

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITÉ de BLIDA 1

Faculté de Technologie

Département de Génie des Procédés



Mémoire

En vue de l'obtention du diplôme de

MASTER EN GENIE DES PROCÉDES

Spécialité : GENIE DES POLYMERES

Intitulé du mémoire :

**ENCAPSULATION DES COMPOSES NUTRACEUTIQUES
DANS DES NANOCAPSULES A BASSE DE
BIOPOLYMERES**

Présenté par :

Bey Mohamed Samy

Encadré par :

Dr. BOUTEMAK Khalida

Pr. HADJ-ZIANE Amel

Année universitaire 2019/2020

Remerciements

Je tiens à exprimer mes remerciements

Au bon Dieu

je remercie profondément mes chers parents pour leur soutien moral et matériel durant mes études. A ma sœur, mes amis et mes camarades ainsi que toutes les personnes ayant contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Je tiens à remercier sincèrement Mme. Boutemak et Mme. Hadj-Ziane pour avoir assuré l'encadrement, le temps consacré à la réalisation de ce mémoire, pour le soutien et les précieux conseils, pour l'appui et l'interminable flot d'idées, très bénéfique à la réalisation de ce travail.

Je tiens aussi à remercier les membres de Jury d'avoir bien accepté d'évaluer ce travail, et je profite pour leur exprimer toute ma considération.

المخلص

المغذيات هي مركبات غير سامة مفيدة للصحة. ومع ذلك ، فإنها تظهر عدم استقرار وحساسية كيميائية ضوئية وقياسية ضوئية ، ومن هنا جاءت فكرة التغليف النانوي لمركباتها للحفاظ على الخصائص الكيميائية الضوئية والقياسية الضوئية. الهدف من هذا العمل هو معالجة مشاكل عدم الاستقرار الحراري الضوئي والكيميائي الضوئي وتحسين الخواص الفيزيائية والكيميائية من أجل حماية المواد من الأضرار البيئية. أظهرت نتائج التوليفات الببليوغرافية أن استخدام الأغشية النانوية في عملية تغليف المركبات الغذائية مفيد جدًا لتحسين الخواص الكيميائية الفيزيائية ولحماية المواد من الأضرار البيئية ، على سبيل المثال إحدى النتائج: أظهرت الكبسولات النانوية الناتجة سطحًا خشنًا بدون الشكل وتقنيات التحليل الطيفي بالأشعة (DSC) الكروي الذي يمثله مسح صور المجهر الإلكتروني. أكد كل من مقياس الحرارة بالمسح التفاضلي لتحويل فوربييه نجاح تغليف المدار الأرضي المنخفض. تحدد الخصائص الفيزيائية والكيميائية المرغوبة والاستقرار (FTIR) تحت الحمراء الحرارية أن هذه الكبسولات النانوية لها تطبيقات واعدة في توصيل المدار الأرضي المنخفض في الصناعات الطبية والغذائية.

الكلمات الرئيسية: الخصائص الفيزيائية والكيميائية ، المغذيات ، عمليات التغليف ، الكبسولة النانوية ، البوليمرات الحيوية

RESUME

Les composés nutraceutique sont des composés non toxiques bénéfiques pour la santé. Cependant ils présentent une instabilité et une sensibilité photochimique et photométrique d'où l'idée de la nano-encapsulation de ses composés pour garder les propriétés photochimique et photométrique. L'objectif de ce travail est de remédier aux problèmes d'instabilité photothermique et photochimique et d'améliorer les propriétés physico-chimiques afin de protéger les substances contre les dommages environnementaux.

Les résultats des synthés bibliographiques ont démontré que l'utilisation des nano-capsule dans le processus de l'encapsulation des composés nutraceutique est très bénéfique pour l'amélioration des propriétés phisyco-chimique et pour la protection des substances contre les dommages environnementaux , exemple d'un des résultats : Les nanocapsules résultantes ont montré une surface rugueuse sans la forme sphérique représentée par des images de microscopie électronique à balayage. Les techniques de thermogramme de calorimétrie différentielle à balayage (DSC) et de spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR) ont confirmé le succès de l'encapsulation LEO. Les propriétés physico-chimiques et la stabilité thermique souhaitables spécifient que ces nanocapsules ont des applications prometteuses dans la délivrance de LEO dans les industries médicales et alimentaires.

Les mots clés : Propriétés physico-chimique, substance nutraceutiques, procédés d'encapsulation, nanocapsule, biopolymères.

ABSTRACT

Nutraceuticals are non-toxic compounds beneficial to health. However, they exhibit photochemical and photometric instability and sensitivity, hence the idea of nano-encapsulation of its compounds to keep the photochemical and photometric properties. The objective of this work is to remedy the problems of photothermal and photochemical instability and to improve the physicochemical properties in order to protect the substances against environmental damage. The results of the bibliographic syntheses have shown that the use of nanocaps in the process of encapsulating nutraceutical compounds is very beneficial for improving the phisyco-chemical properties and for the protection of substances against environmental damage, example of One of the results: The resulting nanocapsules showed a rough surface without the spherical shape represented by scanning electron microscopy images. Differential scanning calorimetry (DSC) thermogram and Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR) techniques have confirmed the success of LEO encapsulation. The desirable physicochemical properties and thermal stability specify that these nanocapsules have promising applications in LEO delivery in the medical and food industries.

The key words: Physico-chemical properties, nutraceuticals, encapsulation processes, nanocapsule, biopolymers.

Liste des Abreviation :

FDA : Food and Drug Administration (Administration des aliments et des médicaments).

ECA : Enzyme de conversion de l'angiotensine.

GIT : tractus gastro-intestinal humain.

DMLA : dégénérescence maculaire liée à l'âge.

PCL : poly-ε-caprolactone.

PLA : le poly (lactide).

PLGA : le poly (lactide-co-glicolide).

DPCPD : dicyclopentadiène.

DAFB : Day After Full Blooming (Jour après la pleine floraison).

CSC : cellules souches cancéreuses .

MH : le miel de Manuka .

DPPH : 2,2-diphényl-1-picryl-hydrazyl-hydrate.

FRAP : Ferric Reducing Antioxidant Power.

ORAC : Oxygen Radical Absorbance Capacity.

LEO : Les huiles essentielles de citron .

CS : chitosane .

EE : l'efficacité d'encapsulation.

DSC : Les techniques de calorimétrie différentielle à balayage .

FTIR : spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier .

EGCG : Le gallate d'épigallocatechine .

AF : L'acide folique.

CNP : nanoparticules de caséine.

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

Liste des figures :

Figure I.1: Divers produits naturels comme sources de vitamines, minéraux et antioxydants.

Figure I.2 : structure chimique d'Allicine d'adllium sativum .

Figure I.3 : structure chimique du Zéaxanthine .

Figure I.4 : structure chimique du phlorétine.

Figure I.5 : Structure chimique - a) Chitine ; b) Chitosane.

Figure I.6 : structure chimique de la gélatine.

Figure I.7 : structure chimique de l'aginate de sodium.

Figure II.1 : Shéma representative d'une Nanocapsule .

Figure II.2 : Processus schématique pour la fabrication d'émulsions multicouches utilisées pour l'encapsulation de composés bioactifs.

Figure II.3 : (A) Structure des liposomes et des niosomes. (B) Différents types de liposomes qui peuvent être formés à partir de bicouches phospholipidiques.

Figure III.1 : Images représentatives de la formation des sphéroïdes du jour 0 au jour 10.

Figure III.2 : L'expression des protéines de CD 44 et Nanog.

Figure III.3 : images représentatives des sphéroïdes traités avec une large gamme de concentration de MH (0 (CTL) -150 mg / mL) pendant 48h.

Liste des Tableaux :

Tableau I.1 : liste de quelque macro et micro nutriments importants provenant de sources de fruits et légumes.

Tableau II.1 : Résumé des caractéristiques les plus importantes de quatre méthodes de microencapsulation courantes.

Tableau III.1 : Taille moyenne des particules, indice de polydispersité (PDI), efficacité d'encapsulation (EE%) et potentiel zêta (mV) des nano-encapsule d'huile essentielle de citron.

TABLE DES MATIERES

I.	Généralités sur les composés nutraceutiques :	12
I.1	Définition des composés nutraceutiques :	12
I.2	Classification des composés nutraceutiques :	12
I.2.1	Complément alimentaire :	12
I.2.2	Aliments fonctionnels :	12
I.2.3	Produits agricoles :	13
I.2.4	Nutrition médicale :	13
I.3	Nutraceutiques et ingrédients bioactifs :	13
I.3.1	Prébiotiques :	13
I.3.2	Les Arômes :	14
I.3.3	Lipides bioactifs :	14
I.3.4	Antioxydants et composés naturels :	14
I.3.5	Les vitamines :	15
I.3.6	Protéines, peptides et enzymes bioactifs :	15
I.3.7	Minéraux :	16
I.3.8	Stabilisateurs :	16
I.4	Composés nutraceutiques d'origine naturel :	16
I.4.1	Produits naturels comme nutraceutiques :	16
I.4.2	Liste de certains composés chimiques courants isolés de plantes utilisées comme nutraceutiques :	19
I.4.2.1	Allicine d' <i>Allium sativum</i> :	19
I.4.2.2	Huile d'olive d' <i>Olea europaea</i> :	19
I.4.2.3	Zéaxanthine :	19
I.4.2.4	Phlorétine isolée des feuilles de pommier :	20
I.5	Avantages des composés nutraceutique :	20
I.5.1	Bienfaits sur la santé :	20
I.5.2	Goût, aversions et évictions :	20
I.5.3	Concentration :	21
I.5.4	Biodisponibilité :	21
I.5.5	Doses nutritionnelles/doses pharmacologiques :	21
I.6	Les bio-polymères utilisés pour la nanoencapsulation des composés nutraceutiques :	22
I.6.1	Le chitosane :	22
I.6.2	Gélatine :	22
I.6.3	L'alginate de sodium :	23
I.6.4	L'albumine :	23
II.	Nano/microencapsulation :	26

II.1	Introduction :.....	26
II.2	Définition des nanocapsules :.....	26
II.2.1	Structure des nanocapsules :	27
II.2.2	Propriétés des nanocapsules :.....	27
II.2.2.1	Absorbabilité :.....	27
II.2.2.2	Structure :.....	28
II.2.3	Applications :.....	29
II.2.3.1	Cancer :.....	29
II.2.3.2	Utilisation alimentaire :.....	29
II.2.3.3	Les composés nutraceutiques :.....	29
II.2.3.4	Absorption d'alcool éthylique :	30
II.2.3.5	Matériaux auto-cicatrisants :.....	30
II.3	Encapsulation :.....	30
II.3.1	Techniques d'encapsulation :.....	31
II.3.1.1	Techniques chimiques :.....	32
II.3.1.2	Techniques mécaniques :	32
II.3.2	Agents d'encapsulation :.....	32
II.4	Méthodes d'encapsulation pour la nanodiffusion de composés bioactifs.....	33
II.4.1	Nanoémulsification :	33
II.4.2	Nano séchage par atomisation :.....	34
II.4.3	Coacervation :	35
II.4.4	Nanoliposomes et niosomes :.....	35
III.	Synthèse bibliographique	38
III.1	INTRODUCTION :	38
III.2	Optimisation du processus de production d'olives vertes séchées (<i>Olea europaea</i> L.) comme ingrédient nutraceutique naturellement riche en composés phénoliques : (Cecchi, L ,et all (2020)).....	38
III.3	Détermination multi-phytochimique des composés bioactifs de l'ail polaires et non polaires dans différentes préparations alimentaires et nutraceutiques :(Ramirez, D.A, et all (2019)).....	40
III.4	Composés phénoliques des aliments méditerranéens comme outils nutraceutiques pour la prévention du cancer : (Danila Cianciosi , et all (2018))	42
III.5	Espèces émergentes aux propriétés nutraceutiques ; composés bioactifs des pseudofruits <i>Hovenia dulcis</i> : (Marta De Biaggi,et all (2019)).....	46
III.6	Composés nutraceutiques : échinoïdes, flavonoïdes, xanthones et caféine identifiée et quantifiée dans les feuilles de <i>Coffea arabica</i> arbres de trois régions du Brésil : (Ricardo Farias de Almeida,et all (2018)).....	47
III.7	Nanoencapsulation d'huile essentielle de citron dans le système Chitosan-Hicap : (Shirin Hasani, Seyed Mahdi Ojagh , (2018)).....	48

III.8 Développement de systèmes de nanoencapsulation à base de caséine pour l'administration de gallate d'épigallocatechine et d'acide folique : (S. Khorasani* , M. Danaei, M.R. Mozafari , (2016)).....	51
IV. Conclusion	54

Introduction

INTRODUCTION GENERALE :

Les composés nutraceutiques sont des composés alimentaires non toxique bénéfiques pour la santé, mais plusieurs études ont démontré que les composés nutraceutiques d'origine naturelle présentent plusieurs instabilités physiques (changement de couleur, diminution de l'odeur caractéristique ou encore des phénomènes de cristallisation et de polymorphismes, chimiques (oxydation, dégradation...) et présentent aussi une sensibilité photochimique et photothermique [1]. Afin d'éviter ces dégradations, plusieurs approches ont été présentés, l'une de ces approches est la nano/micro encapsulation des composés nutraceutiques. Cette technologie est une moyenne efficace pour protéger les substances nutraceutiques contre les dommages environnementaux et assurer une durée de conservation et donc remédier à ces problèmes de la manière la plus efficace qu'il soit.

L'objectif du notre travail est la contribution à remédier aux problèmes d'instabilité photothermique et photochimique et d'améliorer les propriétés physico-chimiques afin de protéger les substances contre le dommage environnementaux.

Le présent manuscrit sera présenté sous trois chapitres :

Le premier chapitre présentera des généralités sur les composés nutraceutiques, ce chapitre exposera et décrira les composés nutraceutiques et les composés nutraceutiques d'origine naturel et quelques travaux antérieurs sur les composés nutraceutiques. Et à la fin, ce chapitre décrira quelques biopolymères utilisés pour la nanoencapsulation des composés nutraceutiques.

Le deuxième chapitre présentera des généralités sur les nanocapsule , l'encapsulation et les techniques de la nanoencapsulation .

Le troisième chapitre sera consacré à une synthèse biblio graphique qui résumera les différents travaux réalisés sur la nanoencapsulation et les différents travaux sur les composés nutraceutiques d'origine naturel. A la fin on achève par une conclusion.

Chapitre I

I. Généralités sur les composés nutraceutiques :

I.1 Définition des composés nutraceutiques :

Les nutraceutiques sont tout composant alimentaire non toxique qui a été utilisé pour l'amélioration de la santé, y compris la prévention et le traitement des maladies. Le terme « nutraceutique » a été inventé à partir de « nutrition » et « pharmaceutique » en 1989 par Stephen De Felice. Selon lui, un nutraceutique est un aliment ou une partie d'un aliment qui offre des avantages médicaux ou pour la santé, y compris la prévention et le traitement des maladies. Les nutraceutiques peuvent aller des nutriments isolés, des produits à base de plantes, compléments alimentaires, aliments génétiquement améliorés, produits alimentaires transformés. En général, les nutraceutiques contiennent des vitamines, des graisses, des protéines, des glucides, des minéraux et d'autres nutriments nécessaires. Ceux-ci sont commercialisés sous forme concentrée sous forme de pilules, gélules, poudres et extraits en un seul composé ou sous forme combinée [2].

I.2 Classification des composés nutraceutiques :

I.2.1 Complément alimentaire :

Un complément alimentaire est un Produit contenant des nutriments alimentaires dérivés des aliments les produits sont destinés à ajouter une valeur nutritionnelle supplémentaire au régime. Ceux-ci sont concentrés en liquide, capsule, pilules et sous forme de comprimés [3].

I.2.2 Aliments fonctionnels :

Un aliment fonctionnel est un aliment ordinaire dans lequel des composants ou des ingrédients sont ajoutés pour en apporter un bénéfice médical ou physiologique spécifique, autre qu'un effet purement nutritionnel [4].

I.2.3 **Produits agricoles :**

Ce sont des produits plus fréquemment associés dans les cercles agricoles, aux applications médicales des cultures ou des animaux génétiquement modifiés. Les aliments apportant de l'énergie, tels que le pain, l'amidon fermenté, le yogourt, le fromage, le vinaigre et autres, sont produits à l'aide de la biotechnologie. La production de probiotiques et l'extraction de composants bioactifs par des technologies enzymatiques / fermentaires ainsi que par la technologie de génie génétique sont réalisées grâce à la biotechnologie [5].

I.2.4 **Nutrition médicale :**

Les aliments médicaux sont formulés pour être consommés ou administrés en interne sous la surveillance d'un médecin, et qui sont destinés à la prise en charge diététique spécifique d'une maladie ou d'affections spécifiques pour lesquelles des besoins nutritionnels distinctifs, sur la base d'un principe scientifique reconnu, sont établis par l'évaluation médicale. Les aliments médicaux sont réglementés par la FDA et seront prescrits ou surveillés par un contrôle médical. Par exemple, supplément pour un patient présentant des erreurs innées dans le métabolisme des acides aminés, une hyperhomocystéinémie, une insuffisance pancréatique exocrine, une cachexie dans le cancer. Dans la partie suivante de l'examen, une brève description des bienfaits pour la santé et la santé de certains de ces nutraceutiques est faite [6].

I.3 **Nutraceutiques et ingrédients bioactifs :**

I.3.1 **Prébiotiques :**

Les prébiotiques sont les substances qui atteignent le côlon sous forme intacte, c'est-à-dire sans être épuisées par le pH gastrique et les acides digestifs [7].

L'utilisation de cultures bactériennes probiotiques stimule la croissance des micro-organismes souhaités, évince les bactéries potentiellement nocives et renforce les mécanismes de défense naturels de l'organisme. Certaines des propriétés bénéfiques sont liées à la réduction du cholestérol, à la modulation de l'immunité ou à l'amélioration de la tolérance au lactose, au contrôle des infections intestinales et au contrôle et à la prévention du cancer et peuvent également prévenir et améliorer l'anémie ferriprive chez l'homme [8].

I.3.2 **Les Arômes :**

Les arômes sont importants pour la satisfaction des consommateurs et influencent la consommation ultérieure d'aliments et de boissons. Les arômes ont un large champ d'applications dans tous les domaines de l'industrie alimentaire. Cependant, certains types d'arômes sont très sensibles aux conditions de processus ambiantes ou industrielles [9]. La perte d'arôme pendant la transformation et le stockage des aliments est très courante et, lorsque les arômes sont sous forme libre, atteint parfois des valeurs de 60 à 95% [10]. Cela se produit parce qu'ils sont très volatils, réagissent avec d'autres composants et sont sensibles à la chaleur et à l'humidité [11].

I.3.3 **Lipides bioactifs :**

Dans l'industrie alimentaire, les lipides peuvent être utilisés comme agent d'encapsulation dans les processus de microencapsulation, formant, par exemple, des liposomes ou des particules lipidiques solides, ou comme composés de noyau [12]. En tant que composé de base, il est possible de trouver plusieurs huiles essentielles avec une valeur particulière dans l'industrie [13], Par exemple, l'oléorésine de curcuma est un colorant naturel approuvé qui possède un certain nombre d'activités biologiques potentiellement bénéfiques telles que des propriétés antitumorales, antioxydantes, antimicrobiennes et anti-inflammatoires [14].

I.3.4 **Antioxydants et composés naturels :**

L'intérêt pour les antioxydants naturels augmente par rapport aux antioxydants synthétiques en raison de la préférence des consommateurs pour les produits naturels avec moins d'additifs et d'effets secondaires [15]. Certains composés naturels ont des propriétés antioxydantes élevées comme les polyphénols [16]. L'utilisation d'extraits de plantes médicinales est un excellent moyen d'améliorer et d'enrichir les produits alimentaires en raison de leur composition bioactive riche et diversifiée, en particulier la composition de composés polyphénoliques, qui, en plus des propriétés antioxydantes, peuvent également fournir une large gamme d'arômes caractéristiques au produit [17]. Les antioxydants naturels présentent certaines caractéristiques qui peuvent limiter leur application industrielle telles que la sensibilité à la chaleur, à l'oxygène, au pH et à la lumière et au goût ou à l'odeur désagréable, une faible disponibilité, une réactivité élevée avec les autres ingrédients présents dans la matrice du produit, ainsi qu'une forte sensibilité au stockage et conditions de traitement [18].

I.3.5 **Les vitamines :**

Les vitamines sont des composés bioactifs et sont des composants physiologiquement actifs qui offrent des avantages pour la santé au-delà de leur rôle nutritionnel [19]. Les vitamines sont des substances micronutritionnelles importantes impliquées dans de nombreuses fonctions biochimiques du corps, mais elles ne sont pas synthétisées par le corps ; donc, ils doivent être fournis par l'alimentation [20].

I.3.6 **Protéines, peptides et enzymes bioactifs :**

Il existe de nombreuses protéines et peptides bioactifs qui bénéficieraient d'une administration orale via des aliments fonctionnels, des aliments médicaux ou des suppléments, y compris des hormones, des enzymes, des vaccins, des antimicrobiens et des inhibiteurs de l'ECA (ENZYME DE CONVERSION DE L'ANGIOTENSINE). En fait, une large gamme de protéines et de peptides est utilisée comme agents thérapeutiques pour le traitement ou la gestion de plusieurs maladies. Cependant, bon nombre de ces protéines bioactives sont très vulnérables à l'agrégation, à la dénaturation ou à l'hydrolyse dans les produits commerciaux ou à l'intérieur du tractus gastro-intestinal humain (GIT) [21].

I.3.7 **Minéraux :**

Le sodium, le fer, l'iode, le potassium, le phosphore, le magnésium et le calcium sont les principaux minéraux alimentaires. Une carence en minéraux peut provoquer de nombreux troubles et maladies comme l'anémie, l'hypokaliémie, l'hypochlorémie et l'hyponatrémie. La meilleure méthode pour surmonter ces carences en minéraux est d'enrichir les aliments et les produits alimentaires avec un approvisionnement stable de ces minéraux vitaux. Les aliments enrichis en minéraux peuvent aider à garantir une nutrition adéquate aux consommateurs [22].

I.3.8 **Stabilisateurs :**

Pour éviter la détérioration des composants des aliments et des boissons et pour augmenter leur durée de conservation, des conservateurs ou des stabilisants sont largement ajoutés à de nombreux aliments et boissons. Cependant, l'utilisation de grandes quantités de ces additifs peut avoir un impact important sur la santé humaine. Une des solutions à ce problème est de se concentrer sur le type d'additifs utilisés, de changer pour des additifs généralement reconnus comme sûrs (GRAS) et d'essayer de trouver de nouvelles formulations, comme la microencapsulation ou la formation de films [23].

I.4 **Composés nutraceutiques d'origine naturel :**

Produits à partir des compléments naturels et ils sont aussi disponible sous forme de pilule est comprimés.

I.4.1 **Produits naturels comme nutraceutiques :**

Presque tous les fruits et légumes contiennent naturellement des minéraux essentiels, et qui sont faibles en gras et en calories sans cholestérol comme le démontre la figure I.1.



Figure I.1 : Divers produits naturels comme sources de vitamines, minéraux et antioxydants [24].

Liste des nutriments importants provenant de sources de fruits et légumes :

Tableau I.1.: liste de quelque nutriments importants provenant de sources de fruits et légumes [25].

Les nutriments	Sources de fruits	Sources de légumes
. Calcium	. Mûres Cassis Dattes Pamplemousse Mûres Orange	. Feuilles d'amarante Brocoli Haricots
. Cuivre	. Avocat Mûres Dattes Mangue	. Feuilles d'amarante Haricots Pois Pommes de terre Patate douce
. Le fer	. Mûres Cerises Dattes Figs Raisins Kiwi	. Amarante Feuilles Épinards Haricots Français Pommes De Terre Pois
. Magnésium	. Banane Mûres Cassis Dattes Framboises	. Feuilles d'amarante Courge Gombo
. Sodium	. Se trouve dans presque tous les fruits frais et entiers	. Se trouve dans presque tous les légumes frais et entiers

I.4.2 **Liste de certains composés chimiques courants isolés de plantes utilisées comme nutraceutiques :**

I.4.2.1 **Allicine d'*Allium sativum* :**

C'est un puissant antibactérien antifongique. Il s'est avéré être un antioxydant et a été utilisé pour traiter l'artériosclérose et le cholestérol sérique [26].

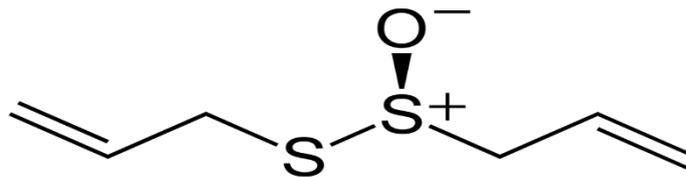


Figure.I.2 : structure chimique d'*Allicine d'*adllium sativum** [27].

I.4.2.2 **Huile d'olive d'*Olea europaea*:**

L'huile d'olive est riche en graisses monoinsaturées et est une huile saine pour maintenir un bon taux de cholestérol [28].

I.4.2.3 **Zéaxanthine :**

Un caroténoïde utilisé comme antioxydant. La *zéaxanthine* est l'agent colorant qui est extrait des fleurs des Souci officinal. Il est utilisé pour la santé oculaire et certaines allégations retarderont l'effet du vieillissement de la vue ou de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) [29].

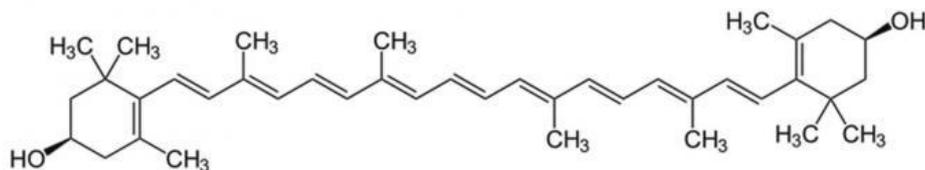


Figure.I.3 : structure chimique du *Zéaxanthine* [30].

I.4.2.4 Phlorétine isolée des feuilles de pommier :

Obtenu à partir de la décomposition de la phloridzine et utilisé dans le traitement du paludisme comme substitut de la quinine. Des études ont montré qu'il inhibe la protéine kinase C et affecte le transfert sodium / potassium à travers les membranes [31].

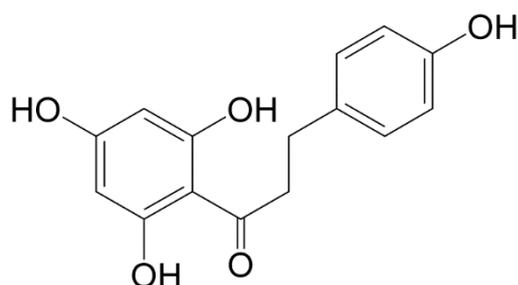


Figure.I.4 : structure chimique du phlorétine[32].

I.5 Avantages des composés nutraceutique :

I.5.1 Bienfaits sur la santé :

L'impact de l'alimentation sur la santé est maintenant largement reconnu. C'est aussi une préoccupation pour le consommateur. C'est d'ailleurs pour répondre à cette attente que les composés nutraceutique sont tellement développés. Au sein d'un modèle alimentaire bien équilibré les composés nutraceutiques peuvent apporter un « plus » en améliorant certains processus physiologiques (ex : protection cardiovasculaire avec les oméga-3 à longue chaîne) [33].

I.5.2 Goût, aversions et évictions :

La forme « nutraceutique » peut avoir un avantage sur ce point : un individu ayant une aversion pour un aliment courant aux propriétés fonctionnelle (ou qui

l'évite pour d'autres raison) pourra prendre un extrait concentré de cet aliment sous forme de gélules et de capsules [34].

I.5.3 **Concentration :**

Un composé nutraceutique permet d'obtenir davantage d'un micronutriment ou phytonutriment par rapport à un aliment courant. Ceci permet d'augmenter la densité micro-nutritionnelle [35].

I.5.4 **Biodisponibilité :**

Cet élément peut s'avérer fondamentalement différent dans certaines circonstances. Prenons un exemple : le curcuma comme épice alimentaire, qui peut bien évidemment être considéré comme un aliment fonctionnel aux qualités intrinsèques remarquables, ne permet d'obtenir qu'une faible concentration en curcumine (1%) et une absorption vraiment infime de cette dernière. A l'opposé, les formes nutraceutiques de curcumine de dernière génération permettent une absorption considérablement augmentée, correspondant à des dizaines de cuillères à soupe de curcuma en poudre (en bioéquivalence) [36].

I.5.5 **Doses nutritionnelles/doses pharmacologiques :**

Alors que des aliments conventionnels apportent des quantités « nutritionnelles » de nutriments, c'est-à-dire des quantités « normales », certains nutraceutiques permettent d'en apporter de très grandes quantités (ex : des gélules d'extrait d'olivier Correspondraient, en quantité de polyphénols, à plusieurs litres d'huile d'olive Conventionnelle). Les nutraceutiques permettent donc, dans certains cas, d'obtenir des doses pharmacologiques de phytonutriments et les effets qui en découlent [37].

I.6 Les bio-polymères utilisés pour la nanoencapsulation des composés nutraceutiques :

Les polymères naturels les plus couramment utilisés dans la préparation de nanoparticules polymères sont le chitosane, la gélatine, l'alginate de sodium et l'albumine [38].

I.6.1 Le chitosane :

Ce sont des polysaccharides aminés. La chitine est un produit naturel extrait de carapaces des crustacés ou de plumes de calmars ou crevettes. Le chitosane est obtenu en éliminant suffisamment de groupes acétyles ($\text{CH}_3\text{-CO}$) de la chitine pour permettre à la molécule d'être soluble dans la plupart des acides dilués [39].

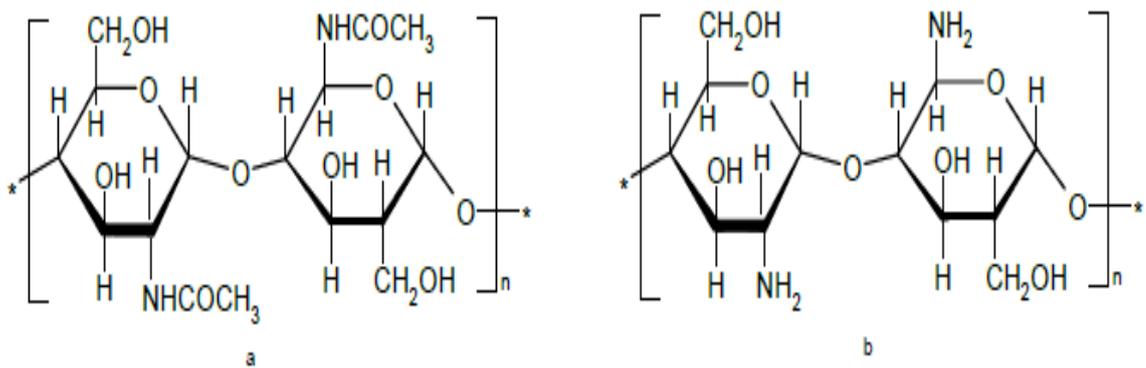


Figure I.5 : Structure chimique - a) Chitine ; b) Chitosane [40].

I.6.2 Gélatine :

La gélatine est une substance solide translucide, transparente ou légèrement jaune, presque sans goût et sans odeur, obtenue par l'ébullition prolongée de tissus conjonctifs (peaux) ou d'os d'animaux (principalement porc, bœuf, poisson). Elle possède de nombreuses applications dans le domaine culinaire, la médecine, les industries agroalimentaire et pharmaceutique [41].

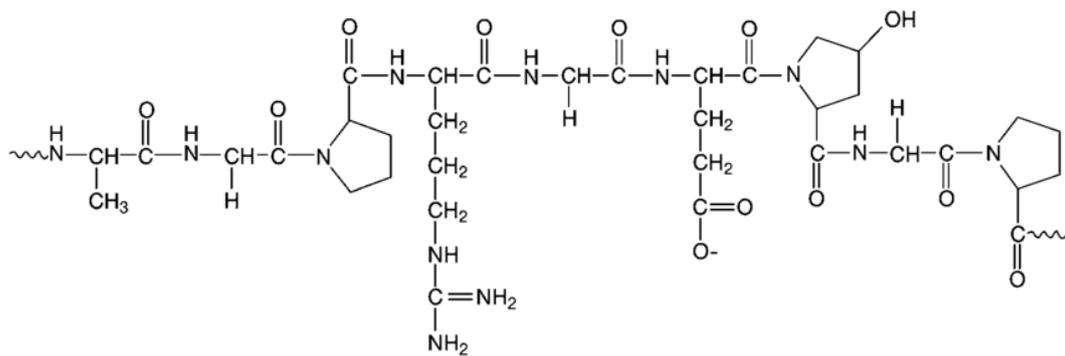


Figure I.6 : structure chimique de la gélatine [42].

I.6.3 L'alginate de sodium :

L'alginate de sodium ou polymannuronate sodique, de formule (C₆H₇NaO₆)_n, est un additif alimentaire (E401), utilisé dans les boissons, constitué d'alginate et de sodium. Il se présente sous forme de poudre blanche à blanc crème, inodore et sans saveur, très soluble dans l'eau. Il s'agit d'une longue molécule synthétisée à partir de l'acide alginique, extraite d'algues brunes, constituée d'unités glucidiques Formant une chaîne [43].

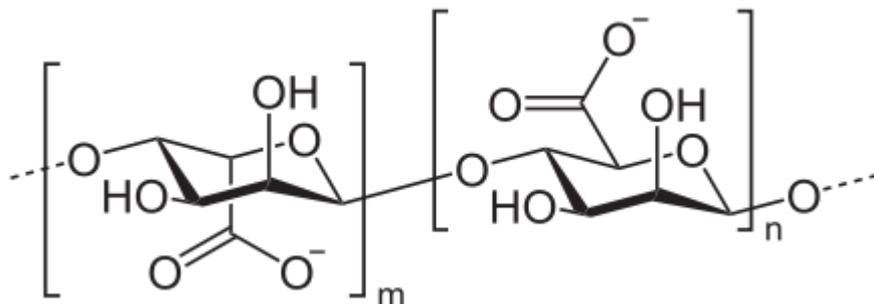


Figure I.7 : structure chimique de l'alginate de sodium [44].

I.6.4 L'albumine :

L'albumine est constituée d'un groupe de protéines simples formées de carbone, d'hydrogène, d'oxygène, d'azote Et d'un petit pourcentage de soufre. L'albumine est coagulable Sous l'action de la chaleur, des acides minéraux, de l'alcool, de l'éther. Elle est soluble dans l'eau et dans les solutions faiblement concentrées de sel. La sérumalbumine humaine (ou albumine sérique humaine) comporte 585 acides aminés et

sa masse moléculaire Est d'environ 65 à 70 kilodaltons. La demi-vie De l'albumine dans le sang humain est d'environ 20 jours. Le point isoélectrique De l'albumine est de 4,9 [45].

Chapitre II

II. Nano/microencapsulation :

II.1 Introduction :

L'humain est inspiré pour concevoir de tels nanomatériaux dans un but de bienfaits pour la santé et le bien-être. Le concept de « nanostructures » a peut-être été proposé pour la première fois en 1959 par Richard Feynman et plus tard en 1974, le terme « nanotechnologie » a été introduit par Nario Taniguchi afin de manipuler des particules submicroniques. De manière générale, le terme « nano » peut désigner une magnitude de 10^{-9} m et le terme « nanotechnologie » fait référence à la conception, à la caractérisation, à la production et à l'application de toute structure système et / ou dispositif contrôlant la forme et la taille des particules à l'échelle nanométrique.

En particulier, un domaine intéressant de la science alimentaire dans lequel la nanotechnologie a été très utile et qui suscite un intérêt croissant de jour en jour est la nanoencapsulation d'ingrédients bioactifs. Cela est dû au fait que la réduction de la taille des particules à l'échelle nanométrique peut augmenter le rapport surface : volume, et peut par la suite augmenter la réactivité des matériaux de revêtement et des ingrédients encapsulés de nombreux plis en raison du changement substantiel des paramètres mécaniques, électriques et des Propriétés optiques.

II.2 Définition des nanocapsules :

Une nanocapsule est une coquille nanométrique fabriquée à partir d'un polymère non toxique. Ce sont des systèmes vésiculaires constitués d'une membrane polymère qui encapsule un noyau liquide interne à l'échelle nanométrique. Les nanocapsules ont de nombreuses utilisations, y compris des applications médicales prometteuses pour l'administration de médicaments, l'amélioration des aliments, les nutraceutiques et les matériaux auto-cicatrisants. Les avantages des méthodes d'encapsulation sont pour la protection de ces substances afin de les protéger dans un environnement défavorable, pour une libération contrôlée et pour un ciblage de précision [46].

II.2.1 Structure des nanocapsules :

La taille typique de la nanocapsule utilisée pour diverses applications varie de 10 à 1000 nm. En fonction de la préparation et de l'utilisation de la nanocapsule, la taille sera plus précise [47]. La structure de la nanocapsule consiste en un système nanovésiculaire formé dans un arrangement noyau-coquille. L'enveloppe d'une nanocapsule typique est constituée d'une membrane ou d'un revêtement polymère. Le type de polymère utilisé est un polyester biodégradable, car les nanocapsules sont souvent utilisées dans les systèmes biologiques. La poly-ε-caprolactone (PCL), le poly (lactide) (PLA) et le poly (lactide-co-glicolide) (PLGA) sont des polymères typiques utilisés dans la formation de nanocapsules [48]. D'autres polymères comprennent le poly (acide méthacrylique) thiolé et la poly (N-vinyl pyrrolidone) [49]. Comme les polymères synthétiques se sont avérés être plus purs et reproductibles par rapport aux polymères naturels, ils sont souvent préférés pour les nanocapsules de construction. Cependant, certains polymères naturels tels que le chitosane, la gélatine, l'alginate de sodium et l'albumine sont utilisés dans certaines nanocapsules délivrant des médicaments. D'autres coquilles de nanocapsules incluent des liposomes [50], avec des polysaccharides et des saccharides. Les polysaccharides et les saccharides sont utilisés en raison de leur non-toxicité et de leur biodégradabilité. Ils sont attrayants à utiliser car ils ressemblent à des membranes biologiques [51].

II.2.2 Propriétés des nanocapsules :

II.2.2.1 Absorbabilité :

Le rapport hauteur / largeur affecte la capacité de la nanocapsule à pénétrer dans les cellules tumorales. Les rapports hauteur / largeur faibles (capsules sphériques) ont tendance à pénétrer plus facilement dans les cellules que les rapports hauteur / largeur élevés (capsules en forme de bâtonnet) [52].

II.2.2.2 Structure :

La structure nanométrique des nanocapsules permet de pénétrer à travers les membranes basales, ce qui en fait des vecteurs efficaces de médicaments dans les systèmes biologiques. Le traitement spécifique des nanocapsules leur confère des propriétés uniques dans la manière dont elles libèrent des médicaments dans certaines situations. En général, il existe trois mécanismes de libération physico-chimiques qui sont utilisés pour libérer le médicament ou le médicament de l'enveloppe polymère de la nanocapsule [53].

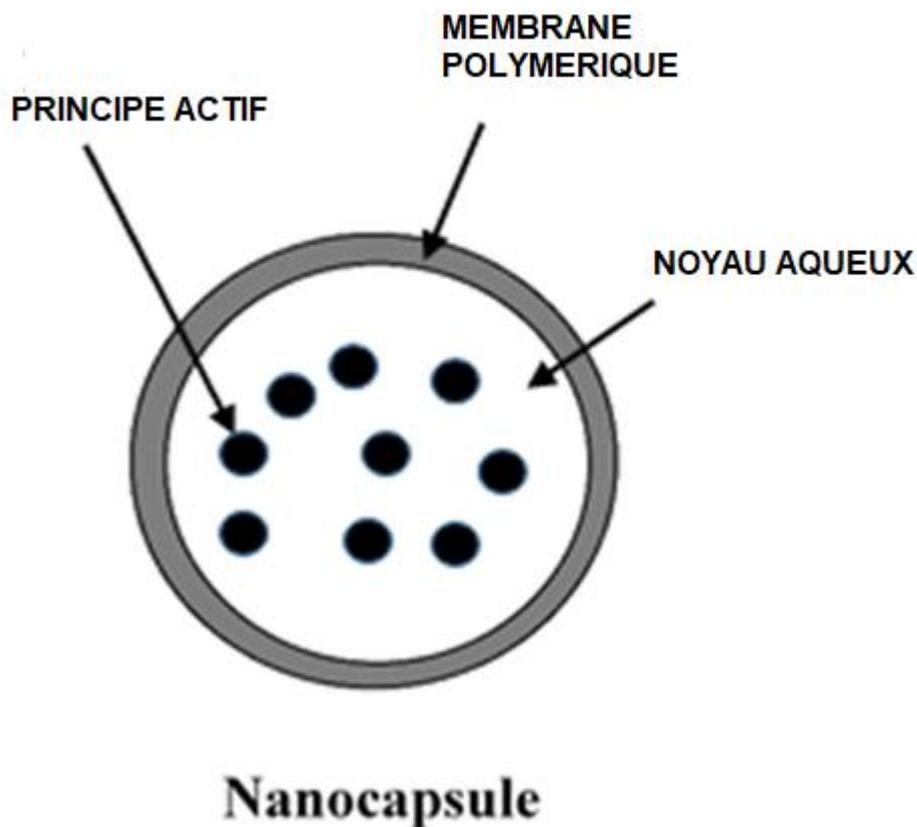


Figure .II.1 : Shéma representative d'une Nanocapsule [54].

II.2.3 Applications :

II.2.3.1 Cancer :

Des coques polymères hydrosolubles sont créés pour délivrer une protéine, l'apoptine [55], dans les cellules cancéreuses. La protéine pénètre dans le noyau des cellules cancéreuses tout en laissant les cellules saines seules, contrairement aux autres thérapies conventionnelles comme les thérapies géniques et la chimiothérapie [56]. Les capsules ont une taille de 100 nm. Le ciblage actif des cellules cancéreuses fait également l'objet de recherches. Grâce à un ciblage actif, les nanocapsules forment des ligands qui se lient aux cellules malignes pour la délivrance cellulaire. Cette méthode est particulièrement bénéfique pour les médicaments qui ne sont pas aussi perméables à travers la membrane cellulaire, et où les tissus sont malades, les nanoparticules sont capables de se lier plus facilement aux cellules malignes [57].

II.2.3.2 Utilisation alimentaire :

La nanoencapsulation dans les aliments implique le changement de textures, d'arômes, de colorants et de stabilité pendant la durée de conservation [58].

II.2.3.3 Les composés nutraceutiques :

Les nutraceutiques sont des substances placées dans les aliments pour améliorer la nutrition. La biodisponibilité accrue de ces substances est relative à la taille du nanoporteur. Plus le nanoporteur est petit, meilleures sont les propriétés d'administration et la solubilité des nutraceutiques ; le nanoporteur peut pénétrer plus facilement dans la circulation sanguine s'il est plus petit.

Les lipides ou des polymères biodégradables sont utilisés pour l'encapsulation des composés nutraceutique [59].

II.2.3.4 Absorption d'alcool éthylique :

Des recherches relativement nouvelles impliquent l'encapsulation d'enzymes digestives dans une enveloppe polymère non toxique. Il a été prouvé que la nanocoque remplie d'enzyme absorbe l'alcool éthylique de la circulation sanguine chez les souris de laboratoire, ce qui entraîne une réduction des taux d'alcoolémie. Il a été conclu que les particules agissent comme des organites, ce qui offre d'autres avantages aux thérapies enzymatiques. Cette découverte introduit d'autres études, telles que les méthodes d'encapsulation pour la perte de cheveux [60].

II.2.3.5 Matériaux auto-cicatrisants :

Pour les matériaux tels que les composants de la microélectronique, les revêtements polymères et les adhésifs, les nanocapsules peuvent réduire les dommages causés par des charges élevées. La cicatrisation des fissures dans ces matériaux est atténuée par la dispersion de nanocapsules dans le polymère. Les substances cicatrisantes comprennent le dicyclopentadiène (DCPD), qui est préparé sur place dans le matériau par sonication. Le matériau nanoencapsulé est d'abord émulsionné dans le matériau hôte en créant un époxy auto-cicatrisant huile-dans-eau. Le matériau émulsionné est ensuite agité à l'intérieur du matériau hôte pour former des particules qui se lient ensuite au matériau hôte [61].

II.3 Encapsulation :

L'encapsulation est une technique dans laquelle des gouttelettes de liquide, des particules solides ou des composés gazeux sont piégés dans un agent d'encapsulation également conçu comme matériau d'enveloppe ou de paroi. Le composé à encapsuler reste généralement dans le noyau de la capsule entouré par l'agent d'encapsulation ou dispersé dans une matrice contenant l'agent d'encapsulation. Dans certains cas, les microcapsules peuvent avoir plus d'un agent d'encapsulation, construisant des murs différents avec des propriétés chimiques et physiques différentes. La taille, la structure et la forme des capsules dépendent des matériaux impliqués et de la technique

d'encapsulation [62]. Les différents types de particules peuvent être produits à partir d'une large gamme d'agents d'encapsulation et par un grand nombre de procédés d'encapsulation. Le choix de la méthode de microencapsulation et de l'agent d'encapsulation sont interdépendants.

II.3.1 Techniques d'encapsulation :

Il existe plusieurs méthodes d'encapsulation, avec différentes variations et spécificités, compte tenu du type de particules prétendu (taille, forme, propriétés de libération et échelle de production) [63].

Les méthodes de microencapsulation peuvent être divisées en deux types principaux : les procédés chimiques et les procédés mécaniques.

Tableau II.1 : Résumé des caractéristiques les plus importantes de quatre méthodes de microencapsulation courantes [64] .

		Coacervation	Lit fluidisé	Spray-drying	Spray-cooling
Nature du composé de base	Hydrophile Lipophile Amphiphile Solide Liquide >100 µm <100 µm	Difficile Simple Difficile Simple	Simple Impraticable Simple Impraticable	Impraticable Simple Difficile Simple ---	Simple Impraticable Difficile Simple Difficile Simple
Coût d'utilisation		Moyen	Haute	Faible	Faible
Capacité de production	Par lots Continu	0.5 t ----	1 t ----	--- 2 t/h	--- 5 t/h
Mécanisme de déclenchement contrôlé	Thermique Temps Mécanique Digestion	Simple	Simple Difficile Simple	Simple Difficile	Simple Difficile Impraticable

II.3.1.1 Techniques chimiques :

Les processus chimiques comprennent les méthodes de cocrystallisation, de coacervation, d'inclusion moléculaire et de polymérisation interfaciale. Cependant, les deux plus pertinentes sont la coacervation et l'inclusion moléculaire [65].

II.3.1.2 Techniques mécaniques :

Les procédés mécaniques comprennent des procédés tels que le séchage par pulvérisation, le Séchage par pulvérisation / refroidissement par pulvérisation, l'extrusion et le lit fluidisé [66].

II.3.2 Agents d'encapsulation :

Le choix d'un agent d'encapsulation est une étape très importante pour l'efficacité d'encapsulation et la stabilité des microparticules. Différents agents d'encapsulation ont été utilisés pour encapsuler des composés bioactifs et naturels, à savoir, des biopolymères de différentes sources comprenant des protéines (par exemple, protéines de lait ou de lactosérum et gélatine), des glucides (par exemple, amidon, maltodextrines et dextrose), des gommes (par exemple, gomme arabique), alginate et carraghénanes) chitosane, lipides et graisses.

Chaque groupe d'agents d'encapsulation présente des avantages et des inconvénients. Les critères de sélection d'un agent d'encapsulation au lieu d'un autre est basées sur les propriétés physico-chimiques du composé bioactif (porosité et solubilité) et de l'agent d'encapsulation (viscosité et propriétés mécaniques), la compatibilité entre les deux (l'agent d'encapsulation doit être insoluble et ne doit pas réagir avec le composé bioactif), et les facteurs de transformation et économiques. D'autre part, dans certains cas, un agent d'encapsulation seul peut ne pas avoir toutes les caractéristiques requises, de sorte qu'un mélange d'agents d'encapsulation peut être utilisé [67].

II.4 Méthodes d'encapsulation pour la nanodiffusion de composés bioactifs

La protection des composés bioactifs contre les facteurs environnementaux pendant le processus et le stockage des aliments, ainsi que pendant la digestion gastro-intestinale, peut être obtenue par des technologies de nanoencapsulation. À ce jour, la nanoencapsulation reste l'une des approches les plus prometteuses à cet effet, qui est due à la capacité de piéger divers composés bioactifs à l'aide de plusieurs mécanismes [68]. La nanoencapsulation d'ingrédients bioactifs est une approche réalisable pour la distribution ciblée de ces matériaux et leur absorption efficace par les cellules du système digestif [69].

Bien que ce domaine de recherche ait progressé rapidement au cours des deux dernières décennies, les recherches dans le domaine de l'application de nanotransporteurs chargés bioactifs pour la fabrication de produits alimentaires correspondants ont été en quelque sorte limitées [70]. Dans les sections suivantes, nous nous concentrons sur les différentes méthodes de nanoencapsulation, qui ont été utilisées pour la nanodiffusion d'une large gamme d'ingrédients bioactifs alimentaires. Dans ce cadre, l'état actuel des connaissances, les tendances et avantages récents et les limites possibles de chaque technique sont discutés.

II.4.1 Nanoémulsification :

Les nanoémulsions sont l'un des vecteurs les plus applicables pour les ingrédients bioactifs dans les solutions aqueuses [71]. L'émulsification peut être utilisée soit comme méthode principale d'encapsulation, soit comme méthode secondaire et même tertiaire combinée à d'autres méthodes. Les nanoémulsions comprennent à la fois les émulsions huile-dans-eau (H / E) et eau-dans-huile (E / H), ainsi que les émulsions double et multicouche. Les nanoémulsions sont généralement des dispersions colloïdales composées de deux liquides non miscibles, où un liquide est dispersé dans l'autre. La taille des gouttelettes fabriquées en utilisant la technique de la nanoémulsion est de l'ordre de 50- 500 nm [72]. La technologie d'émulsification a un grand potentiel pour la délivrance de concentrations élevées de bioactifs lipophiles (solubles dans l'huile) tels que les acides gras, les huiles essentielles, les caroténoïdes et les stérols végétaux. Les

bioactifs lipophiles peuvent être encapsulés dans des émulsions H / E, tandis que les émulsions E / H sont une méthode appropriée pour l'encapsulation d'agents actifs alimentaires hydrosolubles [73].

L'un des avantages des nanoémulsions pour la délivrance d'ingrédients bioactifs est leur stabilité cinétique élevée. Grâce à leurs petites tailles de gouttelettes il joue un rôle très important dans la rétention de la teneur en huile de surface du produit émulsionné [74].

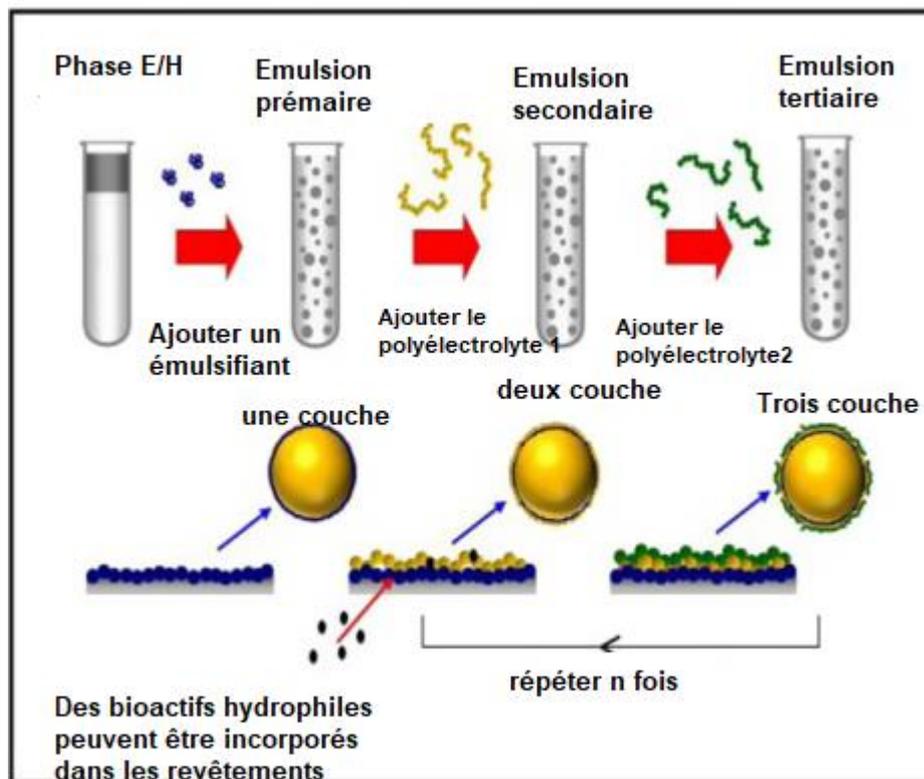


Figure II.2 : Processus schématisé pour la fabrication d'émulsions multicouches utilisées pour l'encapsulation de composés bioactifs [75].

II.4.2 Nano séchage par atomisation :

La pulvérisation d'une solution / suspension contenant des matériaux bioactifs avec les matériaux de paroi dans un milieu de séchage chaud est l'un des moyens les plus rapides et les plus efficaces de nanoencapsuler ces matériaux. Ce processus transforme l'alimentation (solution) en une poudre séchée, avec des particules de forme sphérique uniforme, qui peuvent être commodément stockées, transportées et utilisées [76]. Le séchage par atomisation peut également être utilisé comme méthode secondaire

d'encapsulation en combinaison avec d'autres méthodes telles que l'émulsification et les liposomes. En effet, la production incessante de poudres sèches fait du séchage par atomisation l'une des techniques les plus utilisées pour le procédé industriel d'encapsulation d'ingrédients bioactifs [77].

II.4.3 **Coacervation :**

Pendant le processus de coacervation, la séparation de phase d'un polyélectrolyte (ou d'un mélange de polyélectrolytes) à partir d'une solution se produit Comme phase suivante [78], le dépôt de la phase de coacervat nouvellement formée entoure l'ingrédient bioactif. Afin d'augmenter la robustesse du coacervat formé, une coque hydrocolloïde peut être réticulée en utilisant un agent de réticulation chimique ou enzymatique approprié tel que la transglutaminase ou le glutaraldéhyde [79]. En fonction du nombre de polymères utilisés pour le processus de coacervation, il peut être appelé coacervation « simple », où un seul type de polymère est utilisé, et coacervation « complexe », où deux ou plusieurs types de polymères sont utilisés [80]. La puissance des interactions entre les biopolymères et les caractéristiques des coacervats formés dépendent fortement des propriétés du ou des biopolymères (par exemple, masse molaire, charge nette et flexibilité), de la concentration du ou des biopolymères, du pH, de la force ionique et du rapport des biopolymères, en cas de coacervation complexe [81].

II.4.4 **Nanoliposomes et niosomes :**

En tant que systèmes de délivrance vésiculaire, les liposomes et les niosomes ont eu des impacts majeurs sur la délivrance d'ingrédients alimentaires bioactifs ces dernières années, en plus de leur impact significatif sur la délivrance de ces matériaux dans les industries cosmétiques et pharmaceutiques. Et l'agriculture au cours des trois dernières décennies [82]. Une telle méthode d'administration bioactive suscite un intérêt accru dans la recherche en raison de la capacité des liposomes et des niosomes qui peuvent administrer en toute sécurité des composés hydrophiles et lipophiles dans le corps humain d'une manière ciblée et à libération prolongée [83]. Ces systèmes de livraison peuvent transmettre les rôles susmentionnés sur une période plus longue, tout en augmentant

également la biodisponibilité des ingrédients encapsulés. Ils sont également des candidats appropriés lorsque la coencapsulation de bioactifs lipophiles et hydrophiles est recherchée. Les liposomes et les niosomes sont des structures sphériques scellées avec une gamme de tailles allant du nanomètre au micromètre en suspension dans une solution [84]. Ces vésicules sphériques sont composées d'une bicouche de molécules amphiphiles, capables d'enfermer la solution environnante au centre, comme le montre la Fig. II.3

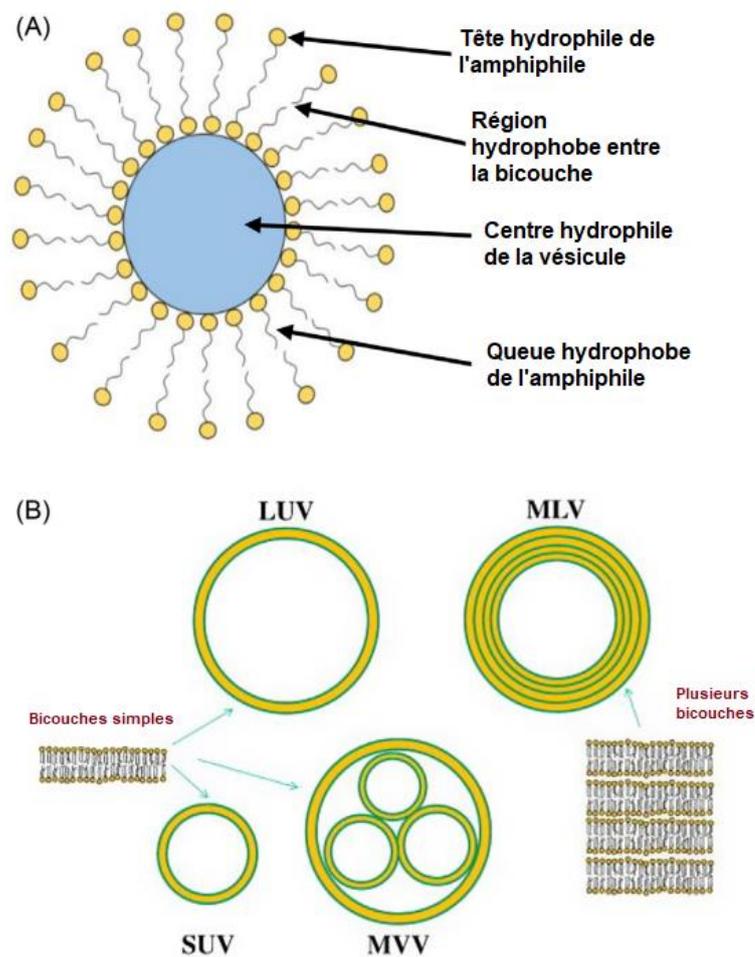


Figure II.3 : (A) Structure des liposomes et des niosomes. (B) Différents types de liposomes qui peuvent être formés à partir de bicouches phospholipidiques [85].

Chapitre III

III. Synthèse bibliographique

III.1 INTRODUCTION :

Ce chapitre présente les travaux antérieurs réalisés, étudiant les composés nutraceutiques et leurs bienfaits pour la santé humaine. Cette partie a été réalisée lors de la pandémie du covid-19, grâce à des articles scientifiques.

III.2 Optimisation du processus de production d'olives vertes séchées (Olea europaea L.) comme ingrédient nutraceutique naturellement riche en composés phénoliques : (Cecchi, L ,et all (2020))

Les polyphénols extraits à partir d'Olea europaea L. exercent plusieurs effets bénéfiques sur la santé humaine. Fruits d'olive, en particulier les non mûrs, grâce à des teneurs en phénols très élevées (ex : oleuropéine, 80000 mg / kg), peut devenir une nouvelle source de revenus pour les producteurs d'huile d'olive, avec seulement une réduction négligeable de la production d'huile d'olive.

Les scientifiques Lorenzo Cecchi, et all on fais des recherches qui ont le but de définir le meilleur procédé pour obtenir des olives vertes séchées non mûres très riches en phénols à partir d'Olea europaea L. analyse de trois cultivars toscans typiques. Quatre méthodes de congélation différentes et différentes combinaisons [86].

Résultats des recherches :

Les recherches ont démontré que Le poids moyen des olives a été fortement augmenté, avec une légère diminution concomitante de la teneur en humidité. Le jour de la récolte (DAFB) et le cultivar ont montré un effet significatif sur la teneur de chaque phénol, à seulement deux exceptions : le DAFB pour la rutine et le cultivar pour le ligstroside . Les phénols totaux et l'oleuropéine ont montré les teneurs les plus élevées pour le cv Leccino sur le 41e DAFB et pour le cv Moraiolo sur le 41e et le 51e DAFB, avec l'oleuropéine jusqu'à 98985,1 mg / kg et les phénols totaux jusqu'à 178188,8 mg / kg. Lors du 61e DAFB, une diminution de la teneur en phénols et, pour certaines olives, une lignification partielle du noyau ont eu lieu, rendant ainsi les fruits pas totalement adaptés aux fins de cette étude. Sur la base de ces données, ils ont sélectionné le Moraiolo

au 51e DAFB comme le cv et le moment de récolte les plus appropriés : l'échantillon a montré les valeurs les plus élevées d'oleuropéine, de ligstroside, de comselogoside et de lutéoline-7-O-glucoside. Grâce au poids d'olives et à la teneur en phénoliques les plus élevés de Moraiolo au 51e DAFB, le nombre d'olives à récolter peut-être fortement réduit, préservant ainsi la production d'huile d'olive.

L'utilisation d'azote liquide (FN2) a permis une sublimation presque complète de l'eau, confirmée en mesurant également la teneur en humidité des olives au four. Au contraire, l'utilisation d'une cellule de refroidissement rapide (FBC) ou d'un congélateur à -20 ° C (F-20) ou -80 ° C (F-80) a provoqué une sublimation incomplète, avec 3-5% de résidu eau aux olives, L'utilisation de différentes méthodes de congélation avant lyophilisation a également eu une forte influence sur le profil phénolique des olives lyophilisées.

L'effet était très fort pour la teneur en comselogoside et lutéoline-7-O-glucoside (p 0,001), et en particulier pour l'oleuropéine, le ligstroside et les phénols totaux (p <0,001). Toutes ces molécules ont un fragment glucose dans leur structure, nous pouvons donc évaluer que l'effet observé est principalement dû à l'action de l'enzyme β -glucosidase [87].

La dernière partie de l'étude visait à explorer l'effet de différentes méthodes de stockage sur les olives avant lyophilisation, ils sont confirmés que FN2 garantit les meilleures performances même lorsque les olives surgelées sont conservées à -20 ° C ou, mieux, à -80 ° C, avant lyophilisation. Les données suggèrent également que, lorsque l'azote liquide n'est pas disponible, le congélateur à -20 ° C donne de meilleurs résultats que le congélateur à -80 ° C à la fois pour la congélation des olives et pour leur conservation.

En conclusion :

Les meilleures conditions pour la production d'un ingrédient sous forme de poudre séchée obtenue à partir d'olives vertes non mûres, et naturellement riche en phénols d'*Olea europaea* L., ont été définies, La nécessité de travailler avec les fruits récoltés avant toute lignification des pierres a été soulignée. Ils ont démontré que l'utilisation d'azote liquide pour la congélation des olives immédiatement avant la lyophilisation a donné de loin les meilleurs résultats en termes de teneur phénolique de la poudre obtenue. La très haute teneur en phénols détectée dans les cultivars sélectionnés permet la préparation de l'ingrédient en poudre sans nécessiter de processus d'extraction. Ce nouvel ingrédient issu d'olives vertes est donc différent des extraits commerciaux typiques généralement obtenus pendant la période de taille à partir des feuilles d'olivier. La production d'un tel ingrédient permettra une diversification de la production des producteurs d'huile d'olive

vierge sans affecter négativement les rendements en huile d'olive, leur donnant ainsi une nouvelle possibilité de revenus.

III.3 Détermination multi-phytochimique des composés bioactifs de l'ail polaires et non polaires dans différentes préparations alimentaires et nutraceutiques :(Ramirez, D.A, et all (2019))

Parmi les aliments fonctionnels, l'ail et ses sous-produits se distinguent par leur riche profil phytochimique. Une approche analytique complète devient nécessaire pour aborder pleinement les activités de promotion de la santé des préparations d'ail, compte tenu de la coexistence de plusieurs ingrédients actifs de différentes familles chimiques. Les composés phytochimiques sont des métabolites végétaux secondaires que l'on trouve principalement dans les fruits et légumes avec une fonctionnalité physiologique non nutritive. La gamme de composés phytochimiques que l'on peut trouver dans les aliments fonctionnels et les compléments alimentaires est énorme et comprend les phytostérols, les caroténoïdes, les composés phénoliques, les phytoestrogènes, les composés organosulfurés, les glucosinolates et leurs produits de dégradation, et les fibres alimentaires [88]. Il a été proposé que ces métabolites aient une faible puissance en tant que composés bioactifs par rapport aux médicaments pharmaceutiques synthétiques.

Pour cela, les scientifiques Daniela Andrea Ramirez, Jorgelina Cecilia Altamirano, Alejandra Beatriz Camargo ont développé un protocole multi-phytochimique combinant ultrasons et microextraction liquide-liquide dispersive, couplée à la chromatographie liquide, pour la détermination des flavonols, des composés organosulfurés et de l'inuline. La chromatographie d'interaction hydrophile a montré une résolution adéquate des flavonols et des sucres en un temps plus court. Le protocole a montré une performance appropriée et des rendements quantitatifs acceptables pour les échantillons d'arômes de poudre d'ail, d'ail cuit, d'ail noir et d'ail liquide. De plus, la méthodologie proposée représentait un outil utile pour évaluer comment les différents produits à base d'ail étaient liés aux propriétés fonctionnelles.

Résultat des recherches :

Les résultats ont démontré que dans l'échantillon d'ail cru lyophilisé, l'allicine s'est démarquée du reste des composés (échantillon de 2079,664 $\mu\text{g g}^{-1}$). Ce niveau élevé d'allicine est en accord avec les autres valeurs rapportées pour l'ail frais ou les formes de préparation d'ail cru, principalement de l'ail en poudre [4]. Le deuxième composé le plus important de cet échantillon était l'inuline, (4,66 g% g d'échantillon) [5]. Ont également trouvé des quantités de fructanes similaires à celles quantifiées de l'étude. À cet égard, l'inuline a été étudiée en tant qu'agent prébiotique [89].

D'autre part, les niveaux de flavonols dans l'échantillon lyophilisé d'ail cru étaient notablement élevés, de l'ordre de 951-5 425 $\mu\text{g g}^{-1}$ d'échantillon. La plupart des rapports conviennent que les niveaux de myricétine dans l'ail cru sont plus élevés que le kaempférol et la quercétine [90].

Lors de l'analyse d'un échantillon lyophilisé d'ail cuit, ils ont remarqué qu'il produit une dégradation de l'allicine, donnant en conséquence E-Z-ajoène, 2-vinyldithiines et DAS, à des concentrations de 28,672, 26,357 et 0,768 $\mu\text{g g}^{-1}$ l'échantillon, respectivement [91]. Ces résultats renforcent l'idée que même si l'allicine subit une transformation importante, le profil des composés organosulfurés résultant de la cuisson est particulièrement varié et les quantités de chaque composé sont considérables d'un point de vue biologique.

Un arôme liquide de jus d'ail (commercialisé sur les marchés locaux) a été étudié afin d'évaluer la polyvalence de la méthode. Les analyses ont montré que cette préparation particulière n'était pas la plus riche en termes de contenu phytochimique. Il n'y avait que quelques quantités présentes d'E-Z-ajoène et 2VD (1,19 et 0,13 $\mu\text{g 14g}^{-1}$ échantillon)

Suggérant qu'il y a eu un processus thermique impliqué donnant en conséquence ces OSC Le kaempférol (échantillon de 148,42 $\mu\text{g g}^{-1}$) et la quercétine (échantillon de 69,78 $\mu\text{g g}^{-1}$) ont également été dosés dans cet échantillon. Leurs niveaux correspondent bien à ceux trouvés dans les échantillons cuits, seulement avec une légère diminution. Il est à noter que les niveaux d'inuline dans cet échantillon (0,74 g% g d'échantillon) étaient inférieurs par rapport aux autres préparations à l'étude. Néanmoins, cette teneur en inuline reste toujours significative d'un point de vue biologique, car des niveaux similaires ont été rapportés pour les autres aliments transformés considérés comme des sources naturelles de fructanes [92].

En conclusion :

La méthode proposée a été appliquée avec succès pour déterminer la teneur en composés bioactifs polaires et non polaires de différentes préparations d'ail, permettant ainsi de vérifier l'adéquation de la méthode. De plus, contrairement aux méthodologies basées sur LC-MS, la formation d'artefacts est évitée. Par conséquent, ce protocole multianalyte serait utile pour essayer d'obtenir une approche «omique» ciblée appropriée sans introduire de métabolites inexistantes à partir de l'échantillon initial. Compte tenu de ses résultats sur les différents teneurs en analytes polaires et non polaires dans chaque produit à base d'ail, ils ont évalué comment les différentes préparations à base d'ail étaient liées aux propriétés fonctionnelles. La détermination de la valeur potentielle totale des produits à l'ail peut conduire à des allégations de santé appropriées pour chaque préparation, ainsi qu'à des recommandations diététiques appropriées.

III.4 Composés phénoliques des aliments méditerranéens comme outils nutraceutiques pour la prévention du cancer : (Danila Cianciosi , et all (2018))

La chimiorésistance et le développement de rechutes sont attribuables à une population de cellules rares de masse tumorale : les cellules souches cancéreuses (CSC). Le ciblage des CSC pourrait augmenter le taux de survie des patients et il est important d'identifier des molécules capables d'agir sur les voies principales de ces cellules. Les composés bioactifs naturels, dont le miel de Manuka (MH) est riche, pourraient être une bonne opportunité pour les cibler.

- Ce travail vise à évaluer l'effet de la MH sur les CSC du carcinome colorectal humain (lignée cellulaire HCT-116) enrichie par le test de formation de sphères in vitro.

-Résultat :

-La culture de cellules HCT-116 dans les conditions décrites ci-dessus, pendant une durée de 10 jours, a conduit à la formation de sphéroïdes (> 50 µm). Comme le montre la figure 1, les niveaux de protéines de deux marqueurs typiques de CSC ont augmenté de manière significative, environ 5 fois pour CD44 et 2 fois pour Nanog par rapport aux cellules cultivées en monocouche, confirmant que cette modalité de culture est capable d'enrichir la population de CSCs [93], comme le montre la figure 2.

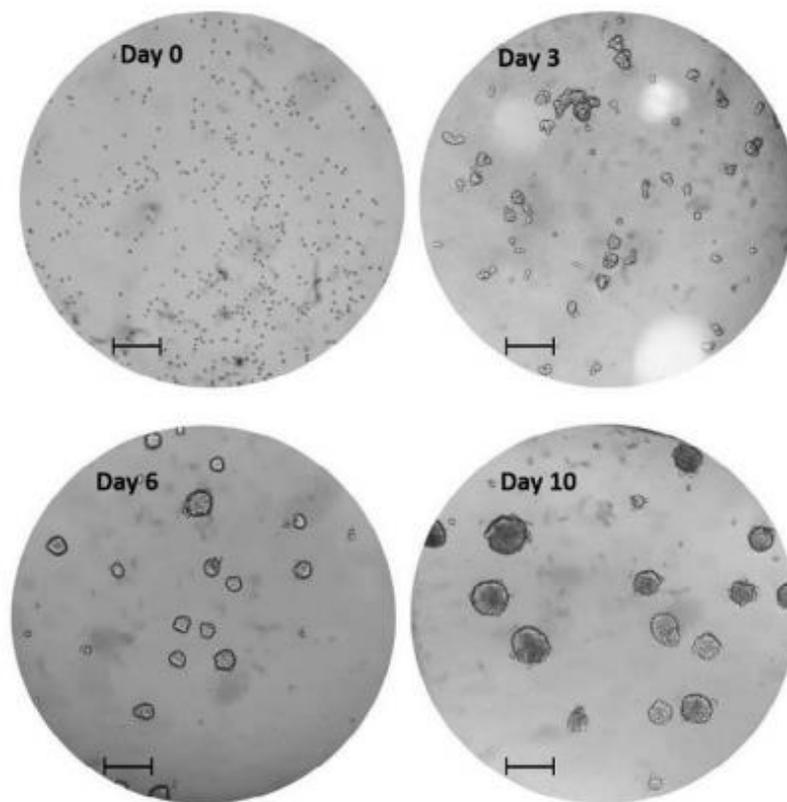


Figure III.1 : Images représentatives de la formation des sphéroïdes du jour 0 au jour 10 [94].

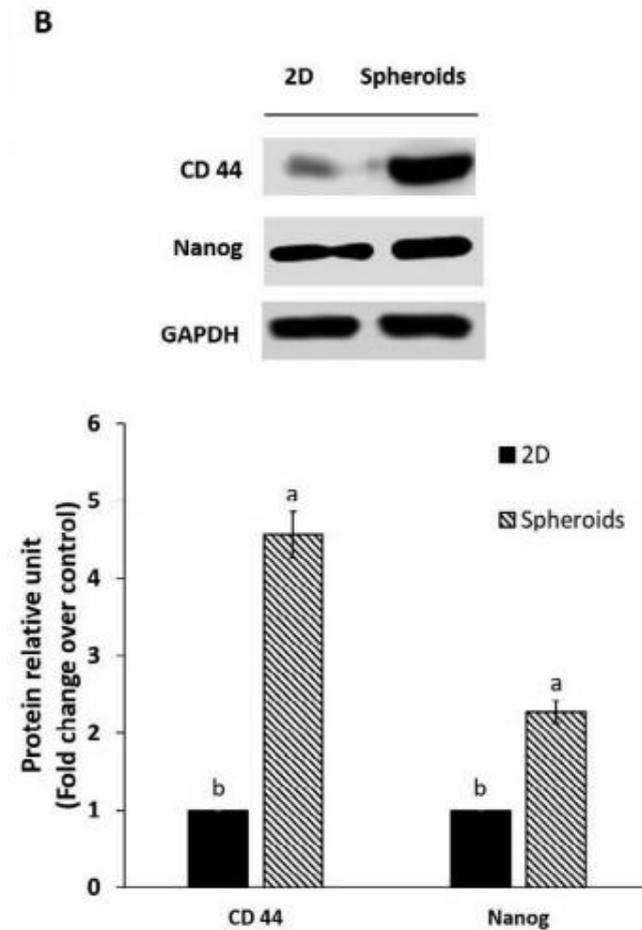


Figure III.2 : L'expression des protéines de CD 44 et Nanog [95].

- Pour étudier l'effet de la MH sur les sphéroïdes enrichis en CSCslike, une méthode basée sur l'image a été utilisée qui a permis l'évaluation de l'effet à la fois sur l'ensemble de la culture sphéroïde et sur des sphéroïdes uniques. Il y a quelques faiblesses pour l'évaluation de la cytotoxicité dans les modèles 3D, cependant il est important de considérer que si l'objectif est d'évaluer l'effet du traitement sur les sphéroïdes, une méthode qui révèle le nombre de cellules mortes, comme le MTT test ou le test du bleu Trypan n'est pas plus adéquat [96]. Dans un premier temps, une évaluation a été effectuée sur les images obtenues au microscope dans des sphéroïdes traités avec une large gamme de concentrations de MH (0-150 mg / mL) pendant 48 h (Fig. 3) et il a été observé que leurs dimensions et leur morphologie ne changeaient pas de manière significative avec des concentrations plus faibles (0 à 25 mg / mL), qui avaient plutôt montré un effet cytotoxique élevé dans la culture monocouche 2D normale de HCT-116 [97]. En augmentant la concentration de MH, les changements dans la morphologie et la taille des sphéroïdes ont été observés. Pour la suite analyses, les concentrations les plus faibles (50 mg / mL et 75 mg / mL) dans lesquelles différences morphologiques ont été notées par rapport au témoin, ont été

utilisées. Afin de confirmer cette évaluation préliminaire, les deux logiciels décrits au paragraphe 2.4 ont été utilisés.

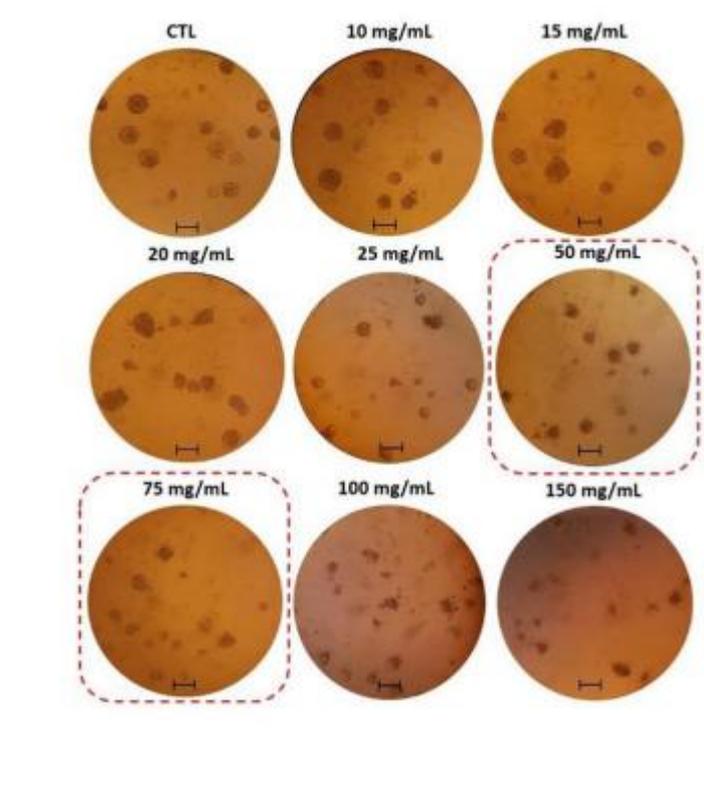


Figure III.3 : images représentatives des sphéroïdes traités avec une large gamme de concentration de MH (0 (CTL) -150 mg / mL) pendant 48 h [98].

- Les résultats ont montré que MH réduisait le volume de la culture entière de sphéroïdes, affectant également leurs paramètres morphologiques et induisait l'apoptose et l'accumulation intracellulaire de ROS en CSC. De plus, la MH a diminué l'expression de l'ARNm de l'un des transporteurs ABC (ABCG2) et a affecté la capacité d'auto-renouvellement en régulant à la baisse l'expression de l'ARNm de l'une des membranes réceptrices de la voie Wnt / β -caténine.

-En conclusion :

Les résultats obtenus ont démontré que l'MH est capable de supprimer certaines caractéristiques fondamentales du côlon CSC-like. MH a en fait diminué le volume de la culture entière de sphéroïdes enrichis en CSC, modifiant également certains paramètres morphologiques fondamentaux, ainsi que l'induction de l'apoptose, probablement en raison de l'accumulation accrue de ROS intracellulaires.

III.5 Espèces émergentes aux propriétés nutraceutiques ; composés bioactifs des pseudofruits *Hovenia dulcis* : (Marta De Biaggi, et al (2019))

Hovenia dulcis Thunberg est largement distribué en Asie de l'Est, où il est bien connu comme aliment, mais il est rarement consommé dans les pays occidentaux. Les informations sur sa composition sont rares et se concentrent sur les génotypes de l'hémisphère sud.

Dans cette recherche, les principaux composés bioactifs des pseudofruits de *H. dulcis* ont été caractérisés à l'aide d'une analyse phytochimique (empreinte HPLC) pour améliorer les connaissances sur cette plante et soutenir le développement d'applications alimentaires potentielles.

Résultat des recherches :

L'activité antioxydante des extraits de tige de fruit de *H. dulcis* a été évaluée par dosage FRAP. Les échantillons analysés ont montré une valeur moyenne de FRAP de $21,43 \pm 0,24$ mmol Fe²⁺ / kg de FW, Les corrélations positives de l'activité antioxydante avec le TAC, le TPC et les principaux composés bioactifs détectés ont été évaluées. Les propriétés antioxydantes semblent être principalement affectées par le TAC (indice de corrélation de Pearson, R : 0,95), ce qui suggère que les anthocyanes contribuent grandement à la suppression du radical peroxyde induit chimiquement et de l'oxydation intracellulaire [99].

Dans cette étude, les agents favorisant la santé ont été regroupés en trois classes différentes afin d'évaluer la contribution de chaque classe à la composition du phytocomplexe des pseudofruits: polyphénols, vitamine C et acides organiques.

Les polyphénols représentaient la classe la plus importante (74.18%), suivis des acides organiques et de la vitamine C dans des proportions similaires (13,45 et 12,36%, respectivement). Le groupe polyphénolique était caractérisé par une forte présence de catéchines (58,52%, comme la somme de la catéchine et de l'épicatéchine) et des tanins (23,34%). Les anthocyanes et les acides cinnamiques étaient présents en quantités similaires (8,69 et 6,85%, respectivement), tandis que les acides benzoïques et les flavonols ont été détectés en plus faibles quantités (2,32 et 0,27%, respectivement) [100]. 13 composés phénoliques ont été identifiés (trois flavan-3-ols, huit flavonols, une flavanone et une dihydrochalcone) présentant la teneur phénolique totale la plus élevée au stade de pseudofruit le plus mature [101].

En conclusion :

Les résultats préliminaires obtenus dans la présente étude se sont concentrés sur les principaux composés bioactifs des tiges de fruits de *H. dulcis*, améliorant les connaissances sur ce produit sous-utilisé. Les catéchines et les tanins étaient les principaux composants phénoliques détectés dans les tiges de fruits analysées, confirmant

les résultats obtenus dans les travaux antérieurs sur l'espèce. De plus, cette recherche a confirmé la présence dans les pseudofruits de *H. dulcis* d'acide férulique, récemment à l'étude dans l'industrie alimentaire pour des protocoles de préparation à partir de sources naturelles.

III.6 Composés nutraceutiques : échinoïdes, flavonoïdes, xanthones et caféine identifiée et quantifiée dans les feuilles de Coffea arabica arbres de trois régions du Brésil : (Ricardo Farias de Almeida,et all (2018))

L'importance nutraceutique et pharmaceutique de la mangiférine a été largement démontrée et continue d'attirer beaucoup d'attention, notamment en ce qui concerne son potentiel à lutter contre les maladies dégénératives, principalement en tant qu'antioxydant, propriété qui permet une protection contre les dommages aux cellules humaines, via l'inhibition de la peroxydation lipidique [102].

L'objectif de ce travail était la quantification et l'identification de composés phytochimiques dans des extraits au méthanol de feuilles de *Coffea arabica* de trois régions différentes du Brésil (Ceará, Minas Gerais et São Paulo). De plus, les corrélations entre la teneur en polyphénol des feuilles de café dans les dosages d'antioxydants DPPH (2,2-diphényl-1-picryl-hydrazyl-hydrate), FRAP (Ferric Reducing Antioxidant Power) et ORAC (Oxygen Radical Absorbance Capacity) ont été évaluées.

Résultat du travail :

Trois classes de composés polyphénoliques, à savoir les échinoïdes, les flavonoïdes et les xanthones, ont été identifiées dans des extraits de méthanol de feuilles de *C. arabica* avec l'alcaloïde caféine, totalisant seize composés. Les acides chlorogéniques ont été identifiés comme I. acide néochlorogénique, II. Acide chlorogénique, IV. Acide cryptochlorogénique, XIV. Acide 3,4-dicaféoyl quinique, XV. Acide 3,5-dicaféoyl quinique et XVI. L'acide 4,5-dicaféoyl quinique avec III. Caféine. Les seuls xanthones détectés étaient V. mangiférine et VI. l'isomangiférine, par opposition à sept flavonoïdes, à savoir VII. Glucoside de rutine, VIII. Quercétine-3-O-diglucoside, IX. kaempférol diglucoside rhamnoside, X. quercetin-3 Orhamnogalactoside, XI. Quercétine-3-O-rhamnoglucoside (rutine), XII. Quercétine-3-O-glucoside et XIII. Kaempférol-3-O-rhamnoglucoside. Des acides chlorogéniques et des xanthones ont déjà été identifiés dans des feuilles de *C. arabica* [103].

En conclusion :

Un total de seize composés phénoliques appartenant à trois classes à savoir les acides chlorogéniques, les flavonoïdes et les xanthones ainsi que l'alcaloïde caféine ont été identifiés dans les feuilles de *C. arabica* de trois régions du Brésil.

Les principaux xanthone, échinoïdes et flavonoïdes quantifiés dans les feuilles de café étaient respectivement la mangiférine, l'acide 5-ocaféoylquinique et la rutine quelle que soit la région de récolte, ce qui fait de la feuille de café une source unique de ces trois composés qui ont une importance nutraceutique potentielle. Les trois classes de polyphénols ont toutes montré d'excellentes corrélations dans les dosages d'antioxydants (DPPH, FRAP et ORAC). Nos données montrent que le thé en feuilles de café pourrait être une excellente boisson fonctionnelle, contenant une gamme de composés polyphénoliques qui présentent de nombreux effets biologiques positifs, y compris une activité antioxydante élevée, qui peut protéger le corps humain contre les dommages à l'ADN liés au stress oxydatif [104].

III.7 Nanoencapsulation d'huile essentielle de citron dans le système Chitosan-Hicap : (Shirin Hasani, Seved Mahdi Ojagh , (2018))

Les huiles essentielles de citron (LEO) en tant que composé bioactif avec un potentiel d'avantages pour la santé sont utilisées comme additifs sûrs dans les aliments, les médicaments et les suppléments nutritionnels. Cependant, c'est un composé chimique sensible à la lumière, aux conditions thermiques et à l'oxydation. Surmonter ces encapsulations par défi pourrait être une technique adéquate pour les protéger de la dégradation et de l'évaporation.

Dans cette étude, des nanocapsules à base de chitosane (CS) et d'amidon modifié (Hicap) avec des LEO comme ingrédient actif ont été préparées par lyophilisation. Les nanocapsules produites ont été caractérisées par leur structure et leur propriété physico-chimique.

Résultat de l'étude :

Les résultats des nanocapsules sont présentés dans le tableau 1. Selon l'efficacité d'encapsulation (EE), les valeurs variaient de 68.09 ± 0.71 to $85.43 \pm 2.35\%$. Il y avait des différences significatives ($p < 0,05$) entre les échantillons utilisant CS : Hicap (1,5 : 8,5%) et d'autres échantillons qui ont montré la plus faible présence d'huile de surface. L'efficacité d'encapsulation la plus faible (EE%) a été obtenue dans les nano-capsules avec matériau mural CS : GA (0,5 : 9,5%). Cela pourrait s'expliquer par les propriétés du complexe CS et Hicap. On peut conclure que CS a une plus grande capacité d'encapsulation des monoterpènes que Hicap, et aussi, un mélange des deux augmente l'efficacité d'encapsulation.

Ce chercheur a découvert que la plus petite particule avait une teneur en huile de surface considérablement négligeable. Cette tendance pourrait s'expliquer par la taille des gouttelettes, similaire aux résultats de Jafari et al. [105]. Dans des études précédentes, des niveaux significativement plus faibles de valeurs d'efficacité d'encapsulation ont été rapportés pour les particules de zéine contenant des huiles essentielles [106], et des huiles de lin [107]. Certains auteurs ont montré que les résultats encapsulés dans l'huile essentielle EE% pour les microcapsules d'huile essentielle de chaux enrobées de maltodextrine et de gomme arabique étaient de 99% [108], pour l'huile d'orange, les valeurs EE étaient supérieures à 98% [109]. Des valeurs d'EE élevées sont une caractéristique souhaitable de la technique d'encapsulation car elle augmente la durée de conservation de l'huile dans les nano-bouchons.

Les résultats ont montré que l'indice de polydispersité des nanocapsules était de $0,424 \pm 0,002$ à $0,444 \pm 0,017$, indiquant des populations de particules monodispersées et stables avec une distribution uniforme. Selon les résultats, les OE encapsulés à l'aide d'un matériau CS : paroi Hicap (1,5% : 8,5%) avaient une taille plus petite que les autres formulations. Comme le montre le tableau 2, le diamètre moyen des OE nano-capsulés après sonication variait de $339,33 \pm 13,10$ à $553,33 \pm 36,10$ nm, ce qui est en accord avec d'autres résultats rapportant une gamme de tailles de nano-capsules [110]. Il a été observé que l'utilisation de différents rapports de matériaux de paroi avait un effet significatif sur la taille des particules (tableau 2). Il est bien démontré que les propriétés de la poudre telles que l'efficacité d'encapsulation, la taille des particules, la morphologie et la stabilité à l'oxydation sont influencées par les différents matériaux de paroi et le type d'agent d'encapsulation utilisé [110]. Les valeurs du potentiel zêta pour les nanocapsules contenant des LEO étaient comprises entre $10,58 \pm 0,94$ et $44,23 \pm 1,07$ mV, comme indiqué dans le tableau 2. Le potentiel zêta est le meilleur indicateur pour déterminer l'état électrique de surface des systèmes colloïdaux. Les valeurs du potentiel zêta prédisaient que la stabilité des nano-capsules était supérieure à +44,23 mV dans les échantillons CS : Hicap (1,5% : 8,5%), ce qui indiquait le rôle des forces de répulsion électrostatique dans la stabilité des nanocapsules et empêchait l'accumulation au fil du temps. Les résultats de cette recherche sont en accord avec les données précédentes [111].

Les bords des nano-capsules sont considérablement plus nets. L'image MEB a montré des pièces agrégées avec une structure de forme rhombique partiellement revêtue d'une structure de couche poreuse. Anandharamakrishnan & Karthik [112], ont signalé que le séchage par atomisation de poudre microencapsulée présentant une forme sphérique avec une surface lisse par rapport aux particules microencapsulées lyophilisées non sphériques. The powder exhibits cakelike structure with uneven surfaces (Figure5).

Les études de libération ont démontré une libération prolongée d'échantillons avec un rapport CS plus élevé. La plupart des tailles de nanocapsules allaient de 339,3 à 553,3 nm. Les nanocapsules résultantes ont montré une surface rugueuse sans la forme sphérique représentée par des images de microscopie électronique à balayage. Les techniques de calorimétrie différentielle à balayage (DSC) et de spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR) ont confirmé le succès de l'encapsulation LEO. Les propriétés physico-chimiques et la stabilité thermique souhaitables précisent que ces nanocapsules ont des applications prometteuses dans la distribution de LEO dans les industries médicale et alimentaire.

En conclusion :

Cette étude a indiqué que le rapport de matériau de paroi utilisé dans la préparation de la formulation LEO a un impact significatif sur les propriétés physico-chimiques des nano-capsules obtenues à partir de Stabilité, caractérisation structurale, taille et vues de rejet. Cependant, la technique de lyophilisation peut provoquer des dommages structurels dans la morphologie de la capsule, comme le montrent les images SEM. De plus, la libération de LEO des nano-capsules a toujours été bien contrôlée. Les résultats ont montré que les nanocapsules avec une concentration plus élevée de chitosane dans la formulation présentaient des tailles plus petites avec les valeurs les plus élevées d'efficacité d'encapsulation. Lorsque la quantité de chitosane dans la matrice augmentait, un profil de libération plus lent a été obtenu où le chitosane: Hicap (1,5 : 8,5%) présentait la plus faible libération d'huile. Les techniques instrumentales analytiques (FTIR et DSC) ont confirmé que les LEO ont été couverts avec succès par CS et Hicap. Selon les résultats du DSC, l'encapsulation du LEO a conduit à un décalage du pic maximal de la courbe vers une température plus basse par rapport aux LEO purs, en raison des interactions entre l'huile et les matériaux de paroi. Les résultats de la présente étude suggèrent que le mélange de chitosane et de Hicap avait un grand potentiel pour améliorer la stabilité de l'huile essentielle de citron (*Citrus limon L.*) pour une utilisation dans les industries alimentaires, la parfumerie, les antimicrobiens et les antiseptiques.

Tableau III.1 : Taille moyenne des particules, indice de polydispersité (PDI), efficacité d'encapsulation (EE%) et potentiel zêta (mV) des nano-encapsules d'huile essentielle de citron[113].

Rapport CS : Hicap (w / v)	Taille des particules (nm)	EE%	Potentiel Zeta	PDI
0.5% : 9.5% (w/v)	553.333 ± 36.102	68.093 ± 0.717	10.583 ± 0.946	0.444 ± 0.017
1% : 9% (w/v)	459.233 ± 6.101	69.797 ± 1.652	21.833 ± 0.764	0.439 ± 0.012
1.5% : 8.5% (w/v)	339.333 ± 13.101	85.437 ± 2.354	44.233 ± 1.079	0.424 ± 0.002

III.8 Développement de systèmes de nanoencapsulation à base de caséine pour l'administration de gallate d'épigallocatechine et d'acide folique : (S. Khorasani* , M. Danaei, M.R. Mozafari , (2016))

Les composés nutraceutiques, en tant que lien entre la nutrition et la médecine, ont gagné une attention croissante ces dernières années. Le gallate d'épigallocatechine (EGCG), l'ester de l'épigallocatechine et de l'acide gallique, est la principale catéchine (60% -70%) présente dans le thé vert [114]. L'EGCG a des propriétés hydrophiles et est donc soluble dans l'eau. L'EGCG peut être utilisé pour diminuer ou contrôler les maladies neurodégénératives et cardiovasculaires en raison de ses propriétés antioxydantes et anticancéreuses [115]. Seulement environ 0,1% –1,1% de l'EGCG ingéré total est biodisponible pour l'absorption [116]. L'acide folique (FA) en tant que vitamine hydrosoluble est un autre exemple de nutraceutiques hydrophiles. En tant que forme synthétique de folate, l'AF est composée de ptérine, de p-aminobenzoyle et d'acide L-glutamique [117]. L'AF a des propriétés fonctionnelles différentes et est particulièrement bien connue pour prévenir les anomalies du tube neural. La plupart des dérivés d'acide folique sont très sensibles à l'oxygène, à la température, au pH et à la lumière pendant la transformation des aliments [118]. La technologie d'encapsulation peut entraîner une augmentation de la stabilité physico-chimique et de la biodisponibilité des nutraceutiques administrés par voie orale non seulement grâce à une protection bioactive, mais également en contrôlant la vitesse de libération au site d'absorption [119].

Dans ce travail, les caractéristiques de liaison de deux modèles nutraceutiques hydrophiles, à savoir le gallate d'épigallocatechine (EGCG) et l'acide folique (FA), au caséinate de sodium ont été étudiées par technique de fluorimétrie. Les molécules de caséine chargées en EGCG ont ensuite été converties en micelles de caséine recomposées (r-CM) ou en nanoparticules de caséine (CNP).

Résultat du travail :

Les propriétés de fluorescence de la caséine sont attribuées à la présence de résidus d'acides aminés aromatiques (en particulier de tryptophane) dans l' α -caséine, la β -caséine et la κ -caséine [120]. Les modèles décrivant la structure du CM suggèrent que les α - et β -caséines sont principalement localisées dans la partie interne du CM, tandis que la κ -caséine est majoritairement localisée en surface. La liaison du ligand à la protéine entraîne généralement une diminution (extinction) de la fluorescence intrinsèque. La diminution de l'intensité de fluorescence en augmentant les quantités d'EGCG et de FA était une preuve de la liaison de ces ligands au caséinate de sodium. On peut conclure que la caséine est capable de se lier aux composés nutraceutiques lipophiles et hydrophiles.

Le taux de dégradation de l'EGCG en fonction du temps. Des profils relativement similaires ont été observés pour la solution à blanc d'EGCG et l'EGCG encapsulé par CNP. Dans les deux échantillons, la dégradation a commencé après 5 jours. Ce résultat a clairement indiqué que la liaison de l'EGCG à la caséine (c'est-à-dire la délivrance d'EGCG par le CNP) n'est pas suffisante pour sa protection efficace, ce qui peut être attribué à la structure ouverte des molécules de caséine.

L'efficacité d'encapsulation (EE) de l'EGCG dans r-CM était de 85%. Une grande quantité d'EE pourrait être le résultat de la liaison de l'EGCG aux fractions de caséine par des interactions hydrophobes (entre les cycles aromatiques du phénol et les acides aminés hydrophobes dans la caséine) ou des liaisons hydrogène (entre les groupes hydroxyle de l'EGCG et les groupes carbonyle de la caséine) [34]. Les changements de l'EE en fonction du pH sont représentés sur la figure 8. En général, une augmentation du pH conduit à une diminution de l'EE. Cette tendance a été attribuée à la structure lâche des micelles de caséine à des valeurs de pH plus élevées. La structure micellaire de la caséine est due à diverses forces motrices telles que les liaisons hydrogène, les interactions électrostatiques et hydrophobes. À des valeurs de pH plus élevées, l'augmentation de la charge négative de caséine entraîne plus de répulsion. La dissolution des ions calcium et phosphate dans le sérum ainsi que l'augmentation de la répulsion électrostatique entre les sous-micelles de la caséine se traduisent par une structure faiblement volumineuse à pH alcalin [121], et donc l'éjection d'EGCG des nanotransporteurs.

En conclusion :

Les résultats de la luorimétrie ont révélé que le caséinate de sodium est capable de se lier à l'EGCG et à l'AF hydrophiles. Les r-CM chargés d'EGCG ont été développés en utilisant une approche hiérarchique en se liant d'abord à l'EGCG au caséinate de sodium, puis en combinant à nouveau des micelles de caséine. Cependant, cela dépendait du pH. La quantité d'éjection d'EGCG du nanoporteur n'était pas significative au fil du temps. Les systèmes de délivrance obtenus étaient de forme sphérique. Ces résultats ont montré que les r-CM peuvent être utilisés comme support approprié pour les nutraceutiques hydrophiles.

Conclusion

IV. Conclusion

Les composés nutraceutique d'origine naturel sont très bénéfique pour la santé de l'humain, car on peut les utiliser dans déférent application ; comme des compliments alimentaire, aliments fonctionnels ou bien comme des composés de nutrition médicale. Les nutraceutique sont aussi favorable pour améliorer l'état des malades ayant des maladies chronique, mais aussi pour avoir une concertation élever du principe actif, comme dans l'exemple des composés nutraceutique a basse d'ail.

Les recherches ont démontré que la solution la plus efficace pour la protection et la stabilité des propriétés photochimique et photothermique est la nano-encapsulation des composés nutraceutique car les nanocapsule jouent un rôle efficace dans la protection de ses composés, grâce à leur structure ils permettent d'introduire les composés nutraceutique et les protéger contre les dommages environnementaux. Ceci a été confirmé par des technique d'analyse comme les technique calorimétrés différentielle à balayage (DSC) et de spectroscopie infrarouge à transformée de Frouier (FTIR). Et aussi grâce à de nombreux résultats qui ont été trouver et déterminer dans les articles précédents.

A mon avis grâce à la nanoencapsulation des composés nutraceutique il aura un impact remarquable dans le domaine médical surtout par rapport aux maladies chronique car ils seront utilisés plus fréquemment dans divers domaines médicaux comme dans l'exemple de la guérison des cellules cancéreuse.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Andrew, R., Izzo, A.A., 2017. Principles of pharmacological research of nutraceuticals. *Br. J. Pharmacol.* 480-590
- [2] De Felice L Stephen. The nutaceutical revolution, its impact on food industry. *Trends in Food Sci. And Tech*, 1995. 430-454
- [3] Bhowmik, D., Gopinath, H., Kumar, B.P., Duraivel,S. and Kumar, K.P.S. Nutraceutical –A Bright Scope and Opportunity of Indian Healthcare Market; *The Pharma Innovation*, 1.
- [4] De Felice L Stephen. The nutaceutical revolution, its impact on food industry. *Trends in Food Sci. And Tech*, 1995. 477-742
- [5] Radhika, P.R., Singh, R.B.M. and Sivakumar, T. Nutraceuticals: An area of tremendous scope, *International journal of Research in Ayurveda and Pharmacy*, 2011. 312-415
- [6] Singh, J. and Sinha, S. Classification Regulatory Acts and Applications of Nutraceutical for Health; *International Journal of Pharmacy and Biology Sciences*, 2012. 100-178
- [7] Hamilton-Miller, Professor J. M. T. ; G. R. Gibson, W. Bruck. "Some insights into the derivation and early uses of the word 'probiotic'". *British Journal of Nutrition*, 90: 845(2003).
- [8] D. Schell, C. Beermann, Fluidized bed microencapsulation of *Lactobacillus reuteri* with sweet whey and shellac for improved acid resistance and in-vitro gastrointestinal survival, *Food Res. Int.* (Internet, cited 2014 May 5). 62 (2014) 308–314
- [9] S.M. Jafari, E. Assadpoor, Y. He, B. Bhandari, Encapsulation efficiency of food flavours and oils during spray drying, *Dry. Technol.* 26 (2008) 816–835.
- [10] U.R. Pothakamury, G.V. Barbosa-Ca´novas, Fundamental aspects of controlled release in foods, *Trends Food Sci. Technol.* 6 (1995) 397–406.
- [11] B.N. Estevinho, F. Rocha, L. Santos, A. Alves, Using water soluble chitosan for flavour microencapsulation in food industry, *J. Microencapsul.* 30 (6) (2013) 571–579.
- [12] S.-K. Ng, P.-Y. Wong, C.-P. Tan, K. Long, K.-L. Nyam, Influence of the inlet air temperature on the microencapsulation of kenaf (*Hibiscus cannabinus* L.) seed oil, *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* (Internet, cited 2014 May 6). 115 (11) (2013) 1309–1318
- [13] R.V.D.B. Fernandes, S.V. Borges, D.A. Botrel, O.C.R. De, Physical and chemical properties of encapsulated rosemary essential oil by spray drying using whey protein-inulin blends as carriers, *Int. J. Food Sci. Technol.* (Internet, cited 2014 Jun 13). 49 (6) (2014) 1522–1529.
- [14] D.S. Aniesrani Delfiya, K. Thangavel, N. Natarajan, R. Kasthuri, R. Kailappan, Microencapsulation of turmeric oleoresin by spray drying and in vitro release studies of microcapsules, *J. Food Process Eng.* 38 (1) (2015) 37–48.

- [15] J. Aguiar, R. Costa, F. Rocha, B.N. Estevinho, L. Santos, Design of microparticles containing natural antioxidants: preparation, characterization and controlled release studies, *Powder Technol. (Internet)*. 313 (2017) 287–292.
- [16] T. Cardoso, A. Gonçalves, B.N. Estevinho, F. Rocha, Potential food application of resveratrol microparticles: characterization and controlled release studies, *Powder Technol.(Internet)*. 355 (2019) 593–601.
- [17] V. Đorđević, B. Balanc, A. Belsćak-Cvitanovic, S. Levic, K. Trifkovic, A. Kalušević, et al., Trends in encapsulation technologies for delivery of food bioactive compounds, *Food Eng. Rev. (Internet)*. 7 (4) (2015) 452–490
- [18] J. Aguiar, B.N. Estevinho, L. Santos, Microencapsulation of natural antioxidants for food application—the specific case of coffee antioxidants—a review, *Trends Food Sci. Technol.* 58 (2016) 21–39
- [19] B.N. Estevinho, I. Carlan, A. Blaga, F. Rocha, Soluble vitamins (vitamin B12 and vitamin C) microencapsulated with different biopolymers by a spray drying process. *Powder Technol.* 289 (2016) 71–78
- [20] R. Murugesan, V. Orsat, Spray drying for the production of nutraceutical ingredients—a review, *Food Bioprocess Technol. (Internet, cited 2014 Mar 8)*. 5 (1) (2011) 3–14
- [21] D.J. McClements, Encapsulation, protection, and delivery of bioactive proteins and peptides using nanoparticle and microparticle systems: a review, *Adv. Colloid Interf. Sci. (Internet)*. 253 (2018) 1–22.
- [22] R. Murugesan, V. Orsat, Spray drying for the production of nutraceutical ingredients—a review, *Food Bioprocess Technol. (Internet, cited 2014 Mar 8)*. 5 (1) (2011) 3–14.
- [23] V. Guillard, V. Issoufov, A. Redl, N. Gontard, Food preservative content reduction by controlling sorbic acid release from a superficial coating, *Innov. Food Sci. Emerg. Technol. (Internet, cited 2012 Apr 17)*.
- [24] Bagchi, D. 2006. Nutraceuticals and functional foods regulations in the United States and around the world. *Toxicol* 221 : 1-3.
- [25] Berger, M. M., and Shenkin, A. 2006. Vitamins and trace elements: Practical aspects of supplementation. *Nutrition* 22: 952-955.
- [26] Eric Block, The chemistry of garlic and onions. *Scientific American*, 252 : 114–9 (1985).
- [27] An M, Shen H, Cao Y, Zhang J, Cai Y, Wang R, et al. Allicin enhances the oxidative damage effect of amphotericin B against *Candida albicans*. *Int J Antimicrob Agents*. 2009;33(3):258-63.
- [28] Machowetz, A., Poulsen, H.E., Gruendel, S., Weimann, A., Fitz, M., Marrugat, J., Effect of olive oils on biomarkers of oxidative DNA stress in Northern and Southern Europeans. *FASEB J.*, 21 : 45-52 (2007).

- [29] Häkkinen, S. H., Kärenlampi, S. O., Heinonen, I. M., Mykkänen, H. M., & Törrönen, A. R. (1999). Content of the flavonols quercetin, myricetin, and kaempferol in 25 edible berries. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 47(6), 2274–2279
- [30] Toyoda Y, Thomson LR, Effect of dietary zeaxanthin on tissue distribution of zeaxanthin and lutein in quail. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*, 43(4) :1210-21 (2002)
- [31] MacDonald, R. E. And Bishop, C. J., Phloretin: An antibacterial substance obtained from apple leaves. *Canadian Journal of Botany*, 30 : 486-89 (1952).
- [32] Institute of Food Technologists (IFT). Functional Foods: opportunities and challenges. Expert report.
- [33] Nagavarma B V N, Hemant K S Yadav, Ayaz A, Vasudha L S, Shivakumar H G. "Different techniques for preparation of polymeric nanoparticles- a review". *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*.
- [34] Glasser, W.G., Hatakeyama, H., and Editors. "Viscoelasticity of Biomaterials." in 199th National Meeting of the American Chemical Society. Boston, Massachusetts (1992).
- [35] Hazardous Substances Data Bank (consulté le 24 octobre 2009).
- [36] ull.chemistry.uakron.edu (consulté le 24 octobre 2009).
- [37] NCBI, « Homo sapiens albumin (ALB), mRNA » [archive], 2018.
- [38] Ezhilarasi, P. N.; Karthik, P.; Chhanwal, N.; Anandharamakrishnan, C. (2012). "Nanoencapsulation Techniques for Food Bioactive Components: A Review". *Food and Bioprocess Technology*. 6 (3): 628–47
- [39] Nagavarma, B V N; Yadav, Hemant K S; Ayaz, A; Vasudha, L S; Shivakumar, H G (2012).520-450
- [40] Abdel-Raheem, I. T. (2010). Gastroprotective effect of rutin against indomethacin-induced ulcers in rats. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 107(3), 742–750.
- [41] Y.P. Timilsena, R. Adhikari, S. Kasapis, B. Adhikari, Molecular and functional characteristics of purified gum from Australian chia seeds. *Carbohydr. Polym*, 136 (2016) 128–136.
- [42] Septembre-Malaterre, A., Remize, F., & Poucheret, P. (2017). Fruits and vegetables, as a source of nutritional compounds and phytochemicals: Changes in bioactive compounds during lactic fermentation. *Food Research International*.
- [43] Donno, D., Cerutti, A., Prgomet, I., Mellano, M., & Beccaro, G. (2015). Foodomics for mulberry fruit (*Morus* spp.): Analytical fingerprint as antioxidants' and health properties' determination tool. *Food Research International*, 69, 179-188.
- [44] M.J. Zohurian, F. Shokrolahi, Thermal studies on natural and modified gums, *Polymer Testing*. 23 (2004) 575–579.

- [45] Bartsch, H., Nair, J., & Owen, R. W. (1999). Dietary polyunsaturated fatty acids and cancers of the breast and colorectum: emerging evidence for their role as risk modifiers. *Carcinogenesis*, 20(12), 2209-2218.
- [46] Nagavarma, B V N; Yadav, Hemant K S; Ayaz, A; Vasudha, L S; Shivakumar, H G (2012).450-455
- [47] D.J. Huang, B.X. Ou, R.L. Prior, R. L, The Chemistry Behind Antioxidant Capacity Assays, *J. Agric. Food Chem.* 53 (2005) 1841–1856.
- [48] R. Briante, F. Febbraio, R. Nucci, Antioxidant properties of low molecular weight phenols present in the mediterranean diet, *J. Agric. Food Chem.* 51 (2003) 6975–6981.
- [49] Timko, Brian P. ; Whitehead, Kathryn ; Gao, Weiwei; Kohane, Daniel S. ; Farokhzad, Omid ; Anderson, Daniel ; Langer, Robert (2011). 350-450.
- [50] J. Kizil, K. Seetharaman, Characterization of irradiated starches by using FT-Raman and FTIR spectroscopy, *Journal of agriculture and food chemistry.* 50 (2002) 3912–3918.
- [51] naningsih, V. K., Sharma, A., & Zhou, W. (2013). Green tea catechins during food processing and 278 storage: a review on stability and detection. *Food Research International*,469-479
- [52] Liu, Yang ; Du, Juanjuan; Yan, Ming ; Lau, Mo Yin ; Hu, Jay ; Han, Hui ; Yang, Otto O. ; Liang, Sheng ; et al. (2013). 220-240.
- [53] B. Elzey, V. Norman, J. Stephenson, D. Pollard, S.O. Fakayode, Purity Analysis of Adulterated Essential Oils by FT-IR Spectroscopy and Partial-Least-Squares Regression, *Applications of Portable Raman Spectroscopy.* (2016) 26–37.
- [54] S.K. Ghosh, Functional coatings and microencapsulation: a general perspective, in: S.K. Ghosh (Ed.), *Functional Coatings*, WILEY-VCH Verlag GmbH and CO KGaA, Weinheim, (Internet, cited 2012 Apr 20). 2006,
- [55] K.G.H. Desai, H.J. Park, Recent developments in microencapsulation of food ingredients, *Dry. Technol.* 23 (2005) 1361–1394.
- [56] C.P. Champagne, P. Fustier, Microencapsulation for the improved delivery of bioactive compounds into foods, *Curr. Opin. Biotechnol.*
- [57] B.N. Estevinho, F. Rocha, Microencapsulation in food biotechnology by a spray-drying process, in : V. Ravishankar Rai (Ed.), *Advances in Food Biotechnology*, John Wiley & Sons, Ltd, 2016, pp. 593–606.
- [58] I.C. Carlan, B.N. Estevinho, F. Rocha, Study of different encapsulating agents for themicroencapsulation of vitamin B12, *Environ. Eng. Manag. J*
- [59] Abdel-Raheem, I. T. (2010). Gastroprotective effect of rutin against indomethacin-induced ulcers in rats. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 107(3), 742–750.
- [60] Aquino, R., Behar, I., D’agostino, M., De. Simone, F., Schettino, O., & Pizza, C. (1987). Phytochemical investigation on *Mercurialis annua*. *Biochemical Systematics and Ecology*.

- [61] Barreto, J. C., Trevisan, M. T. S., Hull, W. E., Erben, G., de Brito, E. S., Pfundstein, B., Würtele G., Spiegelhalder, B., & Owen, R. W. (2008). Characterization and quantitation of polyphenolic compounds in bark, kernel, leaves, and peel of mango (*Mangifera indica* L.). *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 56(14), 5599–5610
- [62] Abdel-Raheem, I. T. (2010). Gastroprotective effect of rutin against indomethacin-induced ulcers in rats. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 107(3), 742–750.
- [63] A. Soottitantawat, F. Bigeard, H. Yoshii, T. Furuta, M. Ohkawara, P. Linko, Influence of emulsion and powder size on the stability of encapsulated D-limonene by spray drying, *Innov. Food Sci. Emerg. Technol.* 6 (2005) 107–114.
- [64] Aquino, R., Behar, I., D'agostino, M., De. Simone, F., Schettino, O., & Pizza, C. (1987). Phytochemical investigation on *Mercurialis annua*. *Biochemical Systematics and Ecology*, 15(6), 667–669.
- [65] S. Hariharan, V. Bhardwaj, I. Bala, J. Sitterberg, U. Bakowsky, M.N. Ravi Kumar, Design of estradiol loaded PLGA nanoparticulate formulations : A potential oral delivery system for hormone therapy, *Pharmaceutical Research*. 23 (2006) 184–195.
- [67] Nagano, O., Okazaki, S., & Saya, H. (2013). Redox regulation in stem-like cancer cells by CD44 variant isoforms. *Oncogene*, 32, 5191–5198
- [68] Barreto, J. C., Trevisan, M. T. S., Hull, W. E., Erben, G., de Brito, E. S., Pfundstein, B., Würtele G., Spiegelhalder, B., & Owen, R. W. (2008). Characterization and quantitation of polyphenolic compounds in bark, kernel, leaves, and peel of mango (*Mangifera indica* L.). *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 56(14), 5599–5610
- [69] Xue, Y., Chenm, C., Xu, W., Xu, H., Zheng, J., & Gu, Y. (2018). Downregulation of Frizzled-7 induces the apoptosis of hepatocellular carcinoma cells through inhibition of NF- κ B. *Oncology Letters*, 15, 7693–7701.
- [70] Chen, Z., Huang, C., Ma, T., Jiang, L., Tang, L., Shi, T., ... Shen, A. (2018). Reversal effect of quercetin on multidrug resistance via FZD7/ β -catenin pathway in hepatocellular carcinoma cells. *Phytomedicine*, 43, 37–45.
- [71] Cianciosi, D., Forbes-Hernández, T. Y., Afrin, S., Gasparrini, M., Quiles, J. L., Gil, E., ... Giampieri, F. (2020). The influence of in vitro gastrointestinal digestion on the anticancer activity of Manuka honey. *Antioxidants*, 9, 64.
- [72] (De Kruif, Weinbreck, & de Vries, 2004 ; Turgeon, Schmidt, & Sanchez, 2007)
- [73] (Akbarzadeh et al., 2013 ; Rashidinejad, 2015 ; Rashidinejad et al., 2014 ; Wen et al., 2018 : Rashidinejad, Birch, & Everett, 2016)
- [74] Y.P. Timilsena, R. Adhikari, S. Kasapis, B. Adhikari, Molecular and functional characteristics of purified gum from Australian chia seeds. *Carbohydr. Polym.* 136 (2016) 128–136.
- [75] Bhuvanalakshmi, G., Rangappa, Basappa, K. S., Dharmarajan, A., Sethi, G., Kumar, A. P., & Warriar, S. (2017). Breast cancer stem-like cells are inhibited by diosgenin, a steroidal saponin, by the attenuation of the Wnt β -catenin signaling via the Wnt antagonist secreted frizzled related protein-4. *Frontiers in Pharmacology*, 8, 124

- [76] Cecchi, L., Migliorini, M., Cherubini, C., Innocenti, M. & Mulinacci, N. (2015). Whole lyophilized olives as sources of unexpectedly high amounts of secoiridoids: the case of three Tuscan cultivars. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 63, 1175–1185.
- [77] Gutierrez-Rosales, Romero, Casanovas, Motilva & Minguez-Mosquera, 2010 and 2012; Rovellini & Cortesi, 2002; Kalua, Bedgood, Bishop & Prenzler, 2006) 1121-1142
- [78] Lee, C. H., Yu, C. C., Wang, B. Y., & Chang, W. W. (2016). Tumorsphere as an effective in vitro platform for screening anti-cancer stem cell drugs. *Oncotarget*, 7, 1215–1226.
- [79] N. Parris, P.H. Cooke, K.B. Hicks, Encapsulation of essential oils in zein nanospherical particles, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 53 (2005) 4788–4792
- [80] Beck, M. A., & Häberlein, H. (1999). Flavonol glycosides from *Eschscholtzia californica*. *Phytochemistry*, 50(2), 329–332.
- [81] Bartsch, H., Nair, J., & Owen, R. W. (1999). Dietary polyunsaturated fatty acids and cancers of the breast and colorectum: emerging evidence for their role as risk modifiers. *Carcinogenesis*, 20(12), 2209-2218
- [82] Siegel, R.L., Miller, K.D., & Jemal, A. (2019). Cancer statistics, 2019. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 69, 7-34.
- [83] Olejniczak, A., Szaryńska, M., & Kmiec, Z. (2018). In vitro characterization of spheres derived from colorectal cancer cell lines. *International Journal of Oncology*, 52, 599–612.
- [84] Aguilera, O., Peña, C., García, J. M., Larriba, M. J., Ordóñez-Morán, P., Navarro, D., ... Muñoz, A. (2007). The Wnt antagonist DICKKOPF-1 gene is induced by 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ associated to the differentiation of human colon cancer cells. *Carcinogenesis*, 28, 1877–1884
- [85] Afrin, S., Giampieri, F., Gasparini, M., Forbes-Hernández, T. Y., Cianciosi, D., ReborodoRodriguez, P., ... Battino, M. (2018). The inhibitory effect of Manuka honey on human colon cancer HCT-116 and LoVo cell growth. Part 1: The suppression of cell proliferation, promotion of apoptosis and arrest of the cell cycle. *Food & Function*, 9, 2145–2157.
- [86] M. Ulkowsky, M. Musialik, G. Litwinienko, Use of differential scanning calorimetry to study lipid oxidation. 1. Oxidative stability of lecithin and linolenic acid, *J. Agric. Food Chem.* 53 (2005) 9073–9077.
- [87] Ashihara, H., Monteiro, A. M., Gillies, F. M., & Crozier A. (1996). Biosynthesis of caffeine in leaves of coffee plants. *Plant Physiology*, 111, 747-753.
- [88] Maievas, H. A., Ribani, R. H., Morales, P., & de Cortes Sánchez-Mata, M. (2015). Evolution of the nutritional composition of *Hovenia dulcis* Thunb. pseudofruit during the maturation process. 135-145.

- [89] Park, J. S., Kim, I. S., Rehman, S. U., Na, C.-S., & Yoo, H. H. (2015). HPLC determination of bioactive flavonoids in *Hovenia dulcis* fruit extracts. *Journal of Chromatographic Science*, 54(2), 130-135.
- [90] Morales, P., Maieves, H. A., Dias, M. I., Calhella, R. C., Sánchez-Mata, M. C., Santos-Buelga, C., Barros, L., & Ferreira, I. C. (2017). *Hovenia dulcis* Thunb. pseudofruits as functional foods: Phytochemicals and bioactive properties in different maturity stages. *Journal of Functional Foods*, 29, 37-45.
- [91] Chemat, F., Rombaut, N., Sicaire, A. G., Meullemiestre, A., Fabiano-Tixier, A. S., & Abert-Vian, M. (2017). 489 Ultrasound assisted extraction of food and natural products. Mechanisms, techniques, combinations, 490 protocols and applications. A review. *Ultrasonics Sonochemistry*, 34, 540–560.
- [92] Campa, C., Mondolot, L., Rakotondravao, A., Bidel, L. P. R., Gargadenec, A., Couturon, E., La Fisca, P., Rakotomalala, J. J., Jay-Allemand, C., & Davis, A. P. (2012)
- [93] Khallouki, F., Haubner, R., Ricarte, I., Erben, G., Klika, K. D., Ulrich, C. M., & Owen, R. W. (2015a). Identification of polyphenolic compounds in the flesh of Argan (Morocco) fruits. *Food Chemistry*, 179, 191–198.
- [94] Atawodi, S. E., Pfundstein, B., Haubner, R., Spiegelhalder, B., Bartsch, H., & Owen, R. W. (2007) 100-120
- [95] Bartsch, H., Nair, J., & Owen, R. W. (1999). Dietary polyunsaturated fatty acids and cancers of the breast and colorectum: emerging evidence for their role as risk modifiers
- [96] S.M. Jafari, E. Assadpoor, He Y, Bhandari B. Encapsulation efficiency of food flavours and oils during spray drying, *Dry. Technol.* 48-500
- [97] G.W. Padua, Q. Wang, Controlled Self-Organization of Zein Nanostructures for Encapsulation of Food Ingredients, In : Q. Huang, P. Given, M. Qian, (Eds.), *Micro/nano Encapsulation of Active Food Ingredients*, Washington, American Chemical Society, ACS Symposium Series (2009), 37-885
- [98] K.A. Omar, L. Shan, X. Zou, Z. Song, X. Wang, Effects of two emulsifiers on yield and storage of flax oil powder by response surface methodology, *Pakistan J. Nut.* 8 (2009) 44-200
- [99] M. Bringas-Lantigua, I. Expósito-Molina, G.A. Reineccius, O. López-Hernández, J.A. Pino, Influence of spray-dryer air temperatures on encapsulated mandarin oil, *Dry. Technol.* 29 (2011), 55-588
- [100] B. Raj, S. Rajesh, S. Nair, P. Samraj, Formulation and evaluation of coated microspheres for colon targeting, *J. Appl. Pharm. Sci.* 3 (2013), 68-74
- [101] C. Anandharamakrishnan, P. Karthik, Microencapsulation of docosahexaenoic acid by spray-freeze-drying method and comparison of its stability with spray-drying and freeze-drying methods, *Food Bio Tech.* 6 (2013) 2780–2790
- [102] S. Kumar, A. Arivuchelvan, A. Jagadeeswaran, N. Subramanian, S. Kumar, P. Mekala, Formulation, optimization and evaluation of enrofloxacin solid lipid nanoparticles for sustained oral delivery. *Asian J Pharm Clin Res.* 8 (2015) 231-236.

- [103] Abdel-Raheem, I. T. (2010). Gastroprotective effect of rutin against indomethacin-induced ulcers in rats. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 107(3), 742–750.
- [104] Bartsch, H., Nair, J., & Owen, R. W. (1999). Dietary polyunsaturated fatty acids and cancers of the breast and colorectum: emerging evidence for their role as risk modifiers. *Carcinogenesis*, 20(12), 2209–2218.
- [105] Arnault, I., Christides, J., Mandon, N., Haffner, T., Kahane, R., & Auger, J. (2003). High-performance ion-pair chromatography method for simultaneous analysis of alliin, deoxyalliin, allicin and dipeptide precursors in garlic products using multiple mass spectrometry and. *Journal of Chromatography A*, 991, 69–75.
- [106] T.M. Allen, P.R. Cullis, Liposomal drug delivery systems: from concept to clinical applications, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 65 (2013) 36–48.
- [107] V.R. Preedy, R.R. Watson, Olive and olive oil in health and disease prevention. Chapter 134, *The Chemistry of Tyrosol and Hydroxytyrosol: Implication for Oxidative Stress*, Academic Press, 2010, pp. 1225–1232.
- [108] Farrell, H. M., Jimenez-Flores, R., Bleck, G. T., Brown, E. M., Butler, J. E., Creamer, L. K., ... Swaisgood, H. E. (2004). Nomenclature of the proteins of cows' milk—Sixth revision.
- [109] Hofmann, T., Glabasnia, A., Schwarz, B., Wisman, K. N., Gangwer, K. A., & Hagerman, A. E. (2006).
- [110] Madadlou, A., Mousavi, M. E., Emam-Djomeh, Z., Sheehan, D., & Ehsani, M. (2009).
- [111] S. Mallick, J.S. Choi, Liposomes versatile and biocompatible nanovesicles for efficient biomolecules delivery, *J. Nanosci. Nanotechnol.* 14 (1) (2014) 755–765.
- [112] F. Donsi, M. Annunziata, M. Sessa, G. Ferrari, Nanoencapsulation of essential oils to enhance their antimicrobial activity in foods, *LWT: Food Science and Technology*. 44 (2011) 1908–1914.