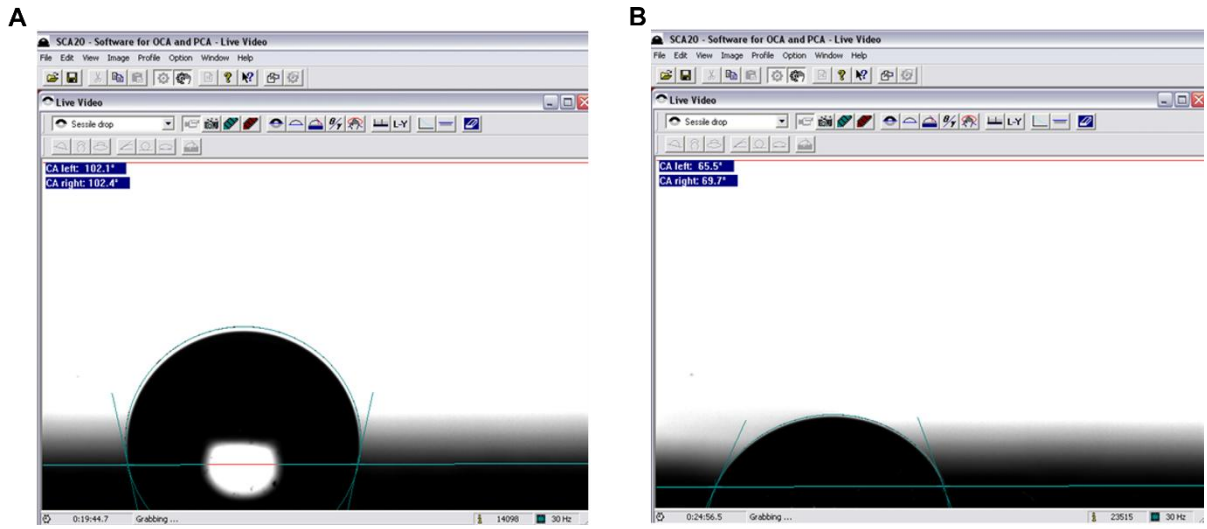

Figure 37 : Mesures d'angle de contact à l'état sec des nanoparticules de curcumine. (A) Nanoparticules de curcumine non enrobées. (B) Nanoparticules de curcumine enrobées de chitosane.

Dans les émulsions de Pickering, l'angle de contact (θ) constitue un paramètre central gouvernant la localisation des particules à l'interface et, par conséquent, le type d'émulsion stabilisée. La littérature décrit classiquement que l'énergie d'adsorption atteint un maximum pour des angles proches de 90°, la particule étant alors partiellement mouillée par les deux phases et fortement piégée à l'interface (Aveyard *et al.*, 2003). Lorsque $\theta < 90°$, les particules présentent une affinité accrue pour la phase aqueuse et favorisent la formation d'émulsions huile dans eau, tandis que des angles $\theta > 90°$ traduisent une mouillabilité préférentielle par l'huile, conduisant plutôt à des systèmes eau dans huile (Binks and Lumsdon, 2000).

Tableau 15 : Angles de contact obtenus pour les nanoparticules de curcumine non enrobées et enrobées de chitosane

Echantillons	Angle de contact θ (°)
Nanoparticules de curcumine non enrobées	102,1 ± 5,3
Nanoparticules de curcumine enrobées de chitosane	64,0 ± 6,8

Les valeurs mesurées ici, présentées dans le Tableau 15, suggèrent donc que les nanoparticules de curcumine avec un angle de contact légèrement supérieur à 100° ont une affinité plus forte pour la phase huileuse, ce qui pourrait favoriser des configurations de type eau dans huile ou, au minimum, une adsorption biaisée vers l'huile. A l'inverse, les nanoparticules de curcumine enrobées de chitosane, avec un angle de l'ordre de 65° sont davantage mouillées par l'eau et

devraient donc privilégier des émulsions huile dans eau, ce qui est le type d'émulsion visé dans ce travail.

Ce comportement est cohérent avec le rôle attendu du chitosane, biopolymère hydrophile dont la présence en surface augmente la fraction de groupes polaires exposés à la phase aqueuse et diminue la mouillabilité par l'huile (Sharkawy *et al.*, 2020; Meng *et al.*, 2023). Des tendances similaires ont été observées pour d'autres systèmes de particules organiques ou biopolymères destinés à la stabilisation d'émulsions de Pickering, où la modification de surface permet d'ajuster l'angle de contact et donc le type de stabilité de l'émulsion formée (de Carvalho-Guimarães *et al.*, 2022). Dans le cas particulier de la curcumine, Ghirro *et al.*, (2022) ont développé des émulsions de Pickering stabilisées par des particules solides à base de curcumine obtenues par dispersion solide dans une matrice de κ-carraghénane. Les particules présentent un caractère hydrophile compatible avec la stabilisation d'émulsions huile-dans-eau et s'adsorbent efficacement à l'interface, comme confirmé par microscopie confocale. Les émulsions obtenues (φ huile = 0,4-0,6 ; 4-4,7 % de particules) montrent une excellente stabilité macroscopique sur 28 jours, sans crémage significatif, et une croissance très limitée de la taille des gouttelettes. Les auteurs rapportent également une stabilité oxydative fortement améliorée par rapport à des mayonnaises commerciales, attribuée à la barrière particulaire interfaciale et à l'activité antioxydante intrinsèque de la curcumine. Ces systèmes présentent en outre des propriétés texturales proches de celles de sauces de type mayonnaise allégées, soulignant le fort potentiel des particules à base de curcumine comme stabilisants naturels d'émulsions de Pickering dans un contexte alimentaire.

Il convient toutefois de souligner certaines limites méthodologiques propres aux mesures réalisées dans ce travail. La préparation des lames (épaisseur du dépôt, rugosité de surface) n'a pas été strictement contrôlée, et la rugosité est connue pour influencer significativement les angles de contacts apparents, en particulier pour des matériaux particulaires (Chau *et al.*, 2009). Les valeurs mesurées doivent donc être interprétées comme des tendances relatives (nanoparticules non enrobées plus hydrophobes que les nanoparticules enrobées) plutôt que comme des mesures absolues. Néanmoins, combinées aux données de DLS (inversion de la charge, augmentation modérée en taille) et au comportement ultérieur en émulsion, elles confirment que l'enrobage par le chitosane modifie effectivement la mouillabilité de la surface et oriente le profil interfacial des nanoparticules de curcumine.

La suite du chapitre portera ainsi sur l'étude de l'influence des propriétés physico-chimiques des nanoparticules de curcumine (taille, charge, et mouillabilité) sur la formation et la stabilité

d'émulsions de Pickering, en comparaison avec un système témoin stabilisé par un tensioactif moléculaire de référence (Tween 80). L'objectif est de relier directement les caractéristiques physico-chimiques des nanoparticules à leur efficacité interfaciale dans un système multiphasique.

3. Stabilisation des émulsions de Pickering par les nanoparticules de curcumine

1) Caractérisation des gouttelettes formées

Les distributions granulométriques des émulsions stabilisées par les nanoparticules de curcumine ont été comparées à celles obtenues avec un tensioactif classique (Tween 80). Comme indiqué dans le Tableau 15, l'émulsion stabilisée par Tween 80 présente des gouttelettes fines (D50 ≈ 0,5 µm), tandis que les émulsions de Pickering stabilisées par les nanoparticules de curcumine montrent des tailles de gouttelettes plus élevées, de l'ordre de 2,7 µm pour les nanoparticules non enrobées et de 6,7 µm pour les nanoparticules enrobées de chitosane. Pour les émulsions de Pickering, les formulations ont été préparées à rapport massique Rm = m(nanoparticules)/m(huile) compris entre 0,001 et 0,04, en maintenant une masse de nanoparticules constante (0,02 g) et en faisant varier la fraction huileuse de 0,5 à 5 g.

Tableau 16 : D_{50} et span obtenus par granulométrie laser pour le témoin ainsi que les émulsions stabilisées par les nanoparticules de curcumine avec et sans chitosane après formations des émulsions (t_0)

	Eau et Tween 80	**Emulsion + NPs curcumine**	**Emulsion + NPs enrobées**
D_{50} (µm)	0,52 (±0,07)	2,71 (±0,76)	6,70 (±1,73)
Span	3,66 (±0,07)	4,16 (±1,44)	3,13 (±1,30)

En présence des nanoparticules de curcumine, les gouttelettes formées lors de l'émulsification présentent des tailles micrométriques modérées (D50 ≈ 2,7 µm), ce qui confirme la capacité des particules à s'adsorber à l'interface huile/eau et à limiter la coalescence. Ces tailles restent toutefois supérieures à celles obtenues avec un tensioactif classique tel que le Tween 80 (D50 ≈ 0,5 µm), conformément au comportement attendu pour des systèmes de Pickering. Ce résultat est cohérent avec les travaux montrant que des particules organiques nanométriques hydrophobes peuvent stabiliser efficacement des émulsions de Pickering (de Carvalho-Guimarães *et al.*, 2022).

Lorsque les nanoparticules sont enrobées par le biopolymère, le diamètre des gouttelettes augmente nettement (D_{50} ≈ 6,7 µm). Cette augmentation peut s'expliquer par : (i) une hydrophilie accrue des particules, liée à l'exposition des groupes amines protonés du chitosane, qui réduit leur affinité pour la phase huileuse et diminue ainsi l'énergie d'ancrage à l'interface, conduisant à une adsorption moins efficace lors de l'émulsification ; (ii) un encombrement stérique de la couche polymère, qui limite la densité de particules pouvant s'adsorber à la surface des gouttelettes, réduisant la capacité de couverture interfaciale et favorisant la coalescence partielle lors du cisaillement ; (iii) une fragilisation de la couche particulaire sous cisaillement, les particules enrobées étant plus sensibles aux contraintes mécaniques, ce qui peut perturber l'organisation du film interfacial au moment de l'émulsification et conduire à la formation de gouttelettes de plus grande taille. De tels phénomènes ont été rapportés dans la littérature, par exemple l'ajout d'une couche polymère ou d'une modification de surface sur des particules biopolymères entraîne souvent une taille de gouttelettes plus grande dans les émulsions de Pickering, liée à une mouillabilité mal optimisée ou à un ancrage moins efficace à l'interface (Hossain *et al.*, 2021; Meng *et al.*, 2023). En particulier pour les systèmes à base de chitosane, il a été montré que bien que la charge cationique améliore l'adsorption initiale, l'augmentation de l'hydrophilie et l'épaisseur de la couche peuvent conduire à une stabilisation moins fine, voire à des gouttelettes de plus grandes tailles (de Carvalho-Guimarães *et al.*, 2022). Les résultats suggèrent bien que l'enrobage au chitosane modifie favorablement la surface des particules de curcumine, cette modification peut paradoxalement réduire leur efficacité à générer des gouttelettes fines, ce qui doit être pris en compte dans la conception de systèmes d'émulsions de Pickering à base de curcumine.

2) <u>Stabilité colloïdale par diffusion multiple de la lumière</u>

La diffusion multiple de la lumière permet de suivre spatialement et temporellement les phénomènes de déstabilisation au sein du tube d'analyse. Une diminution de la rétrodiffusion dans la partie inférieure du tube traduit une clarification de la phase continue, tandis qu'une augmentation dans la partie supérieure est caractéristique d'un phénomène de crémage lié à la migration gravitationnelle des gouttelettes. En revanche, une variation de la rétrodiffusion dans la zone centrale du tube est principalement associée à un phénomène de coalescence, correspondant à la croissance des entités dispersées.

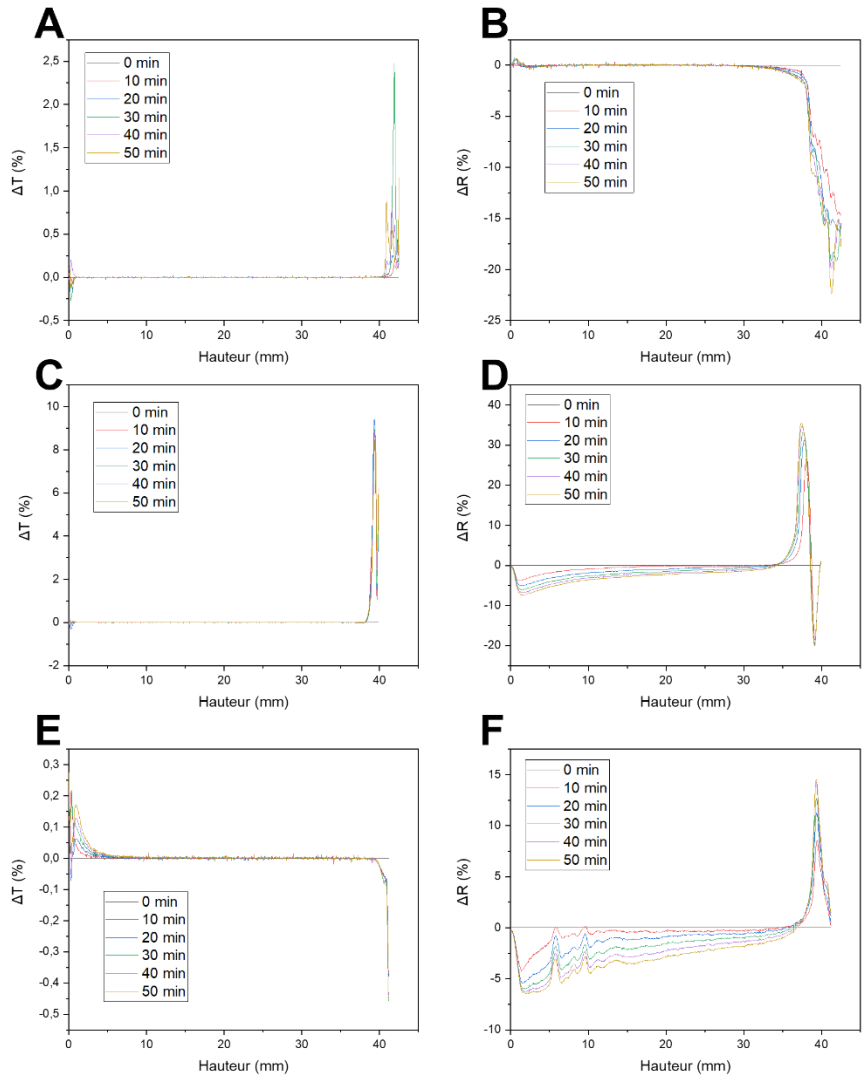

Figure 38 : Analyse par diffusion multiple de la lumière de la stabilité cinétique d'émulsions huile/eau : (A) transmission (ΔT) et (B) rétrodiffusion (ΔR) d'une émulsion témoin stabilisée par le Tween 80, (C) ΔT et (D) ΔR d'une émulsion de Pickering stabilisée par des nanoparticules de curcumine non enrobées, et (E) ΔT et (F) ΔR d'une émulsion de Pickering stabilisée par des nanoparticules de curcumine enrobées de chitosane.

Dans la présente étude, l'analyse est volontairement restreinte à la zone intermédiaire du tube (20–25 mm), afin de s'affranchir des effets de migration gravitationnelle que l'on peut voir apparaitre au cours du temps sur la Figure 38 et de se focaliser spécifiquement sur la stabilité interfaciale et les phénomènes de coalescence. Les tailles de gouttelettes relativement élevées observées dans ces systèmes peuvent être attribuées au mode d'émulsification employé, dont l'énergie de cisaillement reste limitée, ainsi qu'à l'absence de tensioactif moléculaire capable d'abaisser significativement la tension interfaciale, contrairement aux systèmes stabilisés par des agents tensio-actifs classiques.

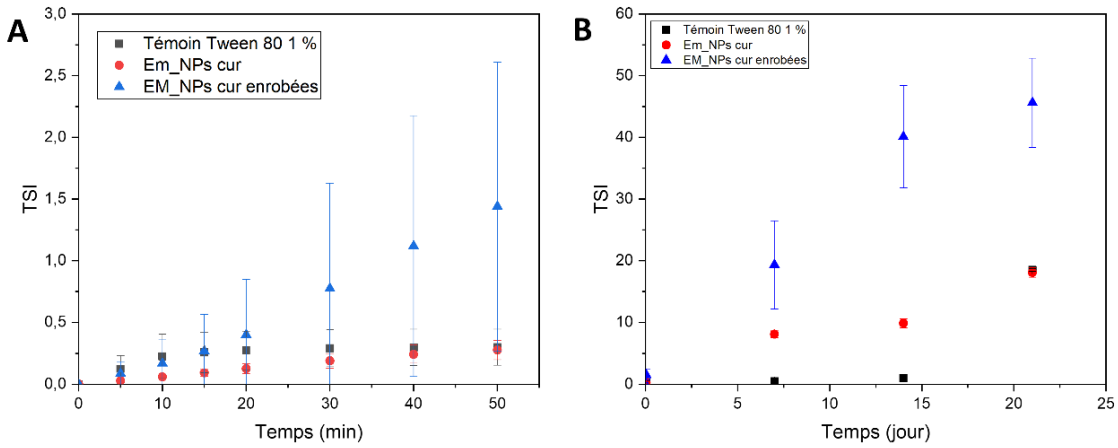

Figure 39 : Evolution du TSI sur la première heure (A) et 21 jours (B) à hauteur de 20-25 mm du tube pour le témoin (Tween 80) et les émulsions de Pickering avec et sans chitosane (Rm 0,01)

A court terme (Figure 39.A), l'émulsion stabilisé par le Tween 80 et par les nanoparticules de curcumine non enrobées présentent des TSI très faibles indiquant une stabilisation efficace immédiate des interfaces. Ce comportement est cohérent avec leur capacité à former rapidement une barrière interfaciale cohésive, comme attendu pour un tensioactif hydrophile (Tween 80) et pour des particules nanométriques hydrophobes (NPs Cur).

Sur le long terme (Figure 39.B), les mesures montrent une divergence nette entre les deux types de nanoparticules. L'émulsion stabilisée par les NPs cur présente une bonne résistance à la coalescence retardée et à la réorganisation interfaciale maintiennent une stabilité comparable à celle du tensioactif (TSI ≈ 18 à J_{21}). A l'inverse, les systèmes contenant du chitosane présentent des valeurs de TSI nettement plus élevée (TSI > 40), signe d'une déstabilisation progressive importante. L'hétérogénéité des courbes (écarts-types élevées) suggère une interface moins robuste sujette à des réarrangements dynamiques, ce qui correspond aux limites souvent observées pour les particules recouvertes de biopolymères hydrophiles

La bonne stabilité à long terme observée pour les émulsions stabilisées par les nanoparticules non enrobées peut s'expliquer par la forte énergie d'ancrage des particules solides hydrophobes à l'interface huile/eau. En effet, lorsque l'angle de contact est proche de 90°, l'énergie de désorption des particules devient très largement supérieure à l'agitation thermique, rendant leur adsorption quasi irréversible et conférant une barrière mécanique rigide à l'interface, limitant efficacement la coalescence (Binks, 2002). Ce comportement est caractéristique des émulsions de Pickering stabilisées par des particules solides rigides partiellement mouillables, dont la

stabilité est généralement supérieure à celle obtenue avec des tensioactifs classiques (Chevalier and Bolzinger, 2013).

À l'inverse, l'augmentation marquée du TSI observée pour les systèmes contenant du chitosane suggère une interface moins robuste. Le recouvrement polymère hydrophile modifie la mouillabilité initiale des particules de curcumine et diminue ainsi l'énergie d'ancrage interfaciale. De plus, les couches de biopolymères présentent une organisation plus souple et dynamique que les couches de particules solides rigides, favorisant des réarrangements interfaciaux progressifs et des phénomènes de désorption partielle au cours du temps. Cette évolution conduit à une perte d'efficacité de la barrière mécanique interfaciale et explique la déstabilisation progressive par coalescence retardée observée expérimentalement

Ces observations confirment que l'enrobage au chitosane, bien qu'il entraîne une inversion de la charge de surface des particules, réduit leur capacité à stabiliser durablement l'interface. Les particules enrobées présentent en particulier une faible résistance au cisaillement, conduisant à une couche interfaciale moins dense et plus sensible aux réarrangements, ce qui se traduit par une déstabilisation progressive, comme observée ici.

Toutefois, la stabilité d'une émulsion de Pickering ne dépend pas uniquement de la nature des particules. La quantité relative de particules disponibles pour couvrir la surface interfaciale, c'est-à-dire le rapport huile/particules, constitue un facteur déterminant. Les études fondatrices de Binks (2002) et de Chevalier & Bolzinger (2013) montrent que les particules doivent être présentes en quantité suffisante pour assurer une couverture complète de l'interface nouvellement créée ; sinon, la coalescence primaire est inévitable. Yang *et al.* (2017) ont également montré que le déficit de particules conduit à une saturation interfaciale, caractérisée par une augmentation rapide du diamètre des gouttelettes et une perte de stabilité cinétique.

Cette hypothèse est appuyée par les données de DLS après cisaillement, qui mettent en évidence des comportements contrastés selon la nature des particules. Sans chitosane, la taille moyenne des nanoparticules n'augmente que modérément (151 à 357 nm), tandis que le PdI et le potentiel zêta restent quasi inchangés, indiquant une bonne résistance au cisaillement. À l'inverse, lorsque les nanoparticules sont enrobées de chitosane, la taille augmente massivement (138 à 3339 nm), traduisant une agrégation importante sous cisaillement. Cette agrégation réduit le nombre effectif de particules disponibles pour stabiliser l'interface, ce qui rend le système plus sensible aux effets de saturation interfaciale lorsque le rapport huile/particules (Rm) augmente. Dans cette optique, la section suivante examine systémiquement l'effet du ratio massique

huile/particules (Rm) sur la formation et la stabilité des émulsions, afin de discriminer le rôle de la disponibilité interfaciale et celui des propriétés intrinsèques des particules.

3) Influence du Rapport massique huile/particule sur la taille initiale des gouttelettes

La taille des gouttelettes, représenté en figure 38.A, augmente de manière monotone lorsque la teneur en huile augmente, mettant en évidence un effet de saturation interfaciale typique des systèmes de Pickering.

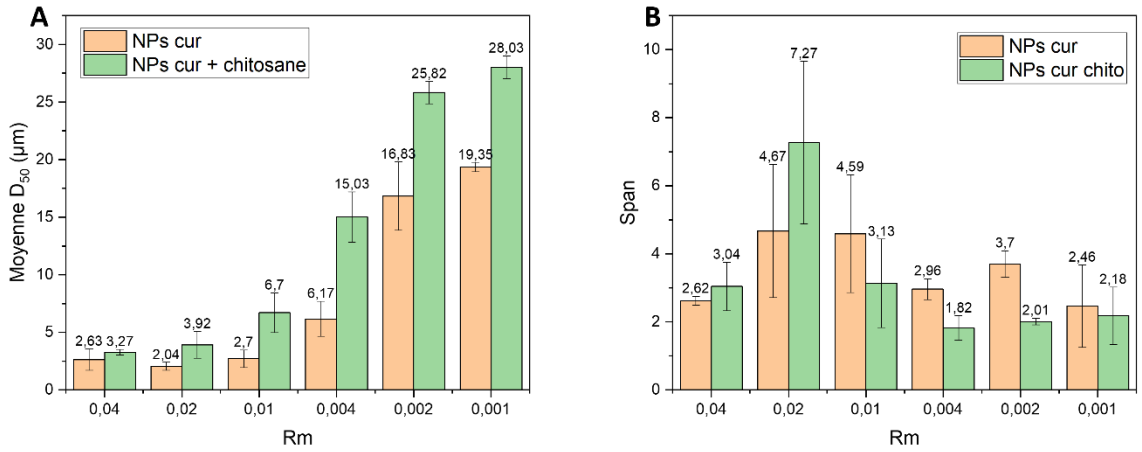

Figure 40 : Influence du rapport massique nanoparticules/huile (Rm) sur les propriétés granulométriques des émulsions de Pickering stabilisées par des nanoparticules de curcumine nues et enrobées de chitosane. (A) Diamètre médian des gouttelettes (D50) et (B) facteur de dispersion (Span) mesurés par granulométrie laser immédiatement après l'émulsification (t_0)

Pour les nanoparticules nues, le diamètre médian passe d'environ 2,0 µm à plus de 19 µm lorsque le ratio particules/ huile est multiplié par quarante. Une telle augmentation traduit un dépassement progressif de la capacité maximale de couverture interfaciale : lorsque la surface totale créée excède la quantité de particules disponibles, celles-ci ne peuvent plus empêcher la coalescence primaire. Ce mécanisme est bien établi dans les émulsions de Pickering, où la stabilité et la taille des gouttelettes sont directement gouvernées par la surface spécifique accessible des particules et leur densité d'adsorption.

En présence de chitosane, la même tendance est observée, mais avec des diamètres systématiquement plus élevés (3,3 à 28 µm). L'enrobage réduit en effet l'affinité interfaciale des particules et augmente l'encombrement stérique, diminuant la densité maximale de particules adsorbées à l'interface. Cette limitation est cohérente avec les travaux montrant que l'hydrophilie excessive ou la présence d'une couche polymère souple inhibe l'ancrage

interfacial, réduit l'énergie d'adsorption et augmente la quantité minimale de particules requise pour couvrir l'interface.

De plus, les distributions de tailles (span), représentées en figure 38.B, sont plus larges pour les particules enrobées, ce qui suggère une organisation interfaciale moins homogène et une plus grande sensibilité aux réarrangements sous cisaillement. Cette observation est en accord avec les analyses mécaniques d'interfaces particulaires chargées en polymères, où des films moins rigides et moins cohésifs conduisent à des phénomènes de coalescence partielle ou de réarrangements hétérogènes (Binks and Lumsdon, 2000; Gauthier and Capron, 2021).

Au global, ces résultats montrent que l'enrobage au chitosane n'agit pas seulement sur la mouillabilité, mais augmente la surface critique requise pour une stabilisation efficace, rendant ces systèmes particulièrement sensibles à la variation du ratio massique huile/particules.

4) Stabilité cinétique

L'analyse Turbiscan permet d'évaluer la dynamique de déstabilisation des émulsions au-delà de la seule taille initiale des gouttelettes. Contrairement aux mesures ponctuelles de granulométrie, cet outil renseigne sur l'évolution temporelle des phénomènes de déstabilisation interfaciale, tels que la coalescence et la floculation. Dans le cadre de cette étude, l'analyse étant réalisée à hauteur fixe du tube, l'interprétation se concentre volontairement sur ces mécanismes, indépendamment des migrations macroscopiques pouvant survenir dans d'autres zones de la colonne.

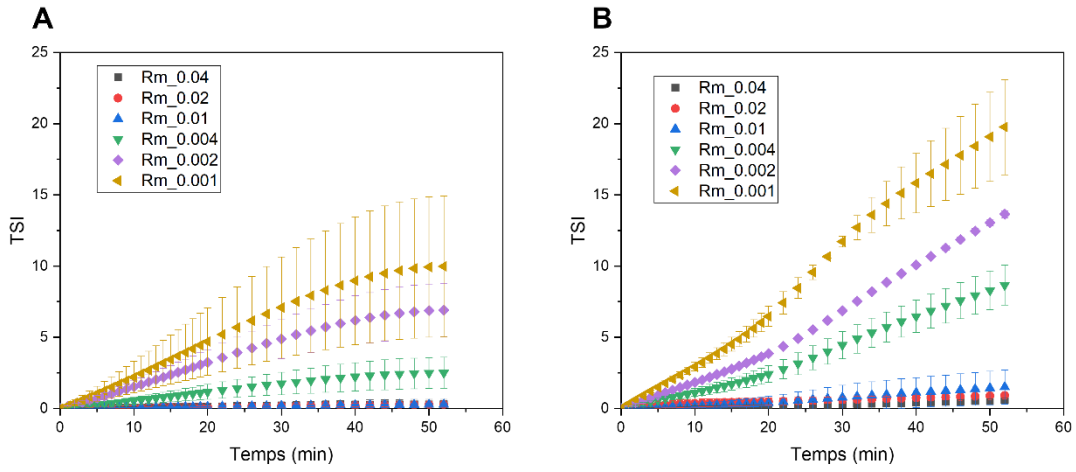

Figure 41 : Évolution du Turbiscan Stability Index (TSI) en fonction du temps, mesuré entre 20 et 25 mm de hauteur du tube, pour des émulsions stabilisées par des nanoparticules de curcumine sans chitosane (A) et enrobées de chitosane (B), pour différents rapports massiques nanoparticules/huile (Rm)

À court terme (Figure 41), sans chitosane, les TSI restent faibles pour les faibles Rm et n'augmentent significativement que lorsque la quantité d'huile devient trop importante (TSI ≈ 10), ce qui traduit une saturation de la capacité de recouvrement interfacial par les particules : lorsque la quantité de particules devient insuffisante pour couvrir toute l'interface créée, les gouttelettes formées sont plus grandes et l'émulsion devient simultanément moins stable, en accord avec les observations granulométriques et les mécanismes décrits pour les Pickering (Tcholakova *et al.*, 2008 ; Monteux & Williams, 2020). En présence de chitosane, les TSI sont plus élevés à toutes les conditions. Cette instabilité immédiate indique que les particules enrobées ne forment pas un film interfacial cohésif, en accord avec les limites rapportées pour les biopolymères hydrophiles, dont l'hydrophilie excessive ou la flexibilité réduit l'énergie d'ancrage et fragilise l'interface (Dickinson, 2020 ; Rayees *et al.*, 2024).

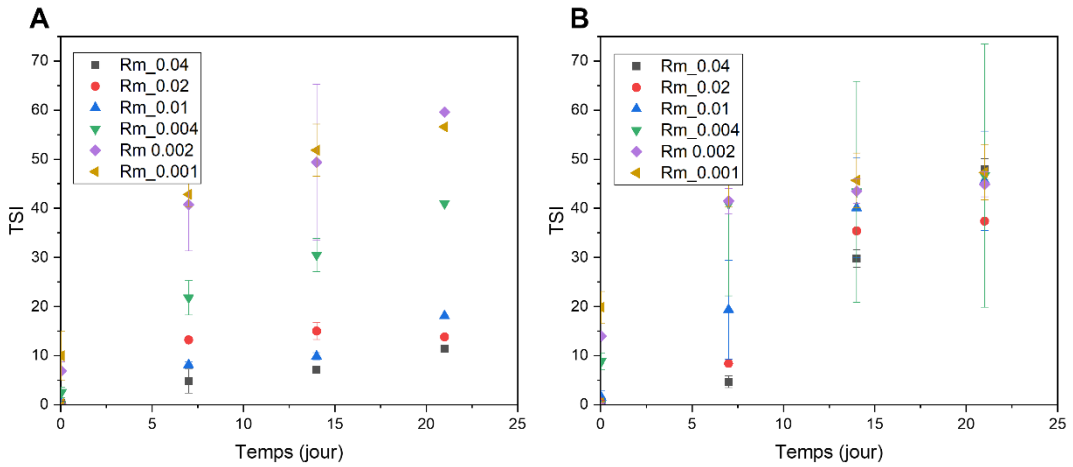

Figure 42 : Évolution du TSI sur 21 jours (zone 20–25 mm du tube) pour des émulsions stabilisées par des nanoparticules de curcumine nues (A) et enrobées de chitosane (B), pour différents Rm.

À long terme (**Figure *42***) sans chitosane, le TSI augmente avec le Rm (donc lorsque la quantité d'huile augmente par rapport à la quantité de nanoparticules). Avec chitosane, les TSI convergent vers des valeurs élevées (> 40), indépendamment du Rm. Cela indique que la déstabilisation n'est pas contrôlée par la couverture interfaciale, mais par une inefficacité intrinsèque de l'adsorption : même lorsque les particules sont en excès, la couche polymère hydrophile limite leur ancrage et leur organisation à l'interface. Des comportements similaires ont été rapportés pour des particules biopolymères modifiées où la faible mouillabilité empêche la formation d'un film interfacial continu (Bai *et al.*, 2019 ; Dickinson, 2020).

Ainsi, contrairement aux NPs nues, le facteur limitant pour les systèmes enrobés n'est pas la saturation interfaciale mais un défaut fondamental d'adsorption. Ce point est essentiel pour l'interprétation des résultats, car il signifie que l'augmentation de la quantité de particules ne suffit pas à compenser la diminution de leur affinité pour l'interface huile/eau induite par l'enrobage au chitosane. Autrement dit, même en présence d'un excès de particules, leur ancrage interfacial reste insuffisant pour assurer une stabilisation efficace. À ce stade, la localisation exacte des nanoparticules dans l'émulsion (interface huile/eau, phase huileuse, phase continue ou agrégats libres) n'a pas encore été établie. Ce paramètre reste critique pour interpréter les mécanismes de stabilisation observés, et fait l'objet de nombreuses discussions dans la littérature, notamment pour les particules biopolymères ou hydrophiles susceptibles de s'adsorber partiellement ou de rester dans la phase continue (Binks & Lumsdon, 2000 ; Monteux & Williams, 2020).

4. Conclusion

Ce chapitre avait pour objectif d'évaluer le potentiel des nanoparticules de curcumine issues de nanoprécipitation, nues ou enrobées de chitosane, en tant qu'agents stabilisants d'émulsions de Pickering huile-dans-eau. Les résultats obtenus montrent que les nanoparticules nues, caractérisées par une hydrophobie modérée ($\theta \approx 100°$) et une taille nanométrique homogène d'environ 140 nm, possèdent une réelle aptitude à s'adsorber à l'interface huile/eau. Elles permettent de stabiliser efficacement les gouttelettes formées lors de l'émulsification sous cisaillement, en limitant leur coalescence et en maintenant un diamètre médian de l'ordre de 2,7 µm, et assurent une stabilisation cinétique efficace à court et moyen terme, avec des niveaux de déstabilisation comparables à ceux obtenus avec un tensioactif de référence comme le Tween 80.

En revanche, l'enrobage par le chitosane modifie profondément leur comportement interfacial. L'hydrophilie marquée conférée par le polymère ($\theta \approx 64°$) diminue l'affinité des particules pour l'interface, limitant leur densité d'adsorption et conduisant à la formation de gouttelettes plus volumineuses, à des distributions de tailles plus larges et à une instabilité accrue, en particulier à long terme où les valeurs de TSI dépassent 40 après 21 jours. Ce comportement est cohérent avec les observations décrites pour d'autres particules biopolymère fortement hydrophiles, pour lesquelles la mouillabilité insuffisante et la faible rigidité du film interfacial compromettent l'efficacité de la stabilisation.

L'étude de l'influence du rapport particules/huile confirme que la stabilité des émulsions de Pickering dépend étroitement de la quantité de particules disponibles pour recouvrir la surface interfaciale générée lors de l'émulsification. Lorsque la fraction huileuse augmente, la saturation interfaciale devient dominante, entraînant une coalescence plus marquée et une augmentation rapide du diamètre des gouttelettes, conformément aux mécanismes classiquement décrits pour ce type de systèmes. Cette limite structurelle est encore accentuée dans les systèmes enrobés, où la déstabilisation apparaît pratiquement indépendante du ratio huile/particules, ce qui suggère une efficacité interfaciale compromise dès la formation de l'émulsion.

Dans l'ensemble, ces travaux montrent que les nanoparticules de curcumine issues de nanoprécipitation présentent un réel potentiel en tant que stabilisants de Pickering, à condition de conserver une hydrophobie suffisante et un design de surface adapté permettant un ancrage interfacial efficace. À l'inverse, l'enrobage au chitosane, bien qu'utile pour moduler la charge de surface ou améliorer la dispersion colloïdale en milieu aqueux, se révèle mal adapté à la stabilisation d'interfaces huile/eau. Ces résultats mettent en évidence l'importance du contrôle de la mouillabilité, de la morphologie et de la densité d'adsorption des particules dans la conception de systèmes Pickering performants, et ouvrent la voie à des stratégies de modification de surface plus ciblées, pouvant optimiser simultanément la stabilité interfaciale et les fonctionnalités spécifiques de la curcumine. Il serait par ailleurs nécessaire, dans la poursuite de ces travaux, de s'intéresser au devenir des nanoparticules de curcumine au cours du stockage des émulsions. En particulier, une éventuelle migration progressive de la curcumine vers la phase huileuse pourrait contribuer à l'évolution des propriétés interfaciales et à la déstabilisation à long terme des systèmes de Pickering.

Conclusion et Perspectives

Conclusion et Perspectives

I. Conclusion générale

Depuis plusieurs années, les nanoparticules issues de composés bioactifs naturels attirent un intérêt croissant pour améliorer la biodisponibilité et la stabilité de molécules peu solubles qui les composent. Malgré l'intérêt des approches de nanoprécipitation, les mécanismes gouvernant la formation et l'évolution de ces systèmes demeurent encore largement méconnus, en particulier lorsqu'il s'agit de particules constituées exclusivement d'un principe actif, sans matrice polymère associée. C'est dans ce contexte que s'inscrit ce travail de thèse. Son objectif était de mieux comprendre les phénomènes physico-chimiques impliqués dans la structuration et la déstabilisation de nanoparticules de curcumine obtenues par nanoprécipitation ainsi que d'identifier des leviers permettant d'en améliorer la stabilité.

Ce travail de thèse a été structuré en deux axes complémentaires. D'une part, l'identification et la caractérisation des mécanismes de déstabilisation susceptibles d'intervenir au cours du stockage, (agrégation, coalescence, cristallisation, mûrissement d'Ostwald). D'autre part, l'évaluation de stratégies visant à renforcer la robustesse de ces systèmes, que ce soit en phase dispersée liquide ou à l'état sec après lyophilisation. A travers cette approche, ce travail vise à établir des liens entre les conditions de formulation, stabilité colloïdale, et les propriétés structurales des particules, afin de mieux maîtriser leur stabilité et d'ouvrir des perspectives pour leur utilisation dans des matrices alimentaires ou cosmétiques.

Ce travail de thèse était articulé autour de plusieurs questions centrales :

- Quels mécanismes gouvernent l'évolution des nanoparticules de curcumine au cours du temps ? Est-ce lié à des phénomènes d'agrégation, de coalescence, de cristallisation ou bien à un processus de type mûrissement d'Ostwald ? Est-il possible de distinguer ces contributions et les modéliser à l'aide de modèles théoriques ?

- Dans quelle mesure l'ajout de polymères naturels, tels que le chitosane, influence-t-il la stabilité colloïdale des suspensions de nanoparticules ? Peut-il ralentir ou empêcher certains mécanismes de déstabilisation ?

- Quel est l'impact du séchage (lyophilisation) sur les propriétés structurales et colloïdales des nanoparticules ? Quelles conditions permettent d'améliorer la reconstitution de la suspension en phase aqueuse après remise en dispersion ?

Les premiers travaux réalisés au cours de cette thèse ont permis de démontrer la faisabilité de la formation de nanoparticules de curcumine en l'absence de stabilisant, tout en révélant leurs fortes limites de stabilité. L'étude de l'influence de la concentration, de la force ionique et de l'ajout de gomme d'acacia a mis en évidence une sensibilité marquée aux conditions du milieu et a montré que les suspensions obtenues ne pouvaient être maintenues stables que de manière transitoire. Dans un second temps, le recours à une approche plus contrôlée de nanoprécipitation basée sur l'addition directe d'une solution de curcumine dans l'acétone à un non-solvant aqueux a permis d'améliorer la reproductibilité de la formation des particules et de mieux isoler l'effet de paramètres opératoires tels que la température. Ces essais ont confirmé la faisabilité de la méthode tout en soulignant l'importance de conditions opératoires strictement définies pour maîtriser la taille et l'évolution des nanoparticules. Dans l'ensemble, ces résultats préliminaires ont mis en lumière à la fois le potentiel de la nanoprécipitation pour structurer la curcumine en particules colloïdales, et les verrous scientifiques associés à leur stabilité. Ils ont justifié la nécessité d'approfondir l'analyse mécanistique de l'évolution de ces systèmes afin d'identifier les facteurs déterminants et d'élaborer des stratégies de stabilisation efficaces.

Au-delà de ces premières observations générales, le travail mené dans la suite de la thèse a conduit à identifier la solubilité de la curcumine dans la phase continue comme le paramètre prépondérant contrôlant l'évolution des nanoparticules dans le temps, tandis que l'influence de la température et de la force ionique a été mise en évidence au stade de la formation des particules. L'ensemble des résultats obtenus a permis d'identifier de manière progressive et argumentée le mécanisme dominant de déstabilisation des nanoparticules de curcumine. Les mesures de potentiel Zêta > 30 mV (en valeur absolue), indiquent que les particules présentent initialement une stabilité électrostatique suffisante pour exclure un mécanisme d'agrégation rapide. La spectroscopie RMN à l'état solide a mis en évidence une très faible mobilité moléculaire de la curcumine au sein des nanoparticules, traduisant un état solide de la phase dispersée. Cette observation permet d'écarter l'hypothèse d'un mécanisme de coalescence, qui nécessiterait l'existence d'une phase liquide au sein des particules. Parallèlement, la diffraction des rayons X a mis en évidence une absence totale de cristallinité dans les premières heures suivant la nanoprécipitation, montrant que les particules sont majoritairement amorphes et qu'une recristallisation ne peut expliquer leur évolution dimensionnelle. Une fois ces voies écartées (agrégation, coalescence et cristallisation) l'hypothèse d'un mûrissement d'Ostwald devient la seule compatible avec les observations expérimentales. Afin de tester spécifiquement l'hypothèse d'un mûrissement d'Ostwald, l'influence de la fraction résiduelle d'acétone dans

la phase continue a été étudiée de manière systématique, ce paramètre contrôlant directement la solubilité de la curcumine dans les mélanges eau–acétone. Les résultats montrent que la vitesse de croissance des particules augmente systématiquement lorsque la fraction d'acétone, et donc la solubilité de la curcumine, est plus élevée. L'analyse cinétique, fondée sur l'ajustement au modèle de Lifshitz-Slyozov-Wagner (LSW), a montré que la croissance des particules est compatible avec un mécanisme de mûrissement d'Ostwald. Les valeurs de solubilité obtenues à partir du modèle LSW présentent une bonne cohérence d'ordre de grandeur avec les solubilités indépendamment mesurées par HPLC, ce qui renforce la validité globale du schéma mécanistique proposé. Toutefois, cette correspondance n'est pas parfaite, ce qui souligne les limites des hypothèses du modèle LSW dans un système réel tel que celui étudié ici. Ces divergences traduisent à la fois les limites intrinsèques du modèle, fondé sur des hypothèses idéalisées, telles que la dilution infinie ou l'absence d'interactions entre particules, et la complexité réelle du système où peuvent intervenir des phénomènes supplémentaires (interactions attractives résiduelles, empilement π–π entre noyaux aromatiques de la curcumine, réorganisation locale de surface, début de structuration interne). Ces observations soulignent que, si le mûrissement d'Ostwald constitue bien le mécanisme prépondérant dans nos conditions, la description quantitative de l'évolution des nanoparticules de curcumine pourrait être affinée par des modèles dépassant le cadre strict du LSW et intégrant plus finement les spécificités physico-chimiques du milieu dispersé. Ces résultats permettent ainsi de proposer un cadre mécanistique solide pour comprendre l'évolution des nanoparticules de curcumine, tout en illustrant la nécessité de contrôler la composition du milieu pour maîtriser leur stabilité.

L'étude approfondie de la stabilité de la curcumine sous forme solide (native, nanoparticulaire ou enrobée) a mis en évidence des modifications structurelles notables induites par la nanoprécipitation.

Les analyses thermogravimétriques ont révélé une légère diminution de la stabilité thermique des nanoparticules comparées à la curcumine native, traduisant la plus grande fragilité structurelle du matériau amorphe et l'augmentation de la surface spécifique. Le chitosane, lorsqu'il est présent en faible quantité, modifie la cinétique de dégradation mais ne confère pas de stabilisation thermique notable, ce qui est cohérent avec son comportement propre dans les mêmes conditions de température. Les mesures d'oxydation isotherme ont également montré une perte de masse plus marquée pour les nanoparticules, confirmant que la nanostructuration favorise l'exposition des fonctions phénoliques à l'oxygène, principalement via un effet de surface spécifique accrue. Une éventuelle contribution d'une porosité interne reste toutefois à

explorer. Cette observation, loin d'être un simple indicateur de dégradation, renseigne aussi sur la capacité antioxydante effective du matériau, qui s'exprime de manière plus importante lorsque la surface accessible est élevée. Enfin, les analyses hygroscopiques ont mis en évidence une sensibilité notable des poudres à l'humidité, fortement amplifiée par la présence de chitosane. Cette hydrophilie accrue, si elle peut favoriser la redispersion en milieu aqueux, est susceptible de constituer un facteur critique pour la conservation à long terme en raison d'une sensibilité potentielle à l'humidité, ce qui suggère la nécessité de conditions de stockage contrôlées.

Ainsi, l'ensemble des analyses thermiques, structurales et hygroscopiques dessine une image cohérente. L'amorphie confère au matériau des propriétés fonctionnelles intéressantes, mais au prix d'une stabilité réduite face aux contraintes environnementales.

La dernière partie du travail visait à évaluer le potentiel des nanoparticules de curcumine en tant qu'agents stabilisants d'émulsions de Pickering. Les résultats obtenus montrent clairement que les particules nues, caractérisées par une hydrophobie modérée ($\theta \approx 100°$) et une taille homogène (~140 nm), possèdent une réelle aptitude à s'adsorber à l'interface huile/eau. Cette adsorption se traduit par une diminution significative de la taille des gouttelettes et une stabilisation cinétique comparable à celle obtenue avec un tensioactif de référence sur des temps courts. À l'inverse, l'enrobage par le chitosane modifie profondément les propriétés interfaciales du système. La forte hydrophilie induite ($\theta \approx 64°$) réduit considérablement l'énergie d'adsorption des particules, limitant la formation d'une couche interfaciale dense. Les émulsions obtenues présentent alors des gouttelettes plus volumineuses, des distributions plus larges et une instabilité accrue, en particulier sur le long terme. L'étude de l'effet du ratio huile/particules a confirmé que la densité d'adsorption est un facteur critique, en accord avec les mécanismes classiques des émulsions de Pickering. L'enrobage, en diminuant l'affinité interfaciale, limite cette densité et compromet la capacité du système à recouvrir l'interface nouvellement générée. Ces résultats montrent que, si les nanoparticules de curcumine présentent un réel potentiel pour stabiliser des interfaces, leur efficacité dépend fortement de leur état de surface. La maîtrise de l'hydrophobie et de la rigidité de la couche adsorbée apparaît ainsi comme un levier majeur pour optimiser leur utilisation dans des matrices alimentaires.

II. Perspectives

Au regard des résultats obtenus, plusieurs perspectives peuvent être envisagées, visant à approfondir la compréhension des mécanismes gouvernant la formation, l'évolution et les

propriétés fonctionnelles des nanoparticules de curcumine obtenues par nanoprécipitation. Ces perspectives se structurent autour de trois axes principaux.

- *Comment les nanoparticules se comportent-elles dans des matrices alimentaires réelles ?*

Les études réalisées portent principalement sur des systèmes simplifiés. Il serait essentiel d'évaluer la stabilité colloïdale dans des milieux contenant protéines, ions divalents, lipides, ou polysaccharides alimentaires. Ces conditions complexes pourraient révéler des interactions favorables (complexation, ancrage interfacial) ou défavorables (floculation ionique, solubilisation accrue).

- *Serait-il possible de contrôler plus finement l'état physique (amorphe / cristallin) des nanoparticules ?*

Les résultats obtenus dans cette thèse montrent que les nanoparticules de curcumine sont majoritairement dans un état amorphe immédiatement après leur formation par nanoprécipitation. Une perspective majeure consiste à déterminer dans quelle mesure cet état peut être stabilisé dans le temps, ou au contraire s'il évolue spontanément vers une phase plus organisée thermodynamiquement plus stable. Cette question soulève un verrou fondamental : peut-on réellement lutter contre une transition spontanée vers un état cristallin plus stable de la matière, et par quels leviers physico-chimiques ?

Plusieurs stratégies pourraient être explorées pour retarder ou inhiber la cristallisation. La réalisation de la nanoprécipitation à température élevée suivie d'un refroidissement rapide pourrait favoriser la formation d'un état vitreux amorphe par piégeage cinétique. L'introduction de polymères amorphisants tels que le PEG ou le PVP, connus pour perturber l'organisation cristalline des petites molécules, pourrait également empêcher la structuration de la curcumine. De même, l'ajout de sucres ou d'agents amorphisants, classiquement utilisés en formulation pharmaceutique, permettrait de limiter la mobilité moléculaire et la nucléation cristalline.

Une étude systématique de l'effet de la température, de la solubilité transitoire dans les mélanges eau/solvant et du degré de sursaturation initial permettrait d'identifier les conditions favorisant la stabilisation durable de l'état amorphe. L'utilisation de techniques résolutives telles que la DRX rapide (synchrotron), la DSC modulée, la RMN du solide ou la cryo-TEM offrirait la possibilité de suivre finement l'évolution structurale des particules et d'évaluer les conséquences fonctionnelles d'un éventuel passage à l'état cristallin (stabilité, solubilité, réactivité, propriétés interfaciales.

- *Quel est l'impact des dynamiques de mélange sur la nucléation initiale ?*

La littérature et les expériences ont montré que la méthode d'ajout (goutte à goutte vs injection rapide) influence la taille et l'homogénéité des particules. Une piste future serait d'utiliser des dispositifs de micromélange permettant un contrôle temporel très fin des gradients de miscibilité et donc du taux de nucléation. De telles approches ont déjà montré leur faisabilité pour le contrôle de la nucléation et de la distribution de taille dans les procédés de nanoprecipitation (T. Chen *et al.*, 2023; Zhang *et al.*, 2023; Kuddushi *et al.*, 2025). Ces approches permettraient de tester des modèles avancés de nucléation (modèle de supersaturation locale, dynamique de diffusion), et d'identifier les régimes dans lesquels l'hétérogénéité initiale favorise ou non un mûrissement accéléré.

- *Dans quelle mesure les modèles théoriques existants permettent-ils réellement de décrire la croissance observée ?*

Le modèle de Lifshitz-Slyozov-Wagner a permis de décrire le mûrissement observé, mais certaines divergences suggèrent des effets non idéaux (viscosité du milieu, interactions interparticulaires). Une perspective serait de comparer différents cadres théoriques : modèles Fokker-Planck, modèles pour milieux viscoélastiques, modèles couplant dissolution-restructuration interne. Cela permettrait de déterminer si la croissance observée relève d'un mûrissement classique ou d'un mécanisme hybride propre aux matériaux organiques amorphes.

- *Quels polymères alternatifs au chitosane permettraient de stabiliser durablement les dispersions ?*

Le chitosane s'est révélé capable d'enrober les nanoparticules de curcumine mais incapable de limiter durablement leur évolution par mûrissement d'Ostwald. Une perspective essentielle consisterait à explorer d'autres polymères susceptibles de former une barrière plus efficace vis-à-vis des phénomènes diffusifs et de la solubilité résiduelle du soluté. Étant donné la charge de surface négative des nanoparticules de curcumine, l'utilisation de polymères cationiques alternatifs, plus hydrophobes, plus rigides ou moins hydrophiles que le chitosane, pourrait améliorer l'efficacité de l'enrobage.

Une autre approche prometteuse reposerait sur la mise en œuvre de revêtements multicouches de type « couches oignon » par alternance de polyélectrolytes de charges opposées. Cette stratégie permettrait d'augmenter l'épaisseur et la compacité de la barrière polymère, de mieux

contrôler les échanges de matière entre le cœur de curcumine et le milieu continu, et potentiellement de ralentir significativement le mûrissement d'Ostwald.

Des biopolymères tels que les pectines modifiées, certaines protéines cationisées, les celluloses amphiphiles ou des polysaccharides réticulables constituent à ce titre des candidats particulièrement pertinents. Des travaux récents montrent que la nature chimique, la charge et la rigidité mécanique de la couche adsorbée jouent un rôle déterminant sur la stabilité à long terme des nanoparticules obtenues par nanoprécipitation, (Q. Yang *et al.*, 2022; Kuddushi *et al.*, 2025). Le chitosane s'est révélé capable d'enrober les particules mais incapable de limiter le mûrissement d'Ostwald. Une perspective essentielle consisterait à explorer d'autres biopolymères, plus hydrophobes ou amphiphiles, capables de réduire la solubilité locale ou de limiter la diffusion du soluté : pectines modifiées, protéines laitières, cellulose ou encore polysaccharides réticulables. Une approche systématique permettrait d'évaluer l'influence de la rigidité de la couche adsorbée, de la charge, et de la mouillabilité sur la cinétique de croissance.

• *Est-il possible de stabiliser l'état amorphe par co-précipitation ?*

Plusieurs travaux indiquent que l'ajout de très faibles quantités de polymères (0,1 à 1 % m/m) suffit parfois à stabiliser l'amorphe en inhibant la croissance cristalline. Tester la co-précipitation avec des sucres vitreux, polyols, cyclodextrines ou polymères hydrophobes permettrait d'explorer leur capacité à augmenter la Tg locale, piéger les chaînes moléculaires et réduire la solubilité de surface. Ces approches pourraient produire des nanoparticules amorphes stables, analogues à des dispersions solides amorphes à l'échelle nanométrique. Une perspective complémentaire consisterait à explorer la co-nanoprécipitation de deux composés phénoliques : des travaux récents sur des mélanges curcumine-pipérine (Tian *et al.*, 2025) ou des flavonoïdes co-formés (Svotin *et al.*, 2025) montrent la faisabilité de tels systèmes.

• *Comment améliorer la stabilité des poudres vis-à-vis de l'humidité ?*

Les résultats DVS ont montré que les poudres présentent une sensibilité mesurable à l'humidité, en particulier celles enrobées de chitosane. Une étude approfondie du comportement physique en fonction de l'humidité (plasticisation, transitions physiques, perte de rigidité) serait essentielle pour déterminer les seuils critiques d'humidité au-delà desquels la recristallisation ou l'effondrement structural peuvent se produire. L'optimisation des cryoprotecteurs, la variation du taux de solides et la mise en œuvre de procédés alternatifs (spray-drying à basse

température, séchage sous vide assisté) pourraient offrir des voies pour obtenir des poudres plus stables.

• *Comment optimiser leur rôle dans les émulsions de Pickering ?*

Les nanoparticules nues ont démontré un fort potentiel interfacial, alors que les particules enrobées sont trop hydrophiles. Plusieurs pistes peuvent être envisagées : modifier la surface (groupes hydrophobes légers, greffage non ionique) pour améliorer l'angle de contact ; mélanger plusieurs types de particules pour créer des interfaces plus rigides. Une approche combinant modélisation interfaciale et observations microscopiques permettrait de comprendre finement la structure du film formé à l'interface.

• *L'état amorphe influence-t-il la biodisponibilité et le relargage digestif* ?

Une fois formulées en nanoparticules, la solubilité et la vitesse de dissolution de la curcumine changent radicalement. Des expériences de digestion *in vitro* simulée (pH gastrique, pancréatique, enzymes) permettraient d'évaluer : la vitesse de solubilisation, l'éventuelle recristallisation en milieu digestif, l'impact du mûrissement d'Ostwald avant ingestion, les interactions avec les micelles lipidiques. Ce volet serait essentiel pour positionner les nanoparticules dans une stratégie nutraceutique.

In fine, ce travail de thèse a permis d'approfondir la compréhension des mécanismes physico-chimiques gouvernant la formation, l'évolution et les propriétés fonctionnelles des nanoparticules de curcumine obtenues par nanoprécipitation. Il a mis en évidence le rôle déterminant de la solubilité, de l'état physique et des conditions opératoires sur la stabilité colloïdale de ces particules, confirmant un processus de mûrissement d'Ostwald. De plus, malgré l'intérêt du chitosane et d'autres biopolymères pour moduler la charge ou améliorer la redispersibilité, leur capacité à conférer une stabilité colloïdale durable reste limitée, en particulier face aux contraintes imposées par la solubilité résiduelle et les transferts de matière. L'étude des poudres issues du séchage a révélé la complexité du comportement hygroscopique et la nécessité de stratégies mieux adaptées pour préserver l'état interne et la fonctionnalité des particules.

Pour autant, les avancées obtenues ouvrent un champ de perspectives tout aussi vaste que prometteur. Les résultats soulèvent de nouvelles questions relatives au contrôle de la nucléation, à la stabilisation de l'état amorphe, aux interactions interfaciales en milieux complexes, ou encore à l'adaptation de ces particules aux contraintes des matrices alimentaires réelles. Comme

souvent lorsque l'on s'efforce de simplifier un système pour mieux le comprendre, les connaissances acquises révèlent aussi les limites des approches actuelles et invitent à des méthodologies plus intégratives, combinant physico-chimie, procédés, analyses avancées et applications fonctionnelles.

Si la compréhension du système a été significativement enrichie, le chemin à parcourir reste encore long avant de pouvoir maîtriser pleinement la structuration, l'évolution et les performances de ces nanoparticules dans des environnements complexes. Néanmoins, les fondations posées au cours de cette thèse constituent une base solide pour le développement de formulations plus robustes et plus prédictibles, permettant d'exploiter pleinement le potentiel de la curcumine et, plus largement, de composés bioactifs peu solubles. À terme, la maîtrise fine de ces systèmes pourrait ouvrir la voie à de nouvelles stratégies de formulation, plus sûres, plus efficaces et mieux adaptées aux besoins de l'industrie alimentaire, nutraceutique ou biomédicale.

Références bibliographiques

Abdelwahed, W., Degobert, G., Stainmesse, S., Fessi, H., 2006. Freeze-drying of nanoparticles: Formulation, process and storage considerations. Advanced Drug Delivery Reviews 58, 1688–1713. https://doi.org/10.1016/j.addr.2006.09.017

Abooali, D., Soleimani, R., 2023. Structure-based modeling of critical micelle concentration (CMC) of anionic surfactants in brine using intelligent methods. Sci Rep 13, 13361. https://doi.org/10.1038/s41598-023-40466-1

Agmo Hernández, V., 2023. An overview of surface forces and the DLVO theory. ChemTexts 9, 10. https://doi.org/10.1007/s40828-023-00182-9

Alehosseini, E., Shahiri Tabarestani, H., Kharazmi, M.S., Jafari, S.M., 2022. Physicochemical, Thermal, and Morphological Properties of Chitosan Nanoparticles Produced by Ionic Gelation. Foods 11, 3841. https://doi.org/10.3390/foods11233841

Alexander, L., Mamurov, M., Khelifa, H., Illy, N., Guégan, P., Thomas, C.M., Hidalgo-Caballero, S., McGraw, J.D., Bouchemal, K., 2025. Tuning the size of poly(butylene oxide) nanoparticles by microfluidic-assisted nanoprecipitation. Chemical Engineering Journal Advances 23, 100792. https://doi.org/10.1016/j.ceja.2025.100792

Alexis, F., Pridgen, E., Molnar, L.K., Farokhzad, O.C., 2008. Factors Affecting the Clearance and Biodistribution of Polymeric Nanoparticles. Mol. Pharmaceutics 5, 505–515. https://doi.org/10.1021/mp800051m

Alhasawi, M.A.I., Aatif, M., Muteeb, G., Alam, M.W., Oirdi, M.E., Farhan, M., 2022. Curcumin and Its Derivatives Induce Apoptosis in Human Cancer Cells by Mobilizing and Redox Cycling Genomic Copper Ions. Molecules 27, 7410. https://doi.org/10.3390/molecules27217410

Ali, H., Shah, Y., Alnemari, R.M., Khuda, F., Khalil, A.A.K., Alqahtani, A.S., Büyüker, S.M., Ahn, M.-J., Shafique, M., 2024. Preparation and characterization of citreorosein nanoparticles with improved bioavailability and cytotoxic potential. Journal of Saudi Chemical Society 28, 101855. https://doi.org/10.1016/j.jscs.2024.101855

Allison, S.D., Chang, B., Randolph, T.W., Carpenter, J.F., 1999. Hydrogen Bonding between Sugar and Protein Is Responsible for Inhibition of Dehydration-Induced Protein Unfolding. Archives of Biochemistry and Biophysics 365, 289–298. https://doi.org/10.1006/abbi.1999.1175

Almalik, A., Alradwan, I., Kalam, M.A., Alshamsan, A., 2017. Effect of cryoprotection on particle size stability and preservation of chitosan nanoparticles with and without hyaluronate or alginate coating. Saudi Pharmaceutical Journal 25, 861–867. https://doi.org/10.1016/j.jsps.2016.12.008

Amidon, G.L., Lennernäs, H., Shah, V.P., Crison, J.R., 1995. A Theoretical Basis for a Biopharmaceutic Drug Classification : The Correlation of in Vitro Drug Product Dissolution and in Vivo Bioavailability. Pharmaceutical Research Vol. 12. https://doi.org/10.1023/a:1016212804288

Anand, P., Kunnumakkara, A.B., Newman, R.A., Aggarwal, B.B., 2007. Bioavailability of Curcumin: Problems and Promises. Mol. Pharmaceutics 4, 807–818. https://doi.org/10.1021/mp700113r

Anarjan, N., Jouyban, A., 2017. Preparation of lycopene nanodispersions from tomato processing waste: Effects of organic phase composition. Food and Bioproducts Processing 103, 104–113. https://doi.org/10.1016/j.fbp.2017.03.003

Andreana, I., Bincoletto, V., Manzoli, M., Rodà, F., Giarraputo, V., Milla, P., Arpicco, S., Stella, B., 2023. Freeze Drying of Polymer Nanoparticles and Liposomes Exploiting Different Saccharide-Based Approaches. Materials 16, 1212. https://doi.org/10.3390/ma16031212

Antony, A., Farid, M., 2022. Effect of Temperatures on Polyphenols during Extraction. Applied Sciences 12, 2107. https://doi.org/10.3390/app12042107

Araki, K., Yoshizumi, M., Kimura, S., Tanaka, A., Inoue, D., Furubayashi, T., Sakane, T., Enomura, M., 2020. Application of a Microreactor to Pharmaceutical Manufacturing: Preparation of Amorphous Curcumin Nanoparticles and Controlling the Crystallinity of Curcumin Nanoparticles by Ultrasonic Treatment. AAPS PharmSciTech 21, 17. https://doi.org/10.1208/s12249-019-1418-8

Ashaolu, T.J., 2021. Nanoemulsions for health, food, and cosmetics: a review. Environ Chem Lett 19, 3381–3395. https://doi.org/10.1007/s10311-021-01216-9

Aspillaga, L., Jan Bautista, D., Daluz, S.N., Hernandez, K., Renta, J.A., Lopez, E.C.R., 2023. Nucleation and Crystal Growth: Recent Advances and Future Trends. Engineering Proceedings 56, 22. https://doi.org/10.3390/ASEC2023-15281

Aveyard, R., Binks, B.P., Clint, J.H., 2003. Emulsions stabilised solely by colloidal particles. Advances in Colloid and Interface Science 100–102, 503–546. https://doi.org/10.1016/S0001-8686(02)00069-6

Bajer, D., Kaczmarek, H., 2022. Thermal Stability of Fluorescent Chitosan Modified with Heterocyclic Aromatic Dyes. Materials (Basel) 15, 3667. https://doi.org/10.3390/ma15103667

Baldan, A., 2002. Review Progress in Ostwald ripening theories and their applications to the γ - precipitates in nickel-base superalloys.

Behrens, M.A., Franzén, A., Carlert, S., Skantze, U., Lindfors, L., Olsson, U., 2025. On the Ostwald ripening of crystalline and amorphous nanoparticles. Soft Matter 21, 2349–2354. https://doi.org/10.1039/D4SM01544D

Benalaya, I., Alves, G., Lopes, J., Silva, L.R., 2024. A Review of Natural Polysaccharides: Sources, Characteristics, Properties, Food, and Pharmaceutical Applications. International Journal of Molecular Sciences 25, 1322. https://doi.org/10.3390/ijms25021322

Bhardwaj, H., Jangde, R.K., 2023. Current updated review on preparation of polymeric nanoparticles for drug delivery and biomedical applications. Next Nanotechnology 2, 100013. https://doi.org/10.1016/j.nxnano.2023.100013

Bilati, U., Allémann, E., Doelker, E., 2005. Development of a nanoprecipitation method intended for the entrapment of hydrophilic drugs into nanoparticles. European Journal of Pharmaceutical Sciences 24, 67–75. https://doi.org/10.1016/j.ejps.2004.09.011

Binks, B.P., 2002. Particles as surfactants—similarities and differences. Current Opinion in Colloid & Interface Science 7, 21–41. https://doi.org/10.1016/S1359-0294(02)00008-0

Binks, B.P., Lumsdon, S.O., 2000. Influence of Particle Wettability on the Type and Stability of Surfactant-Free Emulsions. Langmuir 16, 8622–8631. https://doi.org/10.1021/la000189s

Boafo, G.F., Magar, K.T., Ekpo, M.D., Qian, W., Tan, S., Chen, C., 2022. The Role of Cryoprotective Agents in Liposome Stabilization and Preservation. Int J Mol Sci 23, 12487. https://doi.org/10.3390/ijms232012487

Bondu, C., Yen, F.T., 2022. Nanoliposomes, from food industry to nutraceuticals: Interests and uses. Innovative Food Science & Emerging Technologies 81, 103140. https://doi.org/10.1016/j.ifset.2022.103140

Bovone, G., Cousin, L., Steiner, F., Tibbitt, M.W., 2022. Solvent Controls Nanoparticle Size during Nanoprecipitation by Limiting Block Copolymer Assembly. Macromolecules 55, 8040–8048. https://doi.org/10.1021/acs.macromol.2c00907

Bučević Popović, V., Karahmet Farhat, E., Banjari, I., Jeličić Kadić, A., Puljak, L., 2024. Bioavailability of Oral Curcumin in Systematic Reviews: A Methodological Study. Pharmaceuticals (Basel) 17, 164. https://doi.org/10.3390/ph17020164

Burki, F.A., Shah, K.U., Razaque, G., Shah, S.U., Nawaz, A., Saeed, M.D., Rehman, M.U., Bibi, H., Alfatama, M., Elsayed, T.M., 2023. Optimization of Chitosan-Decorated Solid Lipid

Nanoparticles for Improved Flurbiprofen Transdermal Delivery. ACS Omega 8, 19302–19310. https://doi.org/10.1021/acsomega.2c08135

Caggiano, N.J., Nayagam, S.K., Wang, L.Z., Wilson, B.K., Lewis, P., Jahangir, S., Priestley, R.D., Prud'homme, R.K., Ristroph, K.D., 2023. Sequential Flash NanoPrecipitation for the scalable formulation of stable core-shell nanoparticles with core loadings up to 90%. International Journal of Pharmaceutics 640, 122985. https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2023.122985

Cañas, C.A., Castaño-Valencia, S., Castro-Herrera, F., Cañas, F., Tobón, G.J., 2021. Biomedical applications of snake venom: from basic science to autoimmunity and rheumatology. Journal of Translational Autoimmunity 4, 100076. https://doi.org/10.1016/j.jtauto.2020.100076

Castañeda-Ovando, A., Pacheco-Hernández, Ma. de L., Páez-Hernández, Ma.E., Rodríguez, J.A., Galán-Vidal, C.A., 2009. Chemical studies of anthocyanins: A review. Food Chemistry 113, 859–871. https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2008.09.001

Chakraborty, S.S., Panja, A., Dutta, S., Patra, P., 2024. Advancements in nanoparticles for skin care: a comprehensive review of properties, applications, and future perspectives. Discov Mater 4, 17. https://doi.org/10.1007/s43939-024-00088-4

Chau, T.T., Bruckard, W.J., Koh, P.T.L., Nguyen, A.V., 2009. A review of factors that affect contact angle and implications for flotation practice. Advances in Colloid and Interface Science 150, 106–115. https://doi.org/10.1016/j.cis.2009.07.003

Chen, T., Peng, Y., Qiu, M., Yi, C., Xu, Z., 2023. Recent advances in mixing-induced nanoprecipitation: from creating complex nanostructures to emerging applications beyond biomedicine. Nanoscale 15, 3594–3609. https://doi.org/10.1039/D3NR00280B

Chen, X., Yu, C., Zhang, Y., Wu, Y.-C., Ma, Y., Li, H.-J., 2023. Co-encapsulation of curcumin and resveratrol in zein-bovine serum albumin nanoparticles using a pH-driven method. Food Funct. 14, 3169–3178. https://doi.org/10.1039/D2FO03929J

Chen, Z., Fu, Z., Li, L., Ma, E., Guo, X., 2021. A Cost-Effective Nano-Sized Curcumin Delivery System with High Drug Loading Capacity Prepared via Flash Nanoprecipitation. Nanomaterials 11, 734. https://doi.org/10.3390/nano11030734

Chen, Z., Xia, Y., Liao, S., Huang, Y., Li, Y., He, Y., Tong, Z., Li, B., 2014. Thermal degradation kinetics study of curcumin with nonlinear methods. Food Chemistry 155, 81–86. https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.01.034

Chevalier, Y., Bolzinger, M.-A., 2013. Emulsions stabilized with solid nanoparticles: Pickering emulsions. Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects 439, 23–34. https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2013.02.054

Chow, S.F., Wan, K.Y., Cheng, K.K., Wong, K.W., Sun, C.C., Baum, L., Chow, A.H.L., 2015. Development of highly stabilized curcumin nanoparticles by flash nanoprecipitation and lyophilization. Eur J Pharm Biopharm 94, 436–449. https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2015.06.022

Christensen, S.B., 2021. Natural Products That Changed Society. Biomedicines 9, 472. https://doi.org/10.3390/biomedicines9050472

Crowe, J.H., Carpenter, J.F., Crowe, L.M., 1998. THE ROLE OF VITRIFICATION IN ANHYDROBIOSIS. Annu. Rev. Physiol. 60, 73–103. https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.60.1.73

Dago-Serry, Y., Maroulas, K.N., Tolkou, A.K., Kokkinos, N.C., Kyzas, G.Z., 2024. How the chitosan structure can affect the adsorption of pharmaceuticals from wastewaters: An overview. Carbohydrate Polymer Technologies and Applications 7, 100466. https://doi.org/10.1016/j.carpta.2024.100466

Dahiya, D., Terpou, A., Dasenaki, M., Nigam, P.S., 2023. Current status and future prospects of bioactive molecules delivered through sustainable encapsulation techniques for food fortification. Sustainable Food Technol. 1, 500–510. https://doi.org/10.1039/D3FB00015J

Dalvi, S.V., Dave, R.N., 2009. Controlling Particle Size of a Poorly Water-Soluble Drug Using Ultrasound and Stabilizers in Antisolvent Precipitation. Ind. Eng. Chem. Res. 48, 7581–7593. https://doi.org/10.1021/ie900248f

Dandamudi, M., McLoughlin, P., Behl, G., Rani, S., Coffey, L., Chauhan, A., Kent, D., Fitzhenry, L., 2021. Chitosan-Coated PLGA Nanoparticles Encapsulating Triamcinolone Acetonide as a Potential Candidate for Sustained Ocular Drug Delivery. Pharmaceutics 13, 1590. https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13101590

Darijani, M., Shahraki, M., Mostafa Habibi-Khorassani, S., 2022. Theoretical study on the mechanism and kinetics of the formation β-carotene epoxides from the oxidative degradation of β-carotene. Food Chemistry 389, 133082. https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2022.133082

de Almeida Campos, L.A., de Souza, J.B., de Queiroz Macêdo, H.L.R., Borges, J.C., de Oliveira, D.N., Cavalcanti, I.M.F., 2024. Synthesis of polymeric nanoparticles by double emulsion and pH-driven: encapsulation of antibiotics and natural products for combating Escherichia coli infections. Appl Microbiol Biotechnol 108, 351. https://doi.org/10.1007/s00253-024-13114-5

de Carvalho-Guimarães, F.B., Correa, K.L., de Souza, T.P., Rodríguez Amado, J.R., Ribeiro-Costa, R.M., Silva-Júnior, J.O.C., 2022. A Review of Pickering Emulsions: Perspectives and Applications. Pharmaceuticals (Basel) 15, 1413. https://doi.org/10.3390/ph15111413

Del Pozo-Rodríguez, A., Solinís, M.A., Gascón, A.R., Pedraz, J.L., 2009. Short- and long-term stability study of lyophilized solid lipid nanoparticles for gene therapy. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 71, 181–189. https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2008.09.015

Del Prado-Audelo, M.L., Caballero-Florán, I.H., Meza-Toledo, J.A., Mendoza-Muñoz, N., González-Torres, M., Florán, B., Cortés, H., Leyva-Gómez, G., 2019. Formulations of Curcumin Nanoparticles for Brain Diseases. Biomolecules 9, 56. https://doi.org/10.3390/biom9020056

Del Rio, D., Rodriguez-Mateos, A., Spencer, J.P.E., Tognolini, M., Borges, G., Crozier, A., 2013. Dietary (Poly)phenolics in Human Health: Structures, Bioavailability, and Evidence of Protective Effects Against Chronic Diseases. Antioxid Redox Signal 18, 1818–1892. https://doi.org/10.1089/ars.2012.4581

Dickinson, E., 2003. Hydrocolloids at interfaces and the influence on the properties of dispersed systems. Food Hydrocolloids 17, 25–39. https://doi.org/10.1016/S0268-005X(01)00120-5

Domínguez-Delgado, C.L., Akhtar, Z., Awuah-Mensah, G., Wu, B., Smyth, H.D.C., 2022. Effects of Process and Formulation Parameters on Submicron Polymeric Particles Produced by a Rapid Emulsion-Diffusion Method. Nanomaterials (Basel) 12, 229. https://doi.org/10.3390/nano12020229

Dong, Z., Yu, S., Zhai, K., Bao, N., Rashed, M.M.A., Wu, X., 2023. Fabrication and Characterization of Complex Coacervation: The Integration of Sesame Protein Isolate-Polysaccharides. Foods 12, 3696. https://doi.org/10.3390/foods12193696

El Hariri El Nokab, M., Sebakhy, K., 2021. Solid State NMR Spectroscopy a Valuable Technique for Structural Insights of Advanced Thin Film Materials: A Review. Nanomaterials 11, 1494. https://doi.org/10.3390/nano11061494

Elmizadeh, A., Goli, S.A.H., Mohammadifar, M.A., Rahimmalek, M., 2024. Fabrication and characterization of pectin-zein nanoparticles containing tanshinone using anti-solvent precipitation method. International Journal of Biological Macromolecules 260, 129463. https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.129463

Emami, F., Vatanara, A., Park, E.J., Na, D.H., 2018. Drying Technologies for the Stability and Bioavailability of Biopharmaceuticals. Pharmaceutics 10, 131. https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10030131

Enaru, B., Drețcanu, G., Pop, T.D., Stănilă, A., Diaconeasa, Z., 2021. Anthocyanins: Factors Affecting Their Stability and Degradation. Antioxidants (Basel) 10, 1967. https://doi.org/10.3390/antiox10121967

Esmaeilzadeh Kenari, R., Razavi, R., 2022. Phenolic profile and antioxidant activity of free/bound phenolic compounds of sesame and properties of encapsulated nanoparticles in different wall materials. Food Science & Nutrition 10, 525–535. https://doi.org/10.1002/fsn3.2712

Fessi, H., Puisieux, F., Devissaguet, J.Ph., Ammoury, N., Benita, S., 1989. Nanocapsule formation by interfacial polymer deposition following solvent displacement. International Journal of Pharmaceutics 55, R1–R4. https://doi.org/10.1016/0378-5173(89)90281-0

FitzGerald, R.J., Murray, B.A., Walsh, D.J., 2004. Hypotensive Peptides from Milk Proteins. The Journal of Nutrition 134, 980S-988S. https://doi.org/10.1093/jn/134.4.980S

Frank, D.S., Matzger, A.J., 2019. Effect of Polymer Hydrophobicity on the Stability of Amorphous Solid Dispersions and Supersaturated Solutions of a Hydrophobic Pharmaceutical. Mol Pharm 16, 682–688. https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.8b00972

Fritz, G., Schädler, V., Willenbacher, N., Wagner, N.J., 2002. Electrosteric Stabilization of Colloidal Dispersions. Langmuir 18, 6381–6390. https://doi.org/10.1021/la015734j

Fu, Q., Baino, F., Saiz, E., Bai, H., Mauro, J.C., 2025. Nature-inspired hierarchical materials. Journal of the American Ceramic Society n/a, e70156. https://doi.org/10.1111/jace.70156

Garbiec, E., Rosiak, N., Sip, S., Zalewski, P., Cielecka-Piontek, J., 2025. Curcumin Solubility and Bioactivity Enhancement Through Amorphization with Tryptophan via Supercritical Fluid Technology. IJMS 26, 855. https://doi.org/10.3390/ijms26020855

Gauthier, G., Capron, I., 2021. Pickering nanoemulsions: An overview of manufacturing processes, formulations, and applications. JCIS Open 4, 100036. https://doi.org/10.1016/j.jciso.2021.100036

Gayathri, K., Bhaskaran, M., Selvam, C., Thilagavathi, R., 2023. Nano formulation approaches for curcumin delivery- a review. Journal of Drug Delivery Science and Technology 82, 104326. https://doi.org/10.1016/j.jddst.2023.104326

Ghezzi, M., Pescina, S., Padula, C., Santi, P., Del Favero, E., Cantù, L., Nicoli, S., 2021. Polymeric micelles in drug delivery: An insight of the techniques for their characterization and assessment in biorelevant conditions. Journal of Controlled Release 332, 312–336. https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2021.02.031

Ghirro, L.C., Rezende, S., Ribeiro, A.S., Rodrigues, N., Carocho, M., Pereira, J.A., Barros, L., Demczuk, B., Barreiro, M.-F., Santamaria-Echart, A., 2022. Pickering Emulsions Stabilized with Curcumin-Based Solid Dispersion Particles as Mayonnaise-like Food Sauce Alternatives. Molecules 27, 1250. https://doi.org/10.3390/molecules27041250

Girard, V., Marchal-Heussler, L., Chapuis, H., Brosse, N., Canilho, N., Ziegler-Devin, I., 2024. Modeling the Production Process of Lignin Nanoparticles Through Anti-Solvent Precipitation for Properties Prediction. Nanomaterials 14, 1786. https://doi.org/10.3390/nano14221786

Gommes, C.J., 2019. Ostwald ripening of confined nanoparticles: chemomechanical coupling in nanopores. Nanoscale 11, 7386–7393. https://doi.org/10.1039/C9NR01349K

Gong, X., Suryamiharja, A., Zhou, H., 2024. pH-Induced Structural Changes of Crystalline Curcumin Enhance Its Encapsulation in Emulsions. ACS Food Sci. Technol. 4, 2998–3006. https://doi.org/10.1021/acsfoodscitech.4c00595

Gordon, O.N., Luis, P.B., Sintim, H.O., Schneider, C., 2015. Unraveling curcumin degradation: autoxidation proceeds through spiroepoxide and vinylether intermediates en route to the main bicyclopentadione. J Biol Chem 290, 4817–4828. https://doi.org/10.1074/jbc.M114.618785

Górnicka, J., Mika, M., Wróblewska, O., Siudem, P., Paradowska, K., 2023. Methods to Improve the Solubility of Curcumin from Turmeric. Life (Basel) 13, 207. https://doi.org/10.3390/life13010207

Göttert, S., Salomatov, I., Eder, S., Seyfang, B.C., Sotelo, D.C., Osma, J.F., Weiss, C.K., 2022. Continuous Nanoprecipitation of Polycaprolactone in Additively Manufactured Micromixers. Polymers (Basel) 14, 1509. https://doi.org/10.3390/polym14081509

Goubault, C., Iglicki, D., Swain, R.A., McVey, B.F.P., Lefeuvre, B., Rault, L., Nayral, C., Delpech, F., Kahn, M.L., Chevance, S., Gauffre, F., 2021. Effect of nanoparticles on spontaneous Ouzo emulsification. Journal of Colloid and Interface Science 603, 572–581. https://doi.org/10.1016/j.jcis.2021.06.104

Grenha, A., 2012. Chitosan nanoparticles: a survey of preparation methods. J Drug Target 20, 291–300. https://doi.org/10.3109/1061186X.2011.654121

Gunes, H., Gulen, D., Mutlu, R., Gumus, A., Tas, T., Topkaya, A.E., 2016. Antibacterial effects of curcumin: An *in vitro* minimum inhibitory concentration study. Toxicol Ind Health 32, 246–250. https://doi.org/10.1177/0748233713498458

Guo, C., Gemeinhart, R.A., 2008. Understanding the adsorption mechanism of chitosan onto poly(lactide-co-glycolide) particles. Eur J Pharm Biopharm 70, 597–604. https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2008.06.008

Guzmán, E., Ortega, F., Rubio, R.G., 2022. Forces Controlling the Assembly of Particles at Fluid Interfaces. Langmuir 38, 13313–13321. https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.2c02038

Hammond, P.T., 2012. Building biomedical materials layer-by-layer. Materials Today 15, 196–206. https://doi.org/10.1016/S1369-7021(12)70090-1

Hancock, B.C., Zografi, G., 1997. Characteristics and Significance of the Amorphous State in Pharmaceutical Systems. Journal of Pharmaceutical Sciences 86, 1–12. https://doi.org/10.1021/js9601896

Harvey, A., 2008. Natural products in drug discovery. Drug Discovery Today 13, 894–901. https://doi.org/10.1016/j.drudis.2008.07.004

Hashemi, N., Tsochatzis, E., Rasmussen, M.K., Corredig, M., 2025. An *in vitro* study of oral bioavailability of lupin stabilized nanocarriers for curcumin. Food Chemistry 468, 142384. https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2024.142384

Hazra, M.K., Roy, S., Bagchi, B., 2014. Hydrophobic hydration driven self-assembly of curcumin in water: similarities to nucleation and growth under large metastability, and an analysis of water dynamics at heterogeneous surfaces. J Chem Phys 141, 18C501. https://doi.org/10.1063/1.4895539

He, Y., Huang, Y., Cheng, Y., 2010. Structure Evolution of Curcumin Nanoprecipitation from a Micromixer. Crystal Growth & Design 10, 1021–1024. https://doi.org/10.1021/cg9009916

Herdiana, Y., Wathoni, N., Shamsuddin, S., Muchtaridi, M., 2022. Scale-up polymeric-based nanoparticles drug delivery systems: Development and challenges. OpenNano 7, 100048. https://doi.org/10.1016/j.onano.2022.100048

Heredia, F.L., Resto, P.J., Parés-Matos, E.I., 2020. Fast Adhesion of Gold Nanoparticles (AuNPs) to a Surface Using Starch Hydrogels for Characterization of Biomolecules in Biosensor Applications. Biosensors (Basel) 10, 99. https://doi.org/10.3390/bios10080099

Hernández-Giottonini, K.Y., Rodríguez-Córdova, R.J., Gutiérrez-Valenzuela, C.A., Peñuñuri-Miranda, O., Zavala-Rivera, P., Guerrero-Germán, P., Lucero-Acuña, A., 2020. PLGA nanoparticle preparations by emulsification and nanoprecipitation techniques: effects of formulation parameters. RSC Adv. 10, 4218–4231. https://doi.org/10.1039/C9RA10857B

Hewlings, S.J., Kalman, D.S., 2017. Curcumin: A Review of Its Effects on Human Health. Foods 6, 92. https://doi.org/10.3390/foods6100092

Ho, T.M., Razzaghi, A., Ramachandran, A., Mikkonen, K.S., 2022. Emulsion characterization via microfluidic devices: A review on interfacial tension and stability to coalescence. Advances in Colloid and Interface Science 299, 102541. https://doi.org/10.1016/j.cis.2021.102541

Homayouni, A., Sohrabi, M., Amini, M., Varshosaz, J., Nokhodchi, A., 2019. Effect of high pressure homogenization on physicochemical properties of curcumin nanoparticles prepared by antisolvent crystallization using HPMC or PVP. Materials Science and Engineering: C 98, 185–196. https://doi.org/10.1016/j.msec.2018.12.128

Hossain, K.M.Z., Deeming, L., Edler, K.J., 2021. Recent progress in Pickering emulsions stabilised by bioderived particles. RSC Adv. 11, 39027–39044. https://doi.org/10.1039/D1RA08086E

Hu, K., McClements, D.J., 2014. Fabrication of surfactant-stabilized zein nanoparticles: A pH modulated antisolvent precipitation method. Food Research International 64, 329–335. https://doi.org/10.1016/j.foodres.2014.07.004

Hu, Z., Feng, T., Zeng, X., Janaswamy, S., Wang, H., Campanella, O., 2019. Structural Characterization and Digestibility of Curcumin Loaded Octenyl Succinic Nanoparticles. Nanomaterials (Basel) 9, 1073. https://doi.org/10.3390/nano9081073

Huang, Y., Lapitsky, Y., 2012. Salt-Assisted Mechanistic Analysis of Chitosan/Tripolyphosphate Micro- and Nanogel Formation. Biomacromolecules 13, 3868–3876. https://doi.org/10.1021/bm3014236

Hughes, K.A., Misra, B., Maghareh, M., Samart, P., Nguyen, E., Hussain, S., Geldenhuys, W.J., Bobbala, S., 2024. Flash nanoprecipitation allows easy fabrication of pH-responsive acetalated dextran nanoparticles for intracellular release of payloads. Discov Nano 19, 4. https://doi.org/10.1186/s11671-023-03947-w

Ishimoto, K., Nakamura, Y., Otani, S., Miki, S., Maeda, S., Iwamoto, T., Konishi, Y., Ago, Y., Nakagawa, S., 2022. Examination of dissolution ratio of β-carotene in water for practical application of β-carotene amorphous solid dispersion. J Food Sci Technol 59, 114–122. https://doi.org/10.1007/s13197-021-04991-z

Iván Martínez-Muñoz, O., Elizabeth Mora-Huertas, C., 2022. Nanoprecipitation technology to prepare carrier systems of interest in pharmaceutics: An overview of patenting. International Journal of Pharmaceutics 614, 121440. https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.121440

Jafernik, K., Ładniak, A., Blicharska, E., Czarnek, K., Ekiert, H., Wiącek, A.E., Szopa, A., 2023. Chitosan-Based Nanoparticles as Effective Drug Delivery Systems—A review. Molecules 28, 1963. https://doi.org/10.3390/molecules28041963

Jakubczyk, K., Drużga, A., Katarzyna, J., Skonieczna-Żydecka, K., 2020. Antioxidant Potential of Curcumin—A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. Antioxidants 9, 1092. https://doi.org/10.3390/antiox9111092

Ji, F., Yang, H., Wang, Q., Li, J., Zhou, H., Liu, S., 2023. Porcine intestinal antimicrobial peptide as an in-feed antibiotic alternative improves intestinal digestion and immunity by shaping the gut microbiota in weaned piglets. Animal Nutrition 14, 43–55. https://doi.org/10.1016/j.aninu.2023.04.001

Jiang, F., Du, C., Zhao, N., Jiang, W., Yu, X., Du, S., 2022. Preparation and characterization of quinoa starch nanoparticles as quercetin carriers. Food Chemistry 369, 130895. https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2021.130895

Jun, Y.-S., Zhu, Y., Wang, Y., Ghim, D., Wu, X., Kim, D., Jung, H., 2022. Classical and Nonclassical Nucleation and Growth Mechanisms for Nanoparticle Formation. Annu. Rev. Phys. Chem. 73, 453–477. https://doi.org/10.1146/annurev-physchem-082720-100947

Kah, G., Chandran, R., Abrahamse, H., 2023. Curcumin a Natural Phenol and Its Therapeutic Role in Cancer and Photodynamic Therapy: A Review. Pharmaceutics 15, 639. https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15020639

Kamble, Meenatai G., Singh, A., Singh, S.V., Kamble, Manisha G., Sagar, N.A., Rani, N., 2025. Nanotechnology for encapsulation of bioactive components: a review. Discov Food 5, 116. https://doi.org/10.1007/s44187-025-00386-7

Kant, V., Gopal, A., Pathak, N.N., Kumar, P., Tandan, S.K., Kumar, D., 2014. Antioxidant and anti-inflammatory potential of curcumin accelerated the cutaneous wound healing in streptozotocin-induced diabetic rats. International Immunopharmacology 20, 322–330. https://doi.org/10.1016/j.intimp.2014.03.009

Kavinila, S., Nimbkar, S., Moses, J.A., Anandharamakrishnan, C., 2023. Emerging applications of microfluidization in the food industry. Journal of Agriculture and Food Research 12, 100537. https://doi.org/10.1016/j.jafr.2023.100537

Khan, S.U., Lone, A.N., Khan, M.S., Virani, S.S., Blumenthal, R.S., Nasir, K., Miller, M., Michos, E.D., Ballantyne, C.M., Boden, W.E., Bhatt, D.L., 2021. Effect of omega-3 fatty acids on cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis. eClinicalMedicine 38, 100997. https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100997

Khezri, A., Karimi, A., Yazdian, F., Jokar, M., Mofradnia, S.R., Rashedi, H., Tavakoli, Z., 2018. Molecular dynamic of curcumin/chitosan interaction using a computational molecular approach: Emphasis on biofilm reduction. International Journal of Biological Macromolecules 114, 972–978. https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.03.100

Kim, H., Oh, J., Hong, J., 2025. Photodegradation of Turmeric Oleoresin Under Fluorescent Light and White LED: Impacts on the Chemical Stability, Bioactivity, and Photosensitizing Property of Curcuminoids. Molecules 30, 3187. https://doi.org/10.3390/molecules30153187

Kim, S.-H., Ji, Y.-S., Lee, E.-S., Hong, S.-T., 2016. Ostwald Ripening Stability of Curcumin-Loaded MCT Nanoemulsion: Influence of Various Emulsifiers. Prev Nutr Food Sci 21, 289–295. https://doi.org/10.3746/pnf.2016.21.3.289

Kim, S.-H., Lee, E.-S., Lee, K.-T., Hong, S.-T., 2021. Stability properties and antioxidant activity of curcumin nanosuspensions in emulsion systems. CyTA - Journal of Food 19, 40–48. https://doi.org/10.1080/19476337.2020.1852315

Kiokias, S., Oreopoulou, V., 2022. Review on the Antioxidant Activity of Phenolics in o/w Emulsions along with the Impact of a Few Important Factors on Their Interfacial Behaviour. Colloids and Interfaces 6, 79. https://doi.org/10.3390/colloids6040079

Kruger, J., Sus, N., Moser, A., Scholz, S., Adler, G., Venturelli, S., Frank, J., 2024. Low β-carotene bioaccessibility and bioavailability from high fat, dairy-based meal. Eur J Nutr 63, 2261–2270. https://doi.org/10.1007/s00394-024-03423-w

Kuddushi, M., Kanike, C., Bin Xu, B., Zhang, X., 2025. Recent advances in nanoprecipitation: from mechanistic insights to applications in nanomaterial synthesis. Soft Matter 21, 2759–2781. https://doi.org/10.1039/D5SM00006H

Kumar, R., Siril, P.F., Soni, P., 2014. Preparation of Nano-RDX by Evaporation Assisted Solvent Antisolvent Interaction. Propellants Explo Pyrotec 39, 383–389. https://doi.org/10.1002/prep.201300104

Kupikowska-Stobba, B., Domagała, J., Kasprzak, M.M., 2024. Critical Review of Techniques for Food Emulsion Characterization. Applied Sciences 14, 1069. https://doi.org/10.3390/app14031069

Lagreca, E., Onesto, V., Di Natale, C., La Manna, S., Netti, P.A., Vecchione, R., 2020. Recent advances in the formulation of PLGA microparticles for controlled drug delivery. Prog Biomater 9, 153–174. https://doi.org/10.1007/s40204-020-00139-y

Lan, X., Liu, Y., Wang, L., Wang, H., Hu, Z., Dong, H., Yu, Z., Yuan, Y., 2023. A review of curcumin in food preservation: Delivery system and photosensitization. Food Chemistry 424, 136464. https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2023.136464

Lehman, S.E., Benkstein, K.D., Cleveland, T.E.I., Anderson, K.W., Carrier, M.J., Vreeland, W.N., 2023. Particle Metrology Approach to Understanding How Storage Conditions Affect Long-Term Liposome Stability. Langmuir 39, 12313–12323. https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.3c01270

Lesschaeve, I., Noble, A.C., 2005. Polyphenols: factors influencing their sensory properties and their effects on food and beverage preferences. Am J Clin Nutr 81, 330S-335S. https://doi.org/10.1093/ajcn/81.1.330S

Li, J., Wang, Z., Zhang, H., Gao, J., Zheng, A., 2021. Progress in the development of stabilization strategies for nanocrystal preparations. Drug Deliv 28, 19–36. https://doi.org/10.1080/10717544.2020.1856224

Li, W., Jiao, B., Li, S., Faisal, S., Shi, A., Fu, W., Chen, Y., Wang, Q., 2022. Recent Advances on Pickering Emulsions Stabilized by Diverse Edible Particles: Stability Mechanism and Applications. Front Nutr 9, 864943. https://doi.org/10.3389/fnut.2022.864943

Lifshitz, I.M., Slyozov, V.V., 1961. The Kinetics of Precipitation from Supersaturated Solid Solutions. Journal of Physics and Chemistry of Solids 35–50.

Lim, L.M., Park, J.-W., Hadinoto, K., 2022. Benchmarking the Solubility Enhancement and Storage Stability of Amorphous Drug-Polyelectrolyte Nanoplex against Co-Amorphous Formulation of the Same Drug. Pharmaceutics 14, 979. https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14050979

Liu, C., Yuan, Y., Ma, M., Zhang, S., Wang, S., Li, H., Xu, Y., Wang, D., 2020. Self-assembled composite nanoparticles based on zein as delivery vehicles of curcumin: role of chondroitin sulfate. Food Funct. 11, 5377–5388. https://doi.org/10.1039/D0FO00964D

Liu, H., Song, J., Zhou, L., Peng, S., McClements, D.J., Liu, W., 2023. Construction of curcumin-fortified juices using their self-derived extracellular vesicles as natural delivery systems: grape, tomato, and orange juices. Food Funct. 14, 9364–9376. https://doi.org/10.1039/D3FO02605A

Liu, L., McClements, D.J., Liu, X., Liu, F., 2024. Overcoming Biopotency Barriers: Advanced Oral Delivery Strategies for Enhancing the Efficacy of Bioactive Food Ingredients. Adv Sci (Weinh) 11, 2401172. https://doi.org/10.1002/advs.202401172

Liu, M., Peng, S., McClements, D.J., Chen, L., Lin, S., Wang, W., 2023. Enhancing stability of curcumin-loaded casein nanoparticles by adding liposomal nanoparticles. LWT 189, 115405. https://doi.org/10.1016/j.lwt.2023.115405

Liu, W., Cheong, N., He, Z., Zhang, T., 2025. Application of Hydroxyapatite Composites in Bone Tissue Engineering: A Review. Journal of Functional Biomaterials 16, 127. https://doi.org/10.3390/jfb16040127

Liu, Y., Kathan, K., Saad, W., Prud'homme, R.K., 2007. Ostwald Ripening of β -Carotene Nanoparticles. Phys. Rev. Lett. 98, 036102. https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.98.036102

Lu, B., Lv, X., Le, Y., 2019. Chitosan-Modified PLGA Nanoparticles for Control-Released Drug Delivery. Polymers 11, 304. https://doi.org/10.3390/polym11020304

Luo, M., Oomah, B.D., Akoetey, W., Zhang, Y., Daneshfozoun, H., Hosseinian, F., 2025. Liposomes as sustainable delivery systems in food, cosmetic, and pharmaceutical applications. Journal of the American Oil Chemists' Society 102, 547–568. https://doi.org/10.1002/aocs.12907

Ly, P.-D., Ly, K.-N., Phan, H.-L., Nguyen, H.H.T., Duong, V.-A., Nguyen, H.V., 2024. Recent advances in surface decoration of nanoparticles in drug delivery. Front. Nanotechnol. 6. https://doi.org/10.3389/fnano.2024.1456939

Mahmood, H.S., Mohamed, M.B.M., Mohammad, H.A., AL-Mousawy, J., Alaayedi, M.H., AL-Nuaimi, A.A., AL-Hamadani, M.H., Majed, M.B., Khosravian, P., 2025. Formulation and Evaluation of Telmisartan Nanoparticles via the Evaporative Antisolvent Precipitation Technique. Journal of Nanostructures 15, 407–413. https://doi.org/10.22052/JNS.2025.02.002

Maingret, V., Chartier, C., Six, J.-L., Schmitt, V., Héroguez, V., 2022. Pickering emulsions stabilized by biodegradable dextran-based nanoparticles featuring enzyme responsiveness and co-encapsulation of actives. Carbohydrate Polymers 284, 119146. https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2022.119146

Malhaire, H., Gimel, J.-C., Roger, E., Benoît, J.-P., Lagarce, F., 2016. How to design the surface of peptide-loaded nanoparticles for efficient oral bioavailability? Advanced Drug Delivery Reviews 106, 320–336. https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.03.011

Manach, C., Scalbert, A., Morand, C., Rémésy, C., Jiménez, L., 2004. Polyphenols: food sources and bioavailability. The American Journal of Clinical Nutrition 79, 727–747. https://doi.org/10.1093/ajcn/79.5.727

Manolova, Y., Deneva, V., Antonov, L., Drakalska, E., Momekova, D., Lambov, N., 2014. The effect of the water on the curcumin tautomerism: A quantitative approach. Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy 132, 815–820. https://doi.org/10.1016/j.saa.2014.05.096

Margulis, K., Magdassi, S., Lee, H.S., Macosko, C.W., 2014. Formation of curcumin nanoparticles by flash nanoprecipitation from emulsions. Journal of Colloid and Interface Science 434, 65–70. https://doi.org/10.1016/j.jcis.2014.07.040

María Pineda-Reyes, A., Delgado, M.H., Luz Zambrano-Zaragoza, M. de la, Leyva-Gómez, G., Mendoza-Muñoz, N., Quintanar-Guerrero, D., 2021. Implementation of the emulsification-diffusion method by solvent displacement for polystyrene nanoparticles prepared from recycled material. https://doi.org/10.1039/D0RA07749F

Martínez Rivas, C.J., Tarhini, M., Badri, W., Miladi, K., Greige-Gerges, H., Nazari, Q.A., Galindo Rodríguez, S.A., Román, R.Á., Fessi, H., Elaissari, A., 2017. Nanoprecipitation process: From encapsulation to drug delivery. International Journal of Pharmaceutics 532, 66–81. https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.08.064

McClements, D.J., 2018a. Enhanced delivery of lipophilic bioactives using emulsions: a review of major factors affecting vitamin, nutraceutical, and lipid bioaccessibility. Food Funct 9, 22–41. https://doi.org/10.1039/c7fo01515a

McClements, D.J., 2018b. Delivery by Design (DbD): A Standardized Approach to the Development of Efficacious Nanoparticle- and Microparticle-Based Delivery Systems. Comp Rev Food Sci Food Safe 17, 200–219. https://doi.org/10.1111/1541-4337.12313

McClements, D.J., 2015. Encapsulation, protection, and release of hydrophilic active components: Potential and limitations of colloidal delivery systems. Advances in Colloid and Interface Science 219, 27–53. https://doi.org/10.1016/j.cis.2015.02.002

McClements, D.J., 2007. Critical Review of Techniques and Methodologies for Characterization of Emulsion Stability. Critical Reviews in Food Science and Nutrition 47, 611–649. https://doi.org/10.1080/10408390701289292

Meng, W., Sun, H., Mu, T., Garcia-Vaquero, M., 2023. Chitosan-based Pickering emulsion: A comprehensive review on their stabilizers, bioavailability, applications and regulations. Carbohydrate Polymers 304, 120491. https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2022.120491

Menon, V.P., Sudheer, A.R., 2007. ANTIOXIDANT AND ANTI-INFLAMMATORY PROPERTIES OF CURCUMIN, in: Aggarwal, B.B., Surh, Y.-J., Shishodia, S. (Eds.), The Molecular Targets and Therapeutic Uses of Curcumin in Health and Disease, ADVANCES IN EXPERIMENTAL MEDICINE AND BIOLOGY. Springer US, Boston, MA, pp. 105–125. https://doi.org/10.1007/978-0-387-46401-5_3

MICROTRAC [WWW Document], 2025. URL https://www.microtrac.fr/ (accessed 12.5.25).

Mitragotri, S., Lahann, J., 2009. Physical approaches to biomaterial design. Nature Mater 8, 15–23. https://doi.org/10.1038/nmat2344

Mo, S., Shao, X., Chen, Y., Cheng, Z., 2016. Increasing entropy for colloidal stabilization. Sci Rep 6, 36836. https://doi.org/10.1038/srep36836

Mohamed, S.A., Elsherbini, A.M., Alrefaey, H.R., Adelrahman, K., Moustafa, A., Egodawaththa, N.M., Crawford, K.E., Nesnas, N., Sabra, S.A., 2025. Gum Arabic: A Commodity with Versatile Formulations and Applications. Nanomaterials (Basel) 15, 290. https://doi.org/10.3390/nano15040290

Mohammadi-Jam, S., Greenwood, R.W., Waters, K.E., 2025. An overview of the temperature dependence of the zeta potential of aqueous suspensions. Results in Engineering 27, 105698. https://doi.org/10.1016/j.rineng.2025.105698

Montalbán, M., Coburn, J., Lozano-Pérez, A., Cenis, J., Víllora, G., Kaplan, D., 2018. Production of Curcumin-Loaded Silk Fibroin Nanoparticles for Cancer Therapy. Nanomaterials 8, 126. https://doi.org/10.3390/nano8020126

Mora-Huertas, C.E., Fessi, H., Elaissari, A., 2010. Polymer-based nanocapsules for drug delivery. International Journal of Pharmaceutics 385, 113–142. https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2009.10.018

Morán, D., Saweres-Argüelles, C., Marchiano, V., Bazsefidpar, S., Serrano-Pertierra, E., Matos, M., Gutierrez, G., Blanco-López, M.C., 2022. Sustainable antibiofilm self-assembled colloidal systems. Front. Soft Matter 2. https://doi.org/10.3389/frsfm.2022.1041881

Mottola, S., De Marco, I., 2024. Curcumin/Carrier Coprecipitation by Supercritical Antisolvent Route. Pharmaceutics 16, 352. https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16030352

Mundekkad, D., Cho, W.C., 2023. Applications of Curcumin and Its Nanoforms in the Treatment of Cancer. Pharmaceutics 15, 2223. https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15092223

Muneer, R., Hashmet, M.R., Pourafshary, P., 2020. Fine Migration Control in Sandstones: Surface Force Analysis and Application of DLVO Theory. ACS Omega 5, 31624–31639. https://doi.org/10.1021/acsomega.0c03943

Mura, S., Nicolas, J., Couvreur, P., 2013. Stimuli-responsive nanocarriers for drug delivery. Nature Mater 12, 991–1003. https://doi.org/10.1038/nmat3776

Murphy, E.J., Rezoagli, E., Major, I., Rowan, N.J., Laffey, J.G., 2020. β-Glucan Metabolic and Immunomodulatory Properties and Potential for Clinical Application. Journal of Fungi 6, 356. https://doi.org/10.3390/jof6040356

Murugadoss, S., Lison, D., Godderis, L., Van Den Brule, S., Mast, J., Brassinne, F., Sebaihi, N., Hoet, P.H., 2017. Toxicology of silica nanoparticles: an update. Arch Toxicol 91, 2967–3010. https://doi.org/10.1007/s00204-017-1993-y

Muthu, M.S., Wilson, B., 2012. Challenges Posed by The Scale-Up of Nanomedicines. Nanomedicine 7, 307–309. https://doi.org/10.2217/nnm.12.3

Nafee, N., Schneider, M., Schaefer, U.F., Lehr, C.-M., 2009. Relevance of the colloidal stability of chitosan/PLGA nanoparticles on their cytotoxicity profile. International Journal of Pharmaceutics 381, 130–139. https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2009.04.049

Negut, I., Bita, B., 2023. Polymeric Micellar Systems—A Special Emphasis on "Smart" Drug Delivery. Pharmaceutics 15, 976. https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15030976

Nelson, K.M., Dahlin, J.L., Bisson, J., Graham, J., Pauli, G.F., Walters, M.A., 2017. The Essential Medicinal Chemistry of Curcumin: Miniperspective. J. Med. Chem. 60, 1620–1637. https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b00975

Niculescu, A.-G., Grumezescu, A.M., 2022. Applications of Chitosan-Alginate-Based Nanoparticles—An Up-to-Date Review. Nanomaterials 12, 186. https://doi.org/10.3390/nano12020186

Olivera, A., Moore, T.W., Hu, F., Brown, A.P., Sun, A., Liotta, D.C., Snyder, J.P., Yoon, Y., Shim, H., Marcus, A.I., Miller, A.H., Pace, T.W.W., 2012. Inhibition of the NF-κB signaling pathway by the curcumin analog, 3,5-Bis(2-pyridinylmethylidene)-4-piperidone (EF31): anti-inflammatory

and anti-cancer properties. Int Immunopharmacol 12, 368–377. https://doi.org/10.1016/j.intimp.2011.12.009

Otte, A., Sharifi, F., Parka, K., 2020. Interfacial tension effects on the properties of PLGA microparticles. Colloids Surf B Biointerfaces 196, 111300. https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2020.111300

Ozsoysal, S., Bilgili, E., 2024. Non-Traditional Natural Stabilizers in Drug Nanosuspensions. JPBI 1, 38–71. https://doi.org/10.3390/jpbi1010005

Pajer, N., Cestari, C., Argyropoulos, D.S., Crestini, C., 2024. From lignin self assembly to nanoparticles nucleation and growth: A critical perspective. npj Mater. Sustain. 2, 31. https://doi.org/10.1038/s44296-024-00037-5

Pal, R., 2019. Modeling of Sedimentation and Creaming in Suspensions and Pickering Emulsions. Fluids 4, 186. https://doi.org/10.3390/fluids4040186

Panagiotou, T., Mesite, S.V., Fisher, R.J., 2009. Production of Norfloxacin Nanosuspensions Using Microfluidics Reaction Technology through Solvent/Antisolvent Crystallization. Ind. Eng. Chem. Res. 48, 1761–1771. https://doi.org/10.1021/ie800955t

Pandey, A.S., Bawiskar, D., Wagh, V., 2024. Nanocosmetics and Skin Health: A Comprehensive Review of Nanomaterials in Cosmetic Formulations. Cureus. https://doi.org/10.7759/cureus.52754

Pateiro, M., Gómez, B., Munekata, P.E.S., Barba, F.J., Putnik, P., Kovačević, D.B., Lorenzo, J.M., 2021. Nanoencapsulation of Promising Bioactive Compounds to Improve Their Absorption, Stability, Functionality and the Appearance of the Final Food Products. Molecules 26, 1547. https://doi.org/10.3390/molecules26061547

Patel, A., Hu, Y., Tiwari, J.K., Velikov, K.P., 2010. Synthesis and characterisation of zein–curcumin colloidal particles. Soft Matter 6, 6192–6199. https://doi.org/10.1039/C0SM00800A

Patel, S., Goyal, A., 2015. Applications of Natural Polymer Gum Arabic: A Review. International Journal of Food Properties 18, 986–998. https://doi.org/10.1080/10942912.2013.809541

(PDF) Bioactivity, Health Benefits, and Related Molecular Mechanisms of Curcumin: Current Progress, Challenges, and Perspectives, n.d. . ResearchGate. https://doi.org/10.3390/nu10101553

Peng, S., Li, Z., Zou, L., Liu, W., Liu, C., McClements, D.J., 2018. Improving curcumin solubility and bioavailability by encapsulation in saponin-coated curcumin nanoparticles prepared using a simple pH-driven loading method. Food Funct. 9, 1829–1839. https://doi.org/10.1039/C7FO01814B

Perinelli, D.R., Cespi, M., Lorusso, N., Palmieri, G.F., Bonacucina, G., Blasi, P., 2020. Surfactant Self-Assembling and Critical Micelle Concentration: One Approach Fits All? Langmuir 36, 5745–5753. https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.0c00420

Perry, S.L., McClements, D.J., 2020. Recent Advances in Encapsulation, Protection, and Oral Delivery of Bioactive Proteins and Peptides using Colloidal Systems. Molecules 25, 1161. https://doi.org/10.3390/molecules25051161

Phan, H.T., Haes, A.J., 2019. What Does Nanoparticle Stability Mean? J. Phys. Chem. C 123, 16495–16507. https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.9b00913

Piacentini, E., Poerio, T., Bazzarelli, F., Giorno, L., 2021. Continuous production of PVA-based hydrogel nanoparticles by membrane nanoprecipitation. Journal of Membrane Science 637, 119649. https://doi.org/10.1016/j.memsci.2021.119649

Piacentini, E., Russo, B., Bazzarelli, F., Giorno, L., 2022. Membrane nanoprecipitation: From basics to technology development. Journal of Membrane Science 654, 120564. https://doi.org/10.1016/j.memsci.2022.120564

Piletska, E., Yawer, H., Canfarotta, F., Moczko, E., Smolinska-Kempisty, K., Piletsky, S.S., Guerreiro, A., Whitcombe, M.J., Piletsky, S.A., 2017. Biomimetic Silica Nanoparticles Prepared by a

Combination of Solid-Phase Imprinting and Ostwald Ripening. Sci Rep 7, 11537. https://doi.org/10.1038/s41598-017-12007-0

Podaralla, S., Perumal, O., 2012. Influence of Formulation Factors on the Preparation of Zein Nanoparticles. AAPS PharmSciTech 13, 919–927. https://doi.org/10.1208/s12249-012-9816-1

Prasad, S., Gupta, S.C., Tyagi, A.K., Aggarwal, B.B., 2014. Curcumin, a component of golden spice: From bedside to bench and back. Biotechnology Advances 32, 1053–1064. https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2014.04.004

Priyadarsini, K.I., 2014. The Chemistry of Curcumin: From Extraction to Therapeutic Agent. Molecules 19, 20091–20112. https://doi.org/10.3390/molecules191220091

Pugazhendhi, A., Alshehri, M.A., Kandasamy, S., Sarangi, P.K., Sharma, A., 2025. Deciphering the importance of nanoencapsulation to improve the availability of bioactive molecules in food sources to the human body. Food Chemistry 464, 141762. https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2024.141762

Pustulka, K.M., Wohl, A.R., Lee, H.S., Michel, A.R., Han, J., Hoye, T.R., McCormick, A.V., Panyam, J., Macosko, C.W., 2013. Flash Nanoprecipitation: Particle Structure and Stability. Mol Pharm 10, 4367–4377. https://doi.org/10.1021/mp400337f

Qiu, C., Zhang, Z., Li, X., Sang, S., McClements, D.J., Chen, L., Long, J., Jiao, A., Xu, X., Jin, Z., 2023. Co-encapsulation of curcumin and quercetin with zein/HP-β-CD conjugates to enhance environmental resistance and antioxidant activity. npj Sci Food 7, 29. https://doi.org/10.1038/s41538-023-00186-2

Quirós-Fallas, M.I., Wilhelm-Romero, K., Quesada-Mora, S., Azofeifa-Cordero, G., Vargas-Huertas, L.F., Alvarado-Corella, D., Mora-Román, J.J., Vega-Baudrit, J.R., Navarro-Hoyos, M., Araya-Sibaja, A.M., 2022. Curcumin Hybrid Lipid Polymeric Nanoparticles: Antioxidant Activity, Immune Cellular Response, and Cytotoxicity Evaluation. Biomedicines 10, 2431. https://doi.org/10.3390/biomedicines10102431

Rahimi, M., Valeh-e-Sheyda, P., Rashidi, H., 2017. Statistical optimization of curcumin nanosuspension through liquid anti-solvent precipitation (LASP) process in a microfluidic platform: Box-Behnken design approach. Korean J. Chem. Eng. 34, 3017–3027. https://doi.org/10.1007/s11814-017-0201-3

Ranjith, D., Telang, A.G., Subhadra, S., Kamothi, D.J., Madhu, C.L., Kumar, D., 2024. Chitosan-TPP encapsulated quercetin nanoparticles: amplified protection mechanisms unveiled against Ethion-induced developmental toxicity through comprehensive in-vivo and in-silico elucidation. Toxicol Res (Camb) 13, tfae074. https://doi.org/10.1093/toxres/tfae074

Rege, S.A., Arya, M., Momin, S.A., 2019. Structure activity relationship of tautomers of curcumin: a review. Ukr. food j. 8, 45–60. https://doi.org/10.24263/2304-974X-2019-8-1-6

Rezaee, F., Ghoreishi, S.M., Saadati Ardestani, N., 2024. Precipitation of advanced nanomedicines (curcumin) using supercritical processing; experimental study, design and optimizing operating conditions. Journal of Drug Delivery Science and Technology 99, 105989. https://doi.org/10.1016/j.jddst.2024.105989

Rezagholizade-shirvan, A., Soltani, M., Shokri, S., Radfar, R., Arab, M., Shamloo, E., 2024. Bioactive compound encapsulation: Characteristics, applications in food systems, and implications for human health. Food Chemistry: X 24, 101953. https://doi.org/10.1016/j.fochx.2024.101953

Rodriguez-Amaya, D.B., 2019. Update on natural food pigments - A mini-review on carotenoids, anthocyanins, and betalains. Food Research International 124, 200–205. https://doi.org/10.1016/j.foodres.2018.05.028

Rudrapal, M., Mishra, A.K., Rani, L., Sarwa, K.K., Zothantluanga, J.H., Khan, J., Kamal, M., Palai, S., Bendale, A.R., Talele, S.G., Pathan, V.T., Borse, L.B., Neharkar, V.S., Sahoo, P.K., 2022.

Nanodelivery of Dietary Polyphenols for Therapeutic Applications. Molecules 27, 8706. https://doi.org/10.3390/molecules27248706

Sadeghi, F., Ashofteh, M., Homayouni, A., Abbaspour, M., Nokhodchi, A., Garekani, H.A., 2016. Antisolvent precipitation technique: A very promising approach to crystallize curcumin in presence of polyvinyl pyrrolidon for solubility and dissolution enhancement. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces 147, 258–264. https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2016.08.004

Safavi-Hemami, H., Brogan, S.E., Olivera, B.M., 2019. Pain therapeutics from cone snail venoms: From Ziconotide to novel non-opioid pathways. Journal of Proteomics 190, 12–20. https://doi.org/10.1016/j.jprot.2018.05.009

Sainaga Jyothi, V.G.S., Bulusu, R., Venkata Krishna Rao, B., Pranothi, M., Banda, S., Kumar Bolla, P., Kommineni, N., 2022. Stability characterization for pharmaceutical liposome product development with focus on regulatory considerations: An update. International Journal of Pharmaceutics 624, 122022. https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.122022

Salatin, S., Barar, J., Barzegar-Jalali, M., Adibkia, K., Kiafar, F., Jelvehgari, M., 2017. Development of a nanoprecipitation method for the entrapment of a very water soluble drug into Eudragit RL nanoparticles. Res Pharm Sci 12, 1–14. https://doi.org/10.4103/1735-5362.199041

Salehi, B., Quispe, C., Sharifi-Rad, J., Cruz-Martins, N., Nigam, M., Mishra, A.P., Konovalov, D.A., Orobinskaya, V., Abu-Reidah, I.M., Zam, W., Sharopov, F., Venneri, T., Capasso, R., Kukula-Koch, W., Wawruszak, A., Koch, W., 2021. Phytosterols: From Preclinical Evidence to Potential Clinical Applications. Front. Pharmacol. 11. https://doi.org/10.3389/fphar.2020.599959

Samari-Kermani, M., Jafari, S., Rahnama, M., Raoof, A., 2021. Ionic strength and zeta potential effects on colloid transport and retention processes. Colloid and Interface Science Communications 42, 100389. https://doi.org/10.1016/j.colcom.2021.100389

Santonocito, D., Sarpietro, M.G., Carbone, C., Panico, A., Campisi, A., Siciliano, E.A., Sposito, G., Castelli, F., Puglia, C., 2020. Curcumin Containing PEGylated Solid Lipid Nanoparticles for Systemic Administration: A Preliminary Study. Molecules 25, 2991. https://doi.org/10.3390/molecules25132991

Scalbert, A., Johnson, I.T., Saltmarsh, M., 2005. Polyphenols: antioxidants and beyond. The American Journal of Clinical Nutrition 81, 215S-217S. https://doi.org/10.1093/ajcn/81.1.215s

Scheepens, A., Tan, K., Paxton, J.W., 2010. Improving the oral bioavailability of beneficial polyphenols through designed synergies. Genes Nutr 5, 75–87. https://doi.org/10.1007/s12263-009-0148-z

Schikarski, T., Trzenschiok, H., Avila, M., Peukert, W., 2023. Impact of solvent properties on the precipitation of active pharmaceutical ingredients. Powder Technology 415, 118032. https://doi.org/10.1016/j.powtec.2022.118032

Schubert, J., Chanana, M., 2019. Coating Matters: Review on Colloidal Stability of Nanoparticles with Biocompatible Coatings in Biological Media, Living Cells and Organisms. Curr Med Chem 25, 4556–4586. https://doi.org/10.2174/0929867325666180601101859

SeethaLekshmi, S., Thakur, T.S., Varughese, S., 2021. Photoinstability in active pharmaceutical ingredients: Crystal engineering as a mitigating measure. Journal of Photochemistry and Photobiology C: Photochemistry Reviews 49, 100455. https://doi.org/10.1016/j.jphotochemrev.2021.100455

Shanker, M.A., Krishnan, R., Kumar, G.S., Mohammed, T., Hymavathi, A.S., Rosamma, Ragesh, N., George, S., Rana, S.S., Abdullah, S., 2024. Insights on the astringency of non-alcoholic beverages: Fruit, vegetable & plantation-based perspective. Food Chemistry Advances 4, 100630. https://doi.org/10.1016/j.focha.2024.100630

Sharkawy, A., Barreiro, M.F., Rodrigues, A.E., 2020. Chitosan-based Pickering emulsions and their applications: A review. Carbohydrate Polymers 250, 116885. https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.116885

Shi, H., Magaye, R., Castranova, V., Zhao, J., 2013. Titanium dioxide nanoparticles: a review of current toxicological data. Part Fibre Toxicol 10, 15. https://doi.org/10.1186/1743-8977-10-15

Silva, J.L., Santos, E.A., Alvarez-Leite, J.I., 2023. Are We Ready to Recommend Capsaicin for Disorders Other Than Neuropathic Pain? Nutrients 15, 4469. https://doi.org/10.3390/nu15204469

Silva, P.M., Gonçalves, C., Pastrana, L.M., Coimbra, M.A., Vicente, A.A., Cerqueira, M.A., 2023. Recent advances in oral delivery systems of resveratrol: foreseeing their use in functional foods. Food Funct. 14, 10286–10313. https://doi.org/10.1039/D3FO03065B

Singh, Y., Meher, J.G., Raval, K., Khan, F.A., Chaurasia, M., Jain, N.K., Chourasia, M.K., 2017. Nanoemulsion: Concepts, development and applications in drug delivery. Journal of Controlled Release 252, 28–49. https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.03.008

Som, S., Singh, S.K., Khatik, G.L., Kapoor, B., Gulati, M., Kuppusamy, G., Anandhakrishnan, N.K., Kumar, B., Yadav, A.K., Kumar, Rajesh, Singh, P.K., Khursheed, R., Kumar, Rajan, Pandey, N.K., Jyoti, J., Mohanta, S., Porwal, O., 2020. Quality by Design-Based Crystallization of Curcumin Using Liquid Antisolvent Precipitation: Micromeritic, Biopharmaceutical, and Stability Aspects. ASSAY and Drug Development Technologies 18, 11–33. https://doi.org/10.1089/adt.2018.913

Song, K.C., Lee, H.S., Choung, I.Y., Cho, K.I., Ahn, Y., Choi, E.J., 2006. The effect of type of organic phase solvents on the particle size of poly(d,l-lactide-co-glycolide) nanoparticles. Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects 276, 162–167. https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2005.10.064

Sravani, A.B., Mathew, E.M., Ghate, V., Lewis, S.A., 2022. A Sensitive Spectrofluorimetric Method for Curcumin Analysis. J Fluoresc 32, 1517–1527. https://doi.org/10.1007/s10895-022-02947-w

Srinivas, K., King, J.W., Howard, L.R., Monrad, J.K., 2011. Binary diffusion coefficients of phenolic compounds in subcritical water using a chromatographic peak broadening technique. Fluid Phase Equilibria 301, 234–243. https://doi.org/10.1016/j.fluid.2010.12.003

Stevanović, M., Filipović, N., 2024. A Review of Recent Developments in Biopolymer Nano-Based Drug Delivery Systems with Antioxidative Properties: Insights into the Last Five Years. Pharmaceutics 16, 670. https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16050670

Svotin, A.A., Korochkina, M.D., Khodyachikh, A.A., Kolesnikova, D.R., Taldaev, A., Bocharov, E.V., Dzuban, A.V., Utenyshev, A.N., Shilov, G.V., Zeng, Y., Li, B., Terekhov, R.P., Selivanova, I.A., 2025. Co-Amorphous Systems Based on Dihydroquercetin and l-Lysine: Synthesis and Evaluation. Pharmaceutics 17, 1528. https://doi.org/10.3390/pharmaceutics17121528

Syawalluddin, N.S., Abdul Rahman, H., Lim, S.J., Wan Mustapha, W.A., Mohd Razali, N.S., Kasim, K.F., Aziz, N.S., Sofian-Seng, N.-S., 2024. Lycopene and β-carotene thermal degradation kinetics and colour-antioxidant changes in gac (*Momordica cochinchinensis*) fruit aril paste. International Journal of Food Science and Technology 59, 7808–7817. https://doi.org/10.1111/ijfs.17005

Szymańska, E., Winnicka, K., 2015. Stability of Chitosan—A Challenge for Pharmaceutical and Biomedical Applications. Mar Drugs 13, 1819–1846. https://doi.org/10.3390/md13041819

Tabanelli, R., Brogi, S., Calderone, V., 2021. Improving Curcumin Bioavailability: Current Strategies and Future Perspectives. Pharmaceutics 13, 1715. https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13101715

Takács, D., Szabó, T., Jamnik, A., Tomšič, M., Szilágyi, I., 2023. Colloidal Interactions of Microplastic Particles with Anionic Clays in Electrolyte Solutions. Langmuir 39, 12835–12844. https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.3c01700

Tarhini, M., Benlyamani, I., Hamdani, S., Agusti, G., Fessi, H., Greige-Gerges, H., Bentaher, A., Elaissari, A., 2018. Protein-Based Nanoparticle Preparation via Nanoprecipitation Method. Materials (Basel) 11, 394. https://doi.org/10.3390/ma11030394

Thanh, N.T.K., Maclean, N., Mahiddine, S., 2014. Mechanisms of Nucleation and Growth of Nanoparticles in Solution. Chem. Rev. 114, 7610–7630. https://doi.org/10.1021/cr400544s

Thorat, A.A., Dalvi, S.V., 2015. Solid-State Phase Transformations and Storage Stability of Curcumin Polymorphs. Crystal Growth & Design 15, 1757–1770. https://doi.org/10.1021/cg501814q

Thorat, A.A., Dalvi, S.V., 2014. Particle formation pathways and polymorphism of curcumin induced by ultrasound and additives during liquid antisolvent precipitation. CrystEngComm 16, 11102–11114. https://doi.org/10.1039/C4CE02021A

Thorat, A.A., Dalvi, S.V., 2012. Liquid antisolvent precipitation and stabilization of nanoparticles of poorly water soluble drugs in aqueous suspensions: Recent developments and future perspective. Chemical Engineering Journal 181–182, 1–34. https://doi.org/10.1016/j.cej.2011.12.044

Tian, S., Ke, J., Zhang, T., Tan, Q., Wang, J., Liu, C., Hu, J., Wang, W., 2025. A co-amorphous oleogelator of curcumin and piperine for olive oil as multifunctional food additives. Current Research in Food Science 11, 101139. https://doi.org/10.1016/j.crfs.2025.101139

Tiban Anrango, B.A., Naiya, M.M., Van Dongen, J., Matich, O., Whitby, C.P., Chen, J.L.-Y., 2024. Nanoprecipitation to produce hydrophobic cellulose nanospheres for water-in-oil Pickering emulsions. Cellulose 31, 6225–6239. https://doi.org/10.1007/s10570-024-05983-w

Trotta, M., Gallarate, M., Pattarino, F., Morel, S., 2001. Emulsions containing partially water-miscible solvents for the preparation of drug nanosuspensions. Journal of Controlled Release 76, 119–128. https://doi.org/10.1016/S0168-3659(01)00432-1

Urošević, M., Nikolić, L., Gajić, I., Nikolić, V., Dinić, A., Miljković, V., 2022. Curcumin: Biological Activities and Modern Pharmaceutical Forms. Antibiotics 11, 135. https://doi.org/10.3390/antibiotics11020135

Valeh-e-Sheyda, P., Mir, E., 2021. Nucleation Rate Prediction of Curcumin Particles in Microfluidic-Assisted Nanoprecipitation. Chem Eng & Technol 44, 174–182. https://doi.org/10.1002/ceat.202000360

Verma, K., Tarafdar, A., Kumar, D., Kumar, Y., Rana, J.S., Badgujar, P.C., 2022. Formulation and characterization of nano-curcumin fortified milk cream powder through microfluidization and spray drying. Food Research International 160, 111705. https://doi.org/10.1016/j.foodres.2022.111705

Vieira, I.R.S., Conte-Junior, C.A., 2024. Nano-delivery systems for food bioactive compounds in cancer: prevention, therapy, and clinical applications. Critical Reviews in Food Science and Nutrition 64, 381–406. https://doi.org/10.1080/10408398.2022.2106471

Vuillemin, M.E., Michaux, F., Adam, A.A., Linder, M., Muniglia, L., Jasniewski, J., 2020. Physicochemical characterizations of gum Arabic modified with oxidation products of ferulic acid. Food Hydrocolloids 107, 105919. https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2020.105919

Vuillemin, M.E., Michaux, F., Muniglia, L., Linder, M., Jasniewski, J., 2019. Gum Arabic and chitosan self-assembly: Thermodynamic and mechanism aspects. Food Hydrocolloids 96, 463–474. https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2019.05.048

Wagner, C., 1961. Theorie der Alterung von Niederschlägen durch Umlösen (Ostwald-Reifung). Zeitschrift für Elektrochemie, Berichte der Bunsengesellschaft für physikalische Chemie 65, 581–591. https://doi.org/10.1002/bbpc.19610650704

Wang, B., LvYe, J., Yang, S., Shi, Y., Chen, Q., 2024. Critical Review of Food Colloidal Delivery System for Bioactive Compounds: Physical Characterization and Application. Foods 13, 2596. https://doi.org/10.3390/foods13162596

Wang, S., Su, R., Nie, S., Sun, M., Zhang, J., Wu, D., Moustaid-Moussa, N., 2014. Application of nanotechnology in improving bioavailability and bioactivity of diet-derived phytochemicals. J Nutr Biochem 25, 363–376. https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2013.10.002

Wang, X., Liao, Z., Zhao, G., Dong, W., Huang, X., Zhou, X., Liang, X., 2023. Curcumin nanocrystals self-stabilized Pickering emulsion freeze-dried powder: Development, characterization, and suppression of airway inflammation. International Journal of Biological Macromolecules 245, 125493. https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.125493

Wang, Y., Li, P., Kong, L., 2013. Chitosan-Modified PLGA Nanoparticles with Versatile Surface for Improved Drug Delivery. AAPS PharmSciTech 14, 585–592. https://doi.org/10.1208/s12249-013-9943-3

Wang, Y., Li, Z., Fayu, S., Li, F., Wang, W., 2025. Preparation of curcumin submicron particles by supercritical antisolvent method with external adjustable annular gap nozzle. Sci Rep 15, 3312. https://doi.org/10.1038/s41598-025-87787-x

Wang, Y., Sun, R., Xu, X., Du, M., Zhu, B., Wu, C., 2021. Mechanism of enhancing the water-solubility and stability of curcumin by using self-assembled cod protein nanoparticles at an alkaline pH. Food Funct. 12, 12696–12705. https://doi.org/10.1039/D1FO02833B

Wen, C., Tang, J., Cao, L., Fan, M., Lin, X., Liu, G., Liang, L., Liu, X., Zhang, J., Li, Y., Xu, X., 2025. Strategic Approaches for Co-Encapsulation of Bioactive Compounds: Technological Advances and Mechanistic Insight. Foods 14, 2024. https://doi.org/10.3390/foods14122024

Whitehead, C.B., Özkar, S., Finke, R.G., 2021. LaMer's 1950 model of particle formation: a review and critical analysis of its classical nucleation and fluctuation theory basis, of competing models and mechanisms for phase-changes and particle formation, and then of its application to silver halide, semiconductor, metal, and metal-oxide nanoparticles. Mater. Adv. 2, 186–235. https://doi.org/10.1039/D0MA00439A

Wilczewska, A.Z., Niemirowicz, K., Markiewicz, K.H., Car, H., 2012. Nanoparticles as drug delivery systems. Pharmacol Rep 64, 1020–1037. https://doi.org/10.1016/s1734-1140(12)70901-5

Wu, Y., Liu, Y., Jia, Y., Feng, C.-H., Zhang, H., Ren, F., Zhao, G., 2024. Effects of thermal processing on natural antioxidants in fruits and vegetables. Food Research International 192, 114797. https://doi.org/10.1016/j.foodres.2024.114797

Xiao, T., Ma, X., Hu, H., Xiang, F., Zhang, X., Zheng, Y., Dong, H., Adhikari, B., Wang, Q., Shi, A., 2025. Advances in emulsion stability: A review on mechanisms, role of emulsifiers, and applications in food. Food Chem X 29, 102792. https://doi.org/10.1016/j.fochx.2025.102792

Xing, M., Zhao, H., Ahmed, R., Wang, X., Liu, J., Wang, J., Guo, A., Wang, M., 2022. Fabrication of resveratrol-loaded zein nanoparticles based on flash nanoprecipitation. Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects 654, 129829. https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2022.129829

Yadav, D., Kumar, N., 2014. Nanonization of curcumin by antisolvent precipitation: Process development, characterization, freeze drying and stability performance. International Journal of Pharmaceutics 477, 564–577. https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.10.070

Yakubu, J., Pandey, A.V., 2024. Innovative Delivery Systems for Curcumin: Exploring Nanosized and Conventional Formulations. Pharmaceutics 16, 637. https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16050637

Yang, D., Wang, L., Zhang, L., Wang, M., Li, D., Liu, N., Liu, D., Zhao, M., Yao, X., 2024. Construction, characterization and bioactivity evaluation of curcumin nanocrystals with

extremely high solubility and dispersion prepared by ultrasound-assisted method. Ultrason Sonochem 104, 106835. https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2024.106835

Yang, J., Zhang, Y., Na, X., Zhao, A., 2022. β-Carotene Supplementation and Risk of Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Nutrients 14, 1284. https://doi.org/10.3390/nu14061284

Yang, K., Zhang, S., He, J., Nie, Z., 2021. Polymers and inorganic nanoparticles: A winning combination towards assembled nanostructures for cancer imaging and therapy. Nano Today 36, 101046. https://doi.org/10.1016/j.nantod.2020.101046

Yang, Q., Zhao, J., Muhammad, A., Tian, L., Liu, Y., Chen, L., Yang, P., 2022. Biopolymer coating for particle surface engineering and their biomedical applications. Materials Today Bio 16, 100407. https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2022.100407

Yu, Y., Chen, D., Li, W., Mou, Y., Geng, Y., Chen, F., Hu, X., Ji, J., Ma, L., 2023. Quinone reactivity: Investigation of their contribution to nonenzymatic browning. Food Frontiers 4, 945–954. https://doi.org/10.1002/fft2.247

Yuan, Y., Huang, J., He, S., Ma, M., Wang, D., Xu, Y., 2021. One-step self-assembly of curcumin-loaded zein/sophorolipid nanoparticles: physicochemical stability, redispersibility, solubility and bioaccessibility. Food Funct. 12, 5719–5730. https://doi.org/10.1039/D1FO00942G

Zaibudeen, A.W., 2025. Recent Advances in Different Nanoprecipitation Methods for Efficient Drug Loading and Controlled Release. J Nanotechnol Nanomaterials Volume 6, 12–25. https://doi.org/10.33696/Nanotechnol.6.059

Zembyla, M., Murray, B.S., Sarkar, A., 2018. Water-In-Oil Pickering Emulsions Stabilized by Water-Insoluble Polyphenol Crystals. Langmuir 34, 10001–10011. https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.8b01438

Zeng, Z., 2011. Recent advances of chitosan nanoparticles as drug carriers. IJN 765. https://doi.org/10.2147/IJN.S17296

Zhang, H., Yang, J., Sun, R., Han, S., Yang, Z., Teng, L., 2023. Microfluidics for nano-drug delivery systems: From fundamentals to industrialization. Acta Pharmaceutica Sinica B 13, 3277–3299. https://doi.org/10.1016/j.apsb.2023.01.018

Zhang, J., Liu, M., Zeng, Z., 2022. The antisolvent coprecipitation method for enhanced bioavailability of poorly water-soluble drugs. International Journal of Pharmaceutics 626, 122043. https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.122043

Zhang, Y., Xie, S., Huang, W., Zhan, L., Huang, Y., Chen, P., Xie, F., 2024. Fabrication and characterization of complex coacervates utilizing gelatin and carboxymethyl starch. Journal of the Science of Food and Agriculture 104, 3585–3593. https://doi.org/10.1002/jsfa.13242

Zhao, H., Yang, Z., Guo, L., 2018. Nacre-inspired composites with different macroscopic dimensions: strategies for improved mechanical performance and applications. NPG Asia Mater 10, 1–22. https://doi.org/10.1038/s41427-018-0009-6

Zhao, J., Zhu, M., Jin, W., Zhang, J., Fan, G., Feng, Y., Li, Z., Wang, S., Lee, J.S., Luan, G., Dong, Z., Li, Y., 2025. A comprehensive review of unlocking the potential of lignin-derived biomaterials: from lignin structure to biomedical application. J Nanobiotechnology 23, 538. https://doi.org/10.1186/s12951-025-03604-7

Zheng, B., McClements, D.J., 2020. Formulation of More Efficacious Curcumin Delivery Systems Using Colloid Science: Enhanced Solubility, Stability, and Bioavailability. Molecules 25, 2791. https://doi.org/10.3390/molecules25122791

Zheng, X., Zhang, J., Zhang, L., Huangfu, X., Li, Y., Chen, J., 2024. Controlled preparation of curcumin nanocrystals by detachable stainless steel microfluidic chip. International Journal of Pharmaceutics 663, 124574. https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2024.124574

Zhong, C., Luo, S., Xiong, R., Liu, C., Ye, J., 2024. A new green self-assembly strategy for preparing curcumin-loaded starch nanoparticles based on natural deep eutectic solvent: Development, characterization and stability. Food Hydrocolloids 151, 109878. https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2024.109878

Zhu, J., Geng, Y., Huang, Y., Ma, C., Dong, L., Chen, F., Hu, X., Ma, L., Ji, J., 2025. Emerging Novel Processing Technologies Towards the Stabilization of Anthocyanins. Food Reviews International 41, 439–468. https://doi.org/10.1080/87559129.2024.2403525

Zhu, K., Su, H., 2023. Traversing the nucleation-growth landscape through heterogeneous random walks. Phys. Rev. E 107, 064110. https://doi.org/10.1103/PhysRevE.107.064110

Zhuo, Y., Zhao, Y.-G., Zhang, Y., 2024. Enhancing Drug Solubility, Bioavailability, and Targeted Therapeutic Applications through Magnetic Nanoparticles. Molecules 29, 4854. https://doi.org/10.3390/molecules29204854

Zielińska, A., Carreiró, F., Oliveira, A.M., Neves, A., Pires, B., Venkatesh, D.N., Durazzo, A., Lucarini, M., Eder, P., Silva, A.M., Santini, A., Souto, E.B., 2020. Polymeric Nanoparticles: Production, Characterization, Toxicology and Ecotoxicology. Molecules 25, 3731. https://doi.org/10.3390/molecules25163731

Zyuzin, M.V., Honold, T., Carregal-Romero, S., Kantner, K., Karg, M., Parak, W.J., 2016. Influence of Temperature on the Colloidal Stability of Polymer-Coated Gold Nanoparticles in Cell Culture Media. Small 12, 1723–1731. https://doi.org/10.1002/smll.201503232

Résumé :

Les polyphénols sont des composés bioactifs présentant de nombreuses propriétés biologiques d'intérêt, mais leur faible solubilité dans l'eau et leur instabilité physico-chimique limitent fortement leur utilisation. La curcumine constitue un exemple représentatif de ces limitations. Dans ce contexte, la nanoprécipitation apparaît comme une approche pertinente pour former des systèmes colloïdaux à partir de composés hydrophobes, sans ajout de matrice polymère. Ce travail de thèse porte sur la formation de nanoparticules de curcumine par nanoprécipitation et sur l'étude de leur stabilité en milieu aqueux et à l'état sec. Dans un premier temps, la formation de nanoparticules de curcumine sans stabilisant a été étudiée. L'influence des conditions de formulation et des paramètres physico-chimiques du milieu sur la taille et l'évolution des particules a été analysée. Ces travaux ont mis en évidence une stabilité colloïdale limitée et ont montré que l'évolution des nanoparticules est principalement contrôlée par la solubilité de la curcumine dans la phase continue, conduisant à un mécanisme de mûrissement d'Ostwald. Afin d'améliorer la stabilité des suspensions, un enrobage des nanoparticules par le chitosane a été mis en œuvre. Cette stratégie permet de modifier les propriétés de surface des particules et d'améliorer temporairement la stabilité colloïdale, sans toutefois empêcher durablement les phénomènes de croissance. L'impact de la nanostructuration et de l'enrobage sur les propriétés de la curcumine à l'état solide a ensuite été étudié. Les nanoparticules obtenues présentent un état majoritairement amorphe, associé à des modifications des propriétés thermiques et hygroscopiques, influençant leur stabilité et leur comportement lors de la remise en dispersion. Enfin, le potentiel des nanoparticules de curcumine pour la stabilisation d'émulsions de Pickering a été évalué. Les particules non enrobées présentent une affinité interfaciale suffisante pour stabiliser les émulsions, tandis que l'enrobage par le chitosane modifie leur mouillabilité et limite leur efficacité stabilisante.

Mots-clés : Nanoprécipitation, curcumine, nanoparticules, stabilité colloïdale, mûrissement d'Ostwald, état amorphe, chitosane

Summary :

Polyphenols are bioactive compounds with many interesting biological properties, but their low water solubility and physicochemical instability severely limit their use. Curcumin is a representative example of these limitations. In this context, nanoprecipitation appears to be a relevant approach for forming colloidal systems from hydrophobic compounds without adding a polymeric matrix. This thesis focuses on the formation of curcumin nanoparticles by nanoprecipitation and the study of their stability in aqueous and dry conditions. Initially, the formation of curcumin nanoparticles without stabilizers was studied. The influence of formulation conditions and the physicochemical parameters of the medium on particle size and evolution was analyzed. This work highlighted limited colloidal stability and showed that nanoparticle evolution is mainly controlled by the solubility of curcumin in the continuous phase, leading to an Ostwald ripening mechanism. In order to improve the stability of the suspensions, the nanoparticles were coated with chitosan. This strategy makes it possible to modify the surface properties of the particles and temporarily improve colloidal stability, without however permanently preventing growth phenomena. The impact of nanostructuring and coating on the properties of curcumin in the solid state was then studied. The nanoparticles obtained are predominantly amorphous, with changes in their thermal and hygroscopic properties, influencing their stability and behavior when redispersed. Finally, the potential of curcumin nanoparticles for stabilizing Pickering emulsions was evaluated. Uncoated particles exhibit sufficient interfacial affinity to stabilize emulsions, while chitosan coating modifies their wettability and limits their stabilizing effectiveness.

Keywords: Nanoprecipitation, curcumin, nanoparticles, colloidal stability, Ostwald ripening, amorphous state, chitosan