



Complexation EBISilc-Molécules bioactives : conception et développement d'un nouveau modèle galénique

Saddam Charaabi

► To cite this version:

Saddam Charaabi. Complexation EBISilc-Molécules bioactives : conception et développement d'un nouveau modèle galénique. Sciences pharmaceutiques. Université de Lyon, 2020. Français. NNT : 2020LYSE1085 . tel-03263447

HAL Id: tel-03263447

<https://theses.hal.science/tel-03263447>

Submitted on 17 Jun 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



N°d'ordre NNT : 2020LYSE1085

THESE de DOCTORAT DE L'UNIVERSITE DE LYON

Opérée au sein de
L'Université Claude Bernard Lyon 1

Ecole Doctorale N° accréditation
L'ECOLE DOCTORALE INTERDISCIPLINAIRE SCIENCE-SANTE

Spécialité de doctorat : Biomolécules, pharmacologie, thérapeutique

Soutenue publiquement le 28/05/2020, par :
Saddam CHARAABI

Complexation EBISilc®-Molécules bioactives : Conception et développement d'un nouveau modèle galénique

Devant le jury composé de :

Pr. Stéphanie BRIANÇON	Faculté de Pharmacie -Lyon- Université Claude Bernard Lyon 1	Examinatrice, Présidente du Jury
Dr. HDR Mamadou TRAORE	Université Paris 13	Rapporteur
Pr. Pascal GRIESMAR	Cergy-Paris Université	Rapporteur
Dr. HDR Vincent FAIVRE	Faculté de Pharmacie Paris-Saclay	Rapporteur
Dr. Samia MAHOUCHE-CHERGUI	Université Paris-Est Créteil	Examinatrice
Pr. Marc LE BORGNE	Faculté de Pharmacie -Lyon- Université Claude Bernard Lyon 1	Directeur
Dr. HDR Anne-Marie PENSE-LHERITIER	Ecole de Biologie Industrielle	Co-Directrice
Dr. Samar ISSA	Ecole de Biologie Industrielle	Co-Directrice
Dr. Florence DUFOUR	Ecole de Biologie Industrielle	Invitée
Dr. Gérard HOLTZINGER		Invité
M. Xavier YON	Goapharma	Invité

« La vérité scientifique sera toujours plus belle que les créations de notre imagination et que les illusions de notre ignorance. »

Claude Bernard

Biologiste, Médecin, Physiologiste (1813 - 1878)

Je dédie ce travail à la science

Remerciements

Je tiens d'abord à remercier le Dr. Florence DUFOUR, directrice générale de l'Ecole de Biologie Industrielle, de m'avoir permis d'effectuer mes travaux au sein de son établissement.

Je remercie également les membres du jury, le Pr. Pascal GRIESMAR, les Dr. Mamadou TRAORE et Dr. Vincent FAIVRE d'avoir accepté d'être rapporteurs de mon travail et le Pr. Stéphanie BRIANÇON, le Dr. Samia MAHOUCHE- CHERGUI et le Dr. Gérard HOLTZINGER d'avoir accepté d'examiner mon travail et M. Xavier YON d'avoir accepté d'être membre invité du Jury.

Je souhaite adresser mes sincères remerciements à mon directeur de thèse, le Pr. Marc LE BORGNE pour son encadrement, ses conseils avisés et son amabilité. Ses conseils et son sens de la rigueur ont été très constructifs pour moi.

Je remercie tout particulièrement ma co-directrice de thèse, Dr. Samar ISSA pour son dévouement, sa disponibilité et son optimisme. J'ai beaucoup apprécié sa façon de travailler en me laissant une grande liberté de manœuvre mais en s'appuyant toujours sur des analyses scientifiques rigoureuses. Les échanges permanents que nous avons eus ont soutenu ce travail et y sont pour beaucoup dans sa réussite. Mes remerciements vont aussi au Dr. Anne Marie PENSE-LHERITIER. Je tiens à lui exprimer toute ma reconnaissance pour avoir co-dirigé cette thèse. Tout au long de ces années, vous avez su éveiller ma curiosité et orienter mes recherches aux bons moments. Je vous remercie aussi vivement pour votre confiance et vos conseils.

Ma reconnaissance va également aux Dr. Marie-Alexandrine BOLZINGER, Dr. Giovana LOLLO et Dr. Florent PERRET, pour m'avoir fait profiter de leurs nombreuses remarques constructives lors de mes trois comités de suivi de thèse.

Merci à tous ceux de l'EBInnov et de B2MC qui ont consacré leur temps à m'aider et me guider. Je remercie notamment le Dr. Abdellatif ELM'SELMI, le Dr. Rabah AZOUANI et le Dr. Zouhair BOUAZIZ et Dr. Christelle MARMINON pour leur précieux conseils. Merci aussi au Dr. Rafik ABSI pour son aide par rapport à la partie modélisation.

Je remercie également Guilhem, Marjorie et Anne pour leur accueil chaleureux et leur convivialité durant ces 3 années de thèse à l'EBI.

Rania et Amina, vous qui avez partagé le bureau avec moi, vous avez apporté une note de gaieté à l'ambiance. Je n'oublierai jamais nos repas et nos discussions dans « la tour de contrôle ».

Un grand merci à l'ensemble des doctorants que j'ai côtoyé pendant ma thèse : Bruna, Demelash, Xuan, Durant cette thèse, j'ai eu l'opportunité de rencontrer un très grand nombre de personnes dans les deux laboratoires, B2MC et EBInnov : Bruna, Luise, Elodie, Sophie, Sylvia, Sawsen, Zineb, Myriam, Adam et tous les stagiaires que j'ai pu croiser... Merci à eux, pour leur bonne humeur et les moments partagés. Je remercie les stagiaires Alice, Marc et Camille qui ont travaillé avec moi pour m'aider sur le sujet de ma thèse.

Je tiens aussi à remercier profondément mes parents pour leur confiance, leurs sacrifices et leur soutien inconditionnel. Un grand merci à mes frères, Salah et Merwan pour leur présence et leur support malgré la distance qui nous sépare. Et une douce pensée à ma grand-mère qui nous a quitté durant cette thèse. Finalement, merci à toi Ambre, depuis bientôt 4 ans tu partages ma vie. Tu as réussi à me supporter et à m'épauler pendant la rédaction de cette thèse même durant la dernière ligne droite avec le confinement en plus. Sans ton soutien et toutes tes attentions au quotidien, je sais que rien de tout cela n'aurait été possible.

Un grand merci à l'ensemble des doctorants que j'ai côtoyé pendant ma thèse : Bruna, Demelash, Xuan, Durant cette thèse, j'ai eu l'opportunité de rencontrer un très grand nombre de personnes dans les deux laboratoires, B2MC et EBInnov : Bruna, Luise, Elodie, Sophie, Sylvia, Sawsen, Zineb, Myriam, Adam et tous les stagiaires que j'ai pu croiser... Merci à eux, pour leur bonne humeur et les moments partagés. Je remercie les stagiaires Alice, Marc et Camille qui ont travaillé avec moi pour m'aider sur le sujet de ma thèse.

Je tiens aussi à remercier profondément mes parents pour leur confiance, leurs sacrifices et leur soutien inconditionnel. Un grand merci à mes frères, Salah et Merwan pour leur présence et leur support malgré la distance qui nous sépare. Et une douce pensée à ma grand-mère qui nous a quitté durant cette thèse. Finalement, merci à toi Ambre, depuis bientôt 4 ans tu partages ma vie. Tu as réussi à me supporter et à m'épauler pendant la rédaction de cette thèse même durant la dernière ligne droite avec le confinement en plus. Sans ton soutien et toutes tes attentions au quotidien, je sais que rien de tout cela n'aurait été possible.

Liste des abréviations

ADN : Acide DésoxyriboNucléique.

AIPEA : Association Internationale pour l'Etude des Argiles.

ANSM : Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et des Produits de Santé.

ATG : Analyse thermogravimétrie.

B2MC : Molécules Bioactives et Chimie Médicinale.

BET : Brunauer-Emmett-Teller.

BZ-3 : Benzophénone-3.

CDs : Cyclodextrines.

CEC : Capacité d'Echange Cationique.

CMS : Clay Mineral Society.

CSP : Code de Santé Publique.

DLS : Dynamic Light Scattering.

DRX : Diffraction aux Rayons X.

E/H : Eau/Huile.

EBI : Ecole Biologie Industrielle.

EESPIG : Établissement d'Enseignement Supérieur Privé d'Intérêt Général.

EMTM : Modèle de transfert de masse externe.

FDA: Food and Drug Administration.

FPUVA : Facteur de protection contre les UVA.

FT-IR : Infra-Rouge à transformée de Fourier.

GUV : Giant Unilamellar Vesicles.

HDL : Hydroxydes Double Lamellaires.

HPLC : Chromatographie liquide haute performance.

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique.

ISPB : Institut de Sciences Pharmaceutiques et Biologiques.

LADME : Libération, Absorption, Distribution, Métabolisme, Elimination.

Lap : Laponite

LDH : Layered Double Hydroxides.

LUV : Large Unilamellar Vesicles.

MEB : Microscopie Electronique à Balayage.

MET : Microscopie Electronique en transmission.

MLV : Multi Lamellar Vesicles.

Mt : Montmorillonite

MMT : Montmorillonite.

NPs : Nanoparticules.

OS : Organosilicate.
OS_H : Organosilicate Hydrophile.
OS_L : Organosilicate Lipophile.
PA : Principe Actif.
PAMAM : Polyamidoamine.
PEG : Polyéthylène glycol.
PFO : Modèle pseudo-premier-ordre.
PPI : Polypropylène imine.
PSO : Modèle du pseudo second ordre.
PVDM : Modèle de diffusion du volume poreux.
ROS : Espèce réactive d'oxygène.
SDM : Modèle de diffusion de surface.
SPF : Sun protection factor
Ss : Surface spécifique.
SSA : Specific Surface Area.
SUV : Small Unilamellar Vesicles.
TEOS : TétraEthOxySilane.
UCBL : Université Claude Bernard Lyon 1.
UICPA : Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée.
UVA : Rayon Ultravioletes A.
UVB : Rayon Ultravioletes B.
UVC : Rayon Ultravioletes C.

Table des matières

Liste des abréviations	8
<i>Introduction générale</i>	15
Introduction	16
EBInnov®	18
B2MC	19
Objectifs de la thèse	20
Structure de la thèse	21
Article (Short communication 2017) : EBISilc® organosilicate particles for innovative galenic formulation	24
Références	29
<i>Chapitre 1. Etude bibliographique</i>	31
1.1. Résumé graphique	32
1.2. Introduction	33
1.3. Les modèles galéniques : supports particuliers	34
1.3.1 Les microparticules.....	35
1.3.2 Les nanoparticules (NPs)	36
1.3.2.1. Les NPs de polymères.....	37
1.3.2.2. Les micelles de polymères	39
1.3.2.3. Les dendrimères	41
1.3. 2.4. La silice mésoporeuse	42
1.3.3 Les liposomes.....	43
1.3.4 Les cyclodextrines (CDs).....	46
1.3.5 Conclusion	48
1.4. Les supports argileux	48
1.4.1. Généralités	48
1.4.1.1. Terminologie	49
1.4.1.2. Classification des silicates	50
1.4.1.3. Structure multi-lamellaire	51
1.4.1.4. Propriétés physico-chimiques des argiles	52
1.4.2. La montmorillonite (MMT)	54
1.4.2.1.1. MMT : Structure	54
1.4.2.2. MMT : Applications	55
1.4.3. La Laponite	56
1.4.3.2. Laponite : Applications	58
1.4.4. Le projet EBISilc® : les organosilicates (OS)	59
1.4.4.1 Procédé de synthèse : La chimie sol-gel.....	60

1.4.4.2. Les organosilicates (OS) : Structure	63
1.4.4.3. OS _L : Applications	65
Conclusion.....	66
Références	68
Annexes du Chapitre 1	80
Chapitre 2. Preuve de concept : Étude comparative de l'adsorption de la benzophénone-3 sur un organosilicate lipophile (OS_L), de la LAPONITE® et la montmorillonite (MMT) ...	87
Description des paramètres du Chapitre 2.....	88
2.1. Résumé graphique :	89
2.2. Introduction	90
2.2.1. L'adsorption	90
2.2.2. Effet des paramètres physico-chimiques sur l'équilibre d'adsorption.....	90
2.2.3. Interactions adsorbat-adsorbant	91
2.2.4. Etude thermodynamique	92
2.2.5. Isothermes d'adsorption.....	93
2.2.5.1. La classification des isothermes d'adsorption en phase liquide	93
2.2.5.2. Modèle de Langmuir.....	95
2.2.5.3. Modèle de Freundlich	95
2.2.5.4. Modèle de Temkin	96
2.2.5.5. Modèle d'Elovich.....	96
2.2.5.6. Modèle de Dubinin–Radushkevich.....	97
2.2.5.7. Modèle de Sips (Langmuir-Freundlich).....	98
2.2.5.8. Modèle de Brunauer-Emmett-Teller (BET).....	98
2.2.4.8. Modèle de Redlich-Peterson (R-D)	99
2.2.6. L'expérimentation d'adsorption en batch (mode discontinu) ou sur lit immobilisé (continu ou fixed bed).....	99
2.3. Contexte et objectifs de l'étude	100
2.4. Article : A comparative adsorption study of benzophenone-3 onto synthesized lipophilic organosilicate, Laponite and montmorillonite.....	104
Supplementary Information for the paper submitted for publication in Applied Clay Science (January 2019)	142
2.6. Conclusion et perspectives	147
2.7. Références	147
Chapitre 3. Modélisation de la cinétique d'adsorption de BZ-3 sur différents adsorbants	151
Description des paramètres du Chapitre 3.....	152
3.1. Résumé graphique.....	153
3.2. Introduction	154
3.3. Importance de la modélisation des cinétiques.....	154

3.4. Modèles cinétiques d'adsorption.....	155
3.4.1. Modèles d'adsorption-diffusion	157
3.4.1.1. Modèle de diffusion poreuse et surfacique (PVSDM)	158
3.3.4.2. Modèle de Weber-Morris.....	162
3.4.2. Modèles d'adsorption par réaction.....	163
3.4.2.1. Modèle de pseudo-premier ordre (PFO)	164
3.4.2.2. Modèle du pseudo second ordre (PSO)	165
3.4.2.3. Modèle d'Elovich.....	166
3.4.2.4. Modèle de Langmuir.....	166
3.5. Objectifs	167
3.6. Article: Adsorption studies of benzophenone-3 onto clays and organosilicates: kinetics and modeling.	169
3.8. Conclusion et perspectives	196
3.9. Références	196
Thermal analysis.....	203
Porosilty measurement	204
XRD analysis of the OSL-BZ-3 complex.....	204
Matlab coding	204
References	210
Description des paramètres du Chapitre 4.....	212
4.1 Résumé graphique	213
4.2 Introduction	214
4.1.4. Modèles de désorption.....	214
4.1.4.1. Modèle d'ordre zéro.....	215
4.1.4.2. Modèle de premier ordre.....	216
4.1.4.3. Modèle d'Higuchi	217
Modèle d'Hixson-Crowell	218
Modèle de Korsmeyer-Peppas	218
4.3. Contexte et objectifs de l'étude	219
4.4. Article: Desorption study and evaluation of photoprotection of clays and organosilicate derivatives.	221
4.5 Conclusion.....	239
4.6 Références :	239
Conclusion générale	241
Perspectives	245
Annexes de la conclusion	247

Table des figures

Introduction

Figure 1. Les différentes étapes d'avancement du projet EBISilc®.	18
Figure 2. Activités de recherche du laboratoire EBInnov®.	19
Figure 3. Activités de recherche du laboratoire B2MC.	20
Figure 4. Structure schématique du document.	23

Chapitre 1

Figure 1.1. Schéma synthétique des modèles galéniques présentés dans ce chapitre.	34
Figure 1.2. Schéma de la structure comparative d'une microcapsule et d'une microsphère (Adapté de Herrero-Vanrell et al., 2014)	35
Figure 1.3. Schéma de la structure comparative d'une microcapsule et d'une microsphère (Adapté de Herrero-Vanrell et al., 2014)	37
Figure 1.4. Trois générations de NPs, adapté de (Ulbrich et al., 2016 et Dubernet, 2011).	38
Figure 1.5. Assemblage spontané de micelle de polymère (Nishiyama et al., 2016).	40
Figure 1.6. Structure de dendrimère (Adapté de Newkome et al., 2000).	41
Figure 1.7. Schéma des matériaux du M41S : MCM-41 (hexagonal), MCM-48 (cubique) et MCM-50 (en couches). (Zhou et al., 2018).	43
Figure 1.8. Représentation d'un liposome (adapté de Bulbake et al., 2017).	44
Figure 1.9. Différentes classifications des vésicules possibles (Rideau et al., 2018).	45
Figure 1.10. Représentations schématiques de (a) la structure chimique générale, (b) la structure tridimensionnelle des cyclodextrines et (c) la structure chimique et les dimensions pour α -, β - et γ -cyclodextrines ($n = 6, 7$ et 8 unités, respectivement) (Crini et al.,	47
Figure 1.11. Répartition des 8 éléments chimiques constituant les minéraux rocheux.	48
Figure 1.12. Structures des tétraèdres (le feuillet T) et octaèdres (le feuillet O) adaptée de Weaver et Pollard, 1973.	49
Figure 1.13. Classification des silicates adaptée de (Khalid et al., 2016).	50
Figure 1.14. Structure multi-échelle d'une smectite (Adapté de Jullien et al., 2005) ; Bergaya and Lagaly, 2006).	51
Figure 1.15. Structure à l'échelle nanométrique des argiles (Bergaya et al., 2012).	52
Figure 1.16. Cliché MEB de la MMT effectué à l'INSA Lyon (Thomassin et al., 2008).	54
Figure 1.17. Structures de la MMT TOT (Bergaya et al., 2012), et de la MMT cationique selon Shattar et al. (Shattar et al., 2017).	55
Figure 1.18. Structure de la Laponite (Tomás et al., 2018).	57
Figure 1.19. Récapitulatif des caractéristiques de la LAPONITE® (Cummins, 2007).	58
Figure 1.20. Mécanismes d'hydrolyse d'un alkoxyde de silicium tétrafonctionnel en (a) catalyse acide et (b) en catalyse basique (Danks et al., 2016).	61
Figure 1.21. Mécanismes de condensation d'un alkoxyde de silicium tétrafonctionnel en (a) catalyse acide et (b) catalyse basique (Danks et al., 2016).	62
Figure 1.22. Effet du pH sur la croissance et la structure d'un gel, adapté de Danks (Danks et al., 2016).	63
Figure 1.23. Les trois précurseurs utilisés pour la synthèse d'OS _L .	64
Figure 1.24. Représentation schématique de a) la synthèse et b) la caractérisation des particules OS _L adaptée de Lorentz (Lorentz et al., 2014).	65
Figure 1.25. a) composition d'une émulsion eau/huile stabilisée par OS _L , b) cliché en microscopie optique d'une émulsion eau/huile stabilisée par OS _L (x400) c) analyse comparative de l'émulsion avec une émulsion de référence (Lorentz et al., 2015).	66

Chapitre 2

Figure 2.1. Schéma illustrant les relations entre les trois composantes d'un système d'adsorption (Crini et al., 2018).	91
Figure 2.2. Les types d'interactions possibles sur un adsorbant solide (Rajapaksha et al., 2019).	92
Figure 2.3. Classification des allures des isothermes d'équilibre d'adsorption selon leur allure (Giles et al., 1974).	94
Figure 2.4. Différences entre un système d'adsorption : (A) en batch et (B) en continu (Russo et al., 2016)	100
Figure 2.5. Structure de la BZ-3 (A) dans le plan (B) en 3D et (C) Paramètres physico-chimiques de la BZ-3.	102
Figure 2.6. Evaluation des publications (articles et brevets) mentionnant les argiles en tant que support de la libération prolongée (Rodrigues et al., 2013).	103

Chapitre 3

Figure 3.1. Les 3 phases selon Wang et Guo 2019 (Guo and Wang, 2019).	155
Figure 3.2. Illustration schématique de phénomène d'adsorption et équations pour chaque phénomène.	156
Figure 3.3. Représentation des principaux mécanismes de transfert de masse qui se produisent pendant l'adsorption dans système en batch adapté de Dotto et al., 2017.	157
Figure 3.4. Macro et microporosité dans une structure de Montmorillonite (Lagaly et Bergaya, 2006; Sedighi et Thomas, 2014).	158

Chapitre 4

Figure 4.1. Courbe typique du modèle d'ordre zéro	216
Figure 4. 2. Courbe typique du modèle d'ordre 1	217
Figure 4.3. Courbe typique du modèle d'Higuchi	217
Figure 4.4. Courbe typique du modèle d'Hixson-crowell.	218
Figure 4.5. Courbe typique du modèle de Korsmeyer-Peppas.	219

Conclusion et Perspectives

Figure .1. Les apports académiques et industriels de l'étude sur les OS _L	244
Figure .2. Perspectives pour les OS _L	245
Figure .3. Etude OS _H méthicilline	246

Table des tableaux

Tableau 1.1. Exemples d'utilisation de MMT pour l'adsorption de PAs.	56
Tableau 3.1. Modèles utilisés pour l'étude de l'adsorption de BZ-3	168
Tableau 4.1. Modèle de cinétique de relargage et équations correspondantes.	215
Tableau 4.2. Mécanisme de libération en fonction de n	219

Introduction générale

Introduction

Les avantages et les bénéfices de la technologie d'immobilisation d'une molécule organique d'intérêt sur un support ont été appliqués dans divers domaines d'application tels que l'industrie alimentaire et les boissons, les déchets et leur impact sur l'environnement, la pharmacie, l'énergie. L'importance et les possibilités de cette technologie semble être sans limites. Aujourd'hui, la technologie d'immobilisation d'une molécule bioactive et ses champs d'application sont devenus très vastes et très élaborés. Le secteur pharmaceutique est un domaine de grand intérêt où l'immobilisation d'une molécule bioactive a fait de grands progrès. En effet, les galénistes peuvent se retrouver face à plusieurs défis par rapport à une molécule bioactive donnée et seront confrontés à de multiples études comme sa stabilité au sein d'une formulation finale, sa mise à disposition afin qu'elle puisse réaliser son effet thérapeutique et le profil de sa libération lors de son application. Une molécule bioactive ainsi intégrée à un support pourra éventuellement répondre à la définition d'un médicament (avec l'utilisation d'excipients pour la préparation de ladite formule), définition inscrite au code de santé publique (CSP). Ainsi, « *on entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique* » [CSP, Art. L5111-1]. Le médicament est un produit de consommation soumis à une réglementation très stricte et encadré en France par l'Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et des Produits de Santé ou ANSM (Agence créée par la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire des médicaments et des produits de santé) [CSP, Art. L5312-1]. Le circuit du médicament est hautement qualifié et surveillé [Ordre National des Pharmaciens, 2013]. Afin qu'une molécule bioactive puisse être étiquetée le « principe actif » (PA) d'un médicament, il faudra donc qu'elle puisse quitter le support galénique (libération), migre et franchisse les barrières biologiques pour pouvoir agir sur sa cible thérapeutique. C'est ce qu'on appelle le devenir *in vivo* d'un médicament (traditionnellement défini par l'abréviation LADME, à savoir libération, absorption, distribution, métabolisme, élimination). Une molécule immobilisée sur un support nécessite donc de nombreuses études pour pouvoir par la suite correspondre à un médicament.

Le développement d'une formulation galénique est donc une étape incontournable et primordiale lors du développement d'un médicament.

Les applications pharmaceutiques explorent constamment de nouvelles approches pour améliorer l'efficacité de l'administration des médicaments, en assurant par exemple une libération prolongée du PA, l'optimisation des propriétés physicochimiques d'un PA peu soluble, la délivrance ciblée d'un PA et l'optimisation des activités biologiques du PA. Plusieurs méthodes d'immobilisation sont ainsi utilisées telles que la conjugaison des PAs avec des polymères (Wang *et al.*, 2018), leur encapsulation (Abraham *et al.*, 2004), ou la préparation de complexes d'inclusion (Perret *et al.*, 2013).

Une approche prometteuse consiste à piéger le PA au sein de supports galéniques solides (adsorption) dont la taille est comprise entre quelques dizaines de nanomètres et quelques centaines de microns. Ces particules sont dispersées dans la formulation finale du produit et administrées par une voie d'application appropriée. Un support galénique peut ainsi jouer des rôles multiples : (1) assurer la protection de la molécule active vis-à-vis de dégradations, (2) augmenter la cinétique de dissolution du PA en le présentant sous une forme finement dispersée, (3) favoriser l'absorption du PA. Ainsi, la recherche galénique s'intéresse tout particulièrement à la construction de nouveaux systèmes « PA/support galénique », systèmes assemblés sous forme de particules le plus souvent submicroniques et susceptibles d'améliorer la performance des médicaments.

Dans ce contexte, en 2008, le laboratoire de recherche EBInnov® au sein de l'Ecole de Biologie Industrielle (EBI) a développé un procédé de synthèse de particules ressemblant aux argiles d'organosilicates (OS) de taille submicronique dans le cadre d'un projet nommé EBISilc® permettant l'obtention de propriétés particulières comme la réalisation et la stabilisation d'émulsions, la gélification et l'absorption. Ce projet visait à synthétiser de nouvelles particules d'OS ayant des propriétés physicochimiques adaptables en fonction du choix de précurseurs composés de silanes hydrophiles, lipophiles, de cations et par le contrôle des paramètres du procédé. Le projet a connu diverses étapes clés (Figure 1). Dès 2011, le projet a reçu le soutien d'un financement OSEO innovation N°A 11 03 011 Z (actuellement BPI France) ce qui a permis d'initier des travaux visant à valider la robustesse et à optimiser le procédé de synthèse. Ces travaux ont par la suite conduit à une demande de brevet européen en septembre 2011 (Lheritier *et al.*, 2013) qui a été publié en 2017 sous le numéro EP2567940A1.

Afin de mettre en lumière d'éventuelles applications, une première étude de valorisation a été réalisée avec l'appui d'un cabinet de conseil en management de l'innovation. Des travaux de recherche ont également été réalisés dans le cadre d'une thèse en partenariat avec le

Laboratoire « Conception de Produits et Innovation » des Arts et Métiers ParisTech (Lorentz, 2014). A l'issue de ces travaux, un fort potentiel d'applicabilité dans les domaines pharmaceutique et cosmétique a été constaté. Ces propriétés ont suscité l'intérêt du laboratoire Molécules Bioactives et Chimie Médicinale (B2MC), spécialiste en conception de molécules d'intérêt thérapeutique. Une étude initiale sur l'adsorption d'une molécule modèle, le benzophénone-3 (BZ-3), a été réalisée en 2015. Les résultats ont montré la possibilité de formation du complexe entre cette molécule et les particules OS_L.

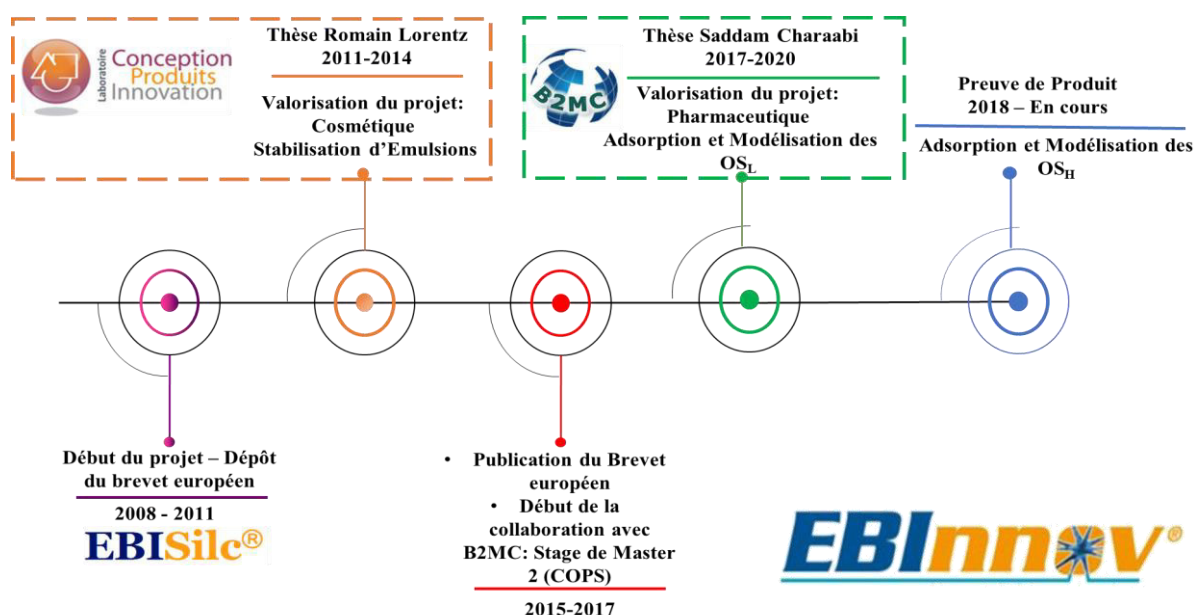


Figure 1. Les différentes étapes d'avancement du projet EBISilc®.

EBInnov®

L'école de biologie industrielle (EBI) est une école d'ingénieurs sous statut d'association de loi 1901. L'EBI a été reconnue par l'État par décret du 24 janvier 2002. Elle a reçu la labélisation « Établissement d'enseignement supérieur privé d'intérêt général » (EESPIG) en 2015 (BO n°45 du 7 décembre 2015). L'école est membre de la COMUE Paris-Seine. Les travaux de la thèse se sont déroulés au sein du laboratoire EBInnov® qui bénéficie d'installations organisées en quatre pôles, permettant d'assurer dix activités de recherche (Figure 2) selon le Rapport d'évaluation HCERES, 2019) :



Figure 2. Activités de recherche du laboratoire EBInnov®.

B2MC

L'ensemble des activités du laboratoire B2MC est localisé dans le bâtiment principal Rockefeller de l'Institut de Sciences Pharmaceutiques et Biologiques (ISPB) de l'Université Claude Bernard Lyon 1 (UCBL). Les principales thématiques de recherche développées par le laboratoire s'articulent autour de quatre axes :

- Mise au point de composés luttant contre les phénomènes de résistance,
- Mise au point de molécules à propriétés antitumorales et anti-infectieuses,
- Études d'ingrédients pharmaceutiques actifs (IPA) et de leurs stabilités,
- Mise en place d'une chimiothèque interne et sa valorisation (recherche de nouveaux hits).

L'équipe B2MC a développé un savoir-faire en chimie bioorganique, avec notamment l'élaboration d'une « boîte à outils dédiée à la chimie médicinale » (Figure 3). L'évaluation pharmacologique des composés cibles s'appuie sur un réseau de partenaires développé par B2MC. Parmi toutes les collaborations actuelles (France, Europe, Monde), nous pouvons citer l'Institut de Biologie et Chimie des Protéines (IBCP) de Lyon et l'Institut de Chimie Médicinale et Pharmaceutique (ICMP) du Muenster (Allemagne).

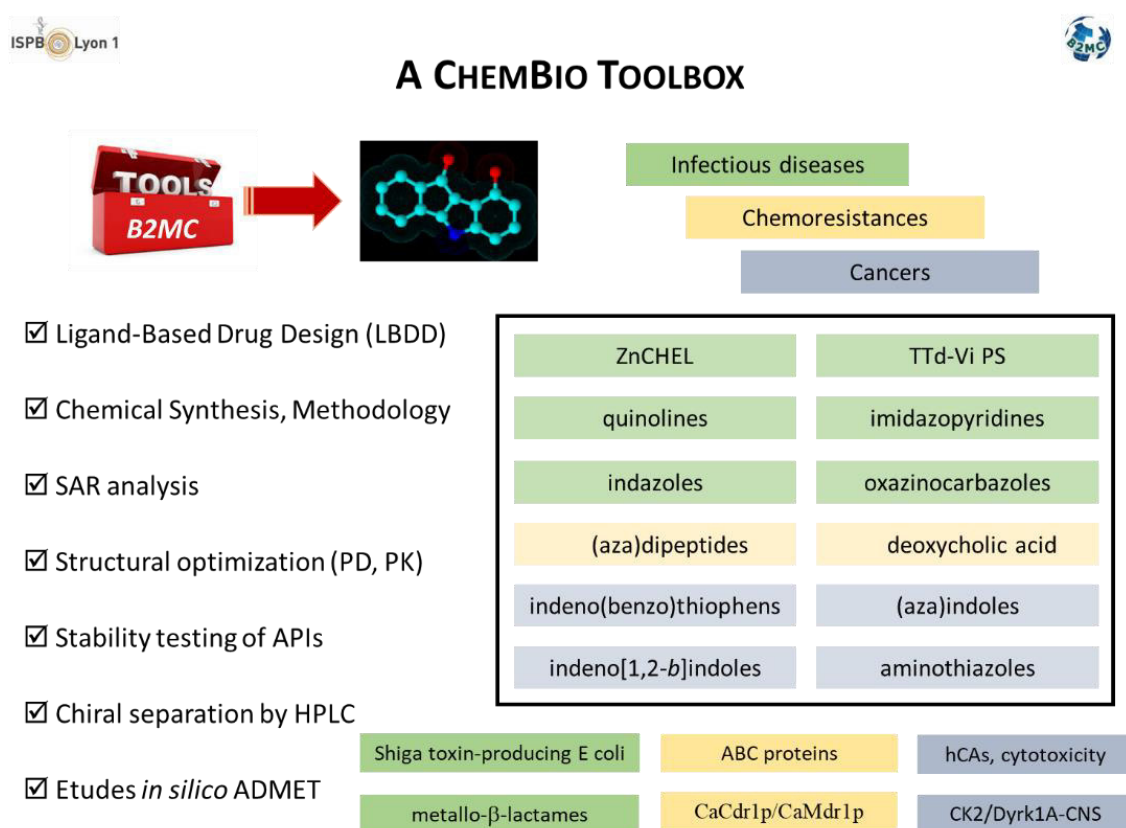


Figure 3. Activités de recherche du laboratoire B2MC.

Objectifs de la thèse

L'objectif de cette thèse est d'explorer la possible utilisation de particules d'OS développées et brevetées par l'EBI comme modèle galénique en pharmaceutique et cosmétique. Ces particules ont été synthétisées selon le procédé sol-gel en catalyse basique, avec un ratio prédéfini de silanes hydrophobes/hydrophiles et l'incorporation de cations (Mg^{2+} , Ca^{2+} , Al^{3+} ...). Les particules ont été ensuite analysées par spectrométrie infrarouge (FT-IR) et granulométrie.

laser (Dynamic Light Scattering, DLS) de 600 μm), également par diffraction aux rayons X (DRX), microscopies électroniques à balayage (MEB) et en transmission (MET). Les analyses ont ainsi montré une structure hétérogène lamellaire avec une distance inter feuillet de 20 Å. Ces particules ont également montré leur capacité à stabiliser les émulsions Eau/Huile (E/H).

Dans cette thèse, deux hypothèses de recherche seront posées afin de vérifier l'intérêt de ces OS dans la complexation de molécules bioactives. Premièrement, ces particules peuvent adsorber des molécules bioactives de façon similaire ou supérieures aux argiles. Deuxièmement, ces particules peuvent libérer des molécules bioactives pour des applications topiques en cosmétique ou pharmaceutique. Le travail présenté dans ce manuscrit, qui s'inscrit dans la continuité de la thèse de Romain Lorentz (2011-2014) a pour centre d'intérêt principal la valorisation de particules EBISilc[®]. Dans ce contexte, le laboratoire EBInnov[®] de l'EBI en collaboration avec le laboratoire B2MC de l'UCBL ont conjugué leurs efforts, moyens et compétences afin de mettre en œuvre et de promouvoir un nouveau modèle galénique (Figure 1). Le projet de l'étude de la thèse a fait l'objet d'une « short communication » intitulée *Ebisilc[®] organosilicate particles for innovative galenic formulation* (Charaabi *et al.*, 2017) en Annexe.

Structure de la thèse

Ce mémoire de thèse de doctorat est le fruit de trois années de travaux de recherche réalisés au sein de l'Ecole Doctorale Interdisciplinaire Science (EDISS). Ce projet de recherche collaboratif relie le laboratoire EBInnov[®] de EBI et le laboratoire B2MC de l'UCBL. La Figure 4 présente la structure de ce document divisé en quatre principaux chapitres.

Chapitre 1 : Etude bibliographique

Ce chapitre présente d'une manière synthétique les principaux modèles galéniques conventionnels microparticulaires et nanoparticulaires ainsi que d'autres systèmes porteurs, en présentant leurs définitions et leurs applications. En deuxième partie, ce chapitre présente les argiles naturelles et synthétiques qui ont été utilisées comme des supports de principes actifs en lien avec le projet EBISilc[®].

Chapitre 2 : Etude comparative de l'adsorption de la benzophénone-3 sur l'organosilicate lipophile (OS_L), la LAPONITE® et la montmorillonite.

Ce chapitre présente les résultats des premiers travaux de recherche effectués permettant la mise en place d'une preuve de concept de l'adsorption de la BZ-3 sur les trois adsorbants : OS_L, MMT et LAPONITE®. L'objectif de l'étude est lié à la mise en place des paramètres optimaux d'adsorption en batch ainsi que l'étude de modèles d'isotherme d'adsorption. Ces travaux ont été publiés sous forme d'article intitulé « *A comparative adsorption study of benzophenone-3 onto synthesized lipophilic organosilicate, Laponite and montmorillonite* » (Charaabi et al., 2019).

Chapitre 3 : Étude d'adsorption de la benzophénone-3 sur les argiles et les OS_L: cinétique et modélisation.

Ce chapitre présente les résultats de l'étude de modèles cinétiques de l'adsorption de BZ-3 sur les trois adsorbants précédemment cités. En effet, cette étude a pour objectif de comprendre le mécanisme d'adsorption et de déterminer l'étape cinétiquement limitante dans le phénomène de fixation de BZ-3 sur l'OS_L et des deux matériaux argileux étudiés et ainsi de mettre en place un modèle théorique de prédiction de l'efficacité d'adsorption. Ces travaux est soumis pour publication sous forme d'article intitulé « *Adsorption studies of benzophenone-3 onto clays and organosilicates : kinetics and modeling* ». (Charaabi et al., 2020).

Chapitre 4 : Etude de désorption et évaluation de la photoprotection des dérivés d'argiles et organosilicates.

Après avoir étudié la capacité d'adsorption des OS_L et analysé le mécanisme potentiel d'adsorption, ce chapitre présentera les travaux permettant étudier le mécanisme de désorption de BZ-3 à partir des particules OS_L et des deux argiles de référence. Afin de présenter une étude complète de formulation et une étude d'évaluation de la photoprotection. Ces travaux sont actuellement en cours de préparation pour publication sous forme d'article intitulé « *Desorption study and evaluation of photoprotection of clays and organosilicate derivatives* ». (Charaabi et al., 2020).

Chapitre 5 : Conclusions et perspectives

Ce chapitre final propose en plus de la conclusion générale et des perspectives, une prise de recul quant aux éléments de réponses apportés par les travaux de thèse et présente une synthèse des éléments constitutifs de cette recherche.

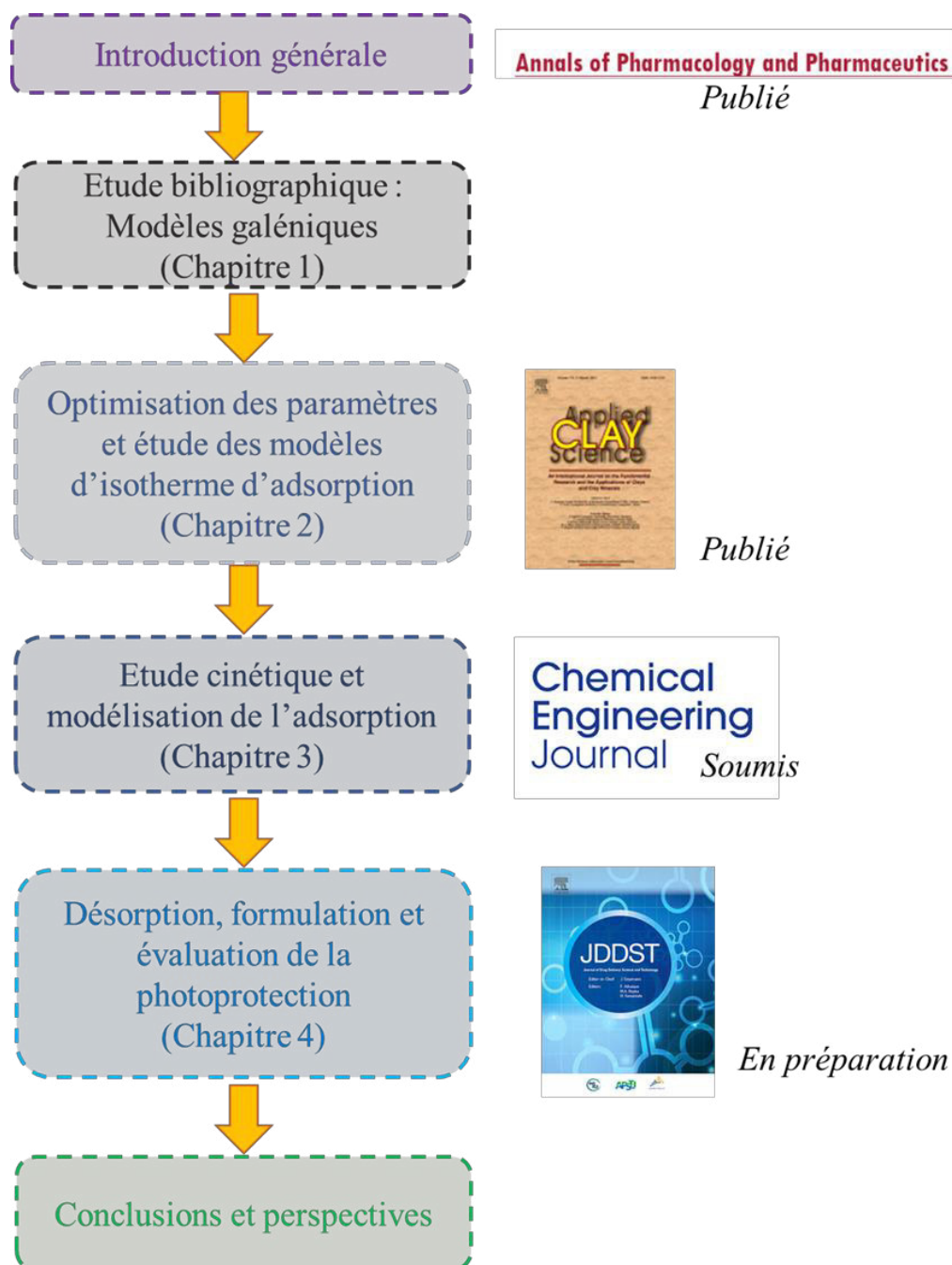


Figure 4. Structure schématique du document.

Article (Short communication 2017) : EBISilc[®] organosilicate particles for innovative galenic formulation

Annals of Pharmacology and Pharmaceutics, 2017

EBISilc[®] organosilicate particles for innovative galenic formulation

Saddam Charaabi^{1,2}, Pata-Eting Kougnassoukou Tchare¹, Zouhair Bouaziz², Christelle Marminon², Gérard Holtzinger¹, Anne-Marie Pensé-Lhéritier¹, Marc Le Borgne^{2*} and Samar Issa^{1,*}

¹Ecole de Biologie Industrielle, EBInnov[®], 49 Avenue des Genottes CS90009 95895 Cergy-Pontoise, France

²Université de Lyon, Université Lyon 1, Faculté de Pharmacie - ISPB, EA 4446 Bioactive Molecules and Medicinal Chemistry, SFR Santé Lyon-Est CNRS UMS3453 - INSERM US7, 69373 Lyon cedex 8, France

**Correspondence:*

Marc Le Borgne, Université Lyon 1, EA 4446 Bioactive Molecules and Medicinal Chemistry (B2MC), France, Tel: +33 (0)478 777 542, Email: marc.le-borgne@univ-lyon1.fr

Samar Issa, Ecole de Biologie Industrielle, France, Tel: +33 (0)185 766 704, Email: s.issa@hubebi.com

Citation:

Charaabi S, Kougnassoukou Tchare PE, Bouaziz Z, Marminon C, Holtzinger G, Pensé-Lhéritier AM, Le Borgne M, Issa S. EBISilc[®] organosilicate particles for innovative galenic formulation. Annals of Pharmacology and Pharmaceutics, Remedy Publications LLC, 2017, 2(20), pp.1103. hal-01806454.

Short Communication

Clays, mineral clays and more interestingly organoclays [1] have been extensively described as complexation agents for drugs and bioorganic compounds.

Laboratory EBInnov[®] has developed a collection of novel organosilicate particles synthesized by sol-gel procedure with a controlled ratio of hydrophobic/hydrophilic side chains [2]. Further investigations were carried out on the ability of these particles to stabilize Pickering emulsions [3]. From these customizable organosilicates with particular characteristics such as size distribution and wettability, new organic-inorganic hybrid materials can be designed and synthesized.

Some studies described the complexation of UV-filters with various clay minerals of smectite group such as montmorillonites [4-6]. Therefore, in the first phase of a new project, a proof of concept study was carried out to combine lipophilic organosilicate particles with a UV filter and then to propose interesting innovation in the formulation of sunscreen emulsions. Then we started the complexation according to the works previously described by Ambrogi *et al.* [7] and Li *et al.* [8], using oxybenzone (BZ-3) as UV filter. We performed a large number of experiments involving the lipophilic organosilicate particles SC002, Laponite[®] XLG (laponite) and natural white-pinkish montmorillonite CosWHITE[™] (MMT). Every complexation experiment with wet procedure required a clever choice of the solvent. In our case, the optimal solvent must dissolve the BZ-3 and easily disperse each of the three adsorbents (SC002, laponite, MMT) involved in the loading studies. Based on the Hansen solubility parameters, we performed a solubility card for a panel of solvents and UV filters using HSPiP 3.1 software as Benazzouz *et al.* [9] have reported for avobenzone. Then Hansen solubility parameters would predict the solubilization of solutes in solvents based on semi-empirical description. Other parameters such as temperature and pH were also studied to rationalize our complexations [10]. A design-of-experiment approach to optimize actual data is performed and we will be able to propose new SC002-BZ-3 hybrids for sunscreen formulation, with expectation of a synergistic action toward photostabilization.

In the second phase of our project, we are planning to involve other molecules in future complexation experiments, making SC002 particles as promising carriers of bioactive molecules. Then our studies should also include desorption experimentation to prove the reversible release of active pharmaceutical ingredients and their corresponding applications. Laboratory EA 4446 B2MC and his researchers have developed diverse small-molecule probes

and drugs [11-18] and we will draw on their skills to design new bioactive molecules dedicated to be complexed with customizable organosilicates.

References

1. Betega de Paiva L, Morales AR, Valenzuela Díaz FR. Organoclays: properties, preparation and applications. *Appl Clay Sci.* 2008;42(1-2):8-24.
2. Lhéritier AM, Holtzinger G, Issa S, Rahali Y, Bensouda Y., inventors; Method for preparing clays having novel physico-chemical properties. EP2567940. 2013.
3. Lorentz R, Rahali Y, Issa S, Bensouda Y, Holtzinger G, Aoussat A, Pensé-Lhéritier AM. One-pot synthesis of sub-micron organosilicate particles for the formulations of Pickering emulsions. *Powder Technol.* 2014;264:446-57.
4. Ogawa M, Ishii T, Miyamoto N, Kuroda K. Intercalation of a cationic azobenzene into montmorillonite. *Appl Clay Sci.* 2003;22(4):179-85.
5. Paiva JP, Santos BAMC, Kibwila DM, Gonçalves TCW, Pinto AV, Rodrigues CR, Leitão AC, Cabral LM, De Pádula M. Titanium dioxide-montmorillonite nanocomposite as photoprotective agent against ultraviolet B radiation-induced mutagenesis in *Saccharomyces cerevisiae*: a potential candidate for safer sunscreens. *J Pharm Sci.* 2014;103(8):2539-45.
6. del Hoyo C, Vicente MA, Rives V. Preparation of drug-montmorillonite UV-radiation protection compounds by gas-solid adsorption. *Clay Miner.* 2001;36(4):541-6.
7. Ambroggi V, Perioli L, Marmottini F, Latterini L, Rossi C, Costantino U. Mesoporous silicate MCM-41 containing organic ultraviolet ray absorbents: preparation, photostability and in vitro release. *J Phys Chem Solids.* 2007;68(5-6):1173-7.
8. Li CC, Lin YT, Chen YT, Sie SF, Chen-Yang YW. Improvement in UV protection retention capability and reduction in skin penetration of benzophenone-3 with mesoporous silica as drug carrier by encapsulation. *J Photochem Photobiol B.* 2015;148:277-83.

9. Benazzouz A, Moity L, Pierlot C, Molinier V, Aubry J-M. Hansen approach versus COSMO-RS for predicting the solubility of an organic UV filter in cosmetic solvents. *Colloids Surf A Physicochem Eng Asp.* 2014;458:101-9.
10. Issa S, Kougnassoukou Tchare PE, Holtzinger G, Davoust-Marminon C, Bouaziz Z, Le Borgne M, Pensé-Lhéritier AM. Comparison of the complexation ability of natural clays and synthetic organosilicate with bioorganic compounds. 4th Congress on Innovation in Drug Delivery Site-Specific Drug, Antibes-Juan-les-Pins, France. 2016;P152.
11. Le Borgne M, Marchand P, Le Baut G, Ahmadi M, Smith HJ, Nicholls PJ. Retinoic acid metabolism inhibition by 3-azolylmethyl-1H-indoles and 2, 3 or 5-(alpha-azolybenzyl)-1H-indoles. *J Enzyme Inhib Med Chem.* 2003;18(2):155-8.
12. Pagniez F, Abdala-Valencia H, Marchand P, Le Borgne M, Le Baut G, Robert-Piessard S, Le Pape P. Antileishmanial activities and mechanisms of action of indole-based azoles. *J Enzyme Inhib Med Chem.* 2006;21(3):277-83.
13. Lebouvier N, Pagniez F, Duflos M, Le Pape P, Na YM, Le Baut G, Le Borgne M. Synthesis and antifungal activities of new fluconazole analogues with azaheterocycle moiety. *Bioorg Med Chem Lett.* 2007;17(13):3686-9.
14. Bouaziz Z, Issa S, Gentili J, Gratz A, Bollacke A, Kassack M, Jose J, Herfindal L, Gausdal G, Døskeland SO, Mullié C, Sonnet P, Desgrouas C, Taudon N, Valdameri G, Di Pietro A, Baitiche M, Le Borgne M. Biologically active carbazole derivatives: focus on oxazinocarbazoles and related compounds. *J Enzyme Inhib Med Chem.* 2015;30(2):180-8.
15. Belhani B, Berredjem M, Le Borgne M, Bouaziz Z, Lebreton J, Aouf NE. A one-pot three-component synthesis of novel α -sulfamidophosphonates under ultrasound irradiation and catalyst-free conditions. *RSC Adv.* 2015;5(49):39324-9.
16. Baiceanu E, Nguyen KA, Gonzalez-Lobato L, Nasr R, Baubichon-Cortay H, Loghin F, Le Borgne M, Chow L, Boumendjel A, Peuchmaur M, Falson P. 2-Indolylmethylenbenzofuranones as first effective inhibitors of ABCC2. *Eur J Med Chem.* 2016;122:408-418.
17. Lamera E, Bouacida S, Le Borgne M, Bouaziz Z, Bouraiou A. Sequential MCR/Fisher indolization strategy for the facile construction of polycyclic carbazole derivatives. *Tetrahedron Lett.* 2017;58(13):1305-7.

18. Bouzina A, Bechlem K, Bechecker I, Belhani B, Berredjem H, Lebreton J, Le Borgne M, Bouaziz Z, Marminon C, Berredjem M. Synthesis and *in vitro* antibacterial evaluation of novel functionalized sulfamidocarbonyloxyphosphonates. *Molecules*, MDPI, 2018, 23 (7), 10.3390/molecules23071682.

Références

Abraham, S.A., McKenzie, C., Masin, D., Ng, R., Harasym, T.O., Mayer, L.D., Bally, M.B., 2004. In Vitro and in vivo characterization of doxorubicin and vincristine coencapsulated within liposomes through use of transition metal ion complexation and pH gradient loading. Clin. Cancer Res. 10, 728–738.

Charaabi, S., Pensé-Lheritier, A. M., Le Borgne M., Issa, S., 2020. Desorption study and evaluation of photoprotection of clays and organosilicate derivatives. J. Drug Deliv. Sci. Technol. *En cours de préparation*.

Charaabi, S., Absi R., Pensé-Lheritier, A. M., Le Borgne M., Issa, S., 2020. Adsorption studies of benzophenone-3 onto clays and organosilicates: kinetics and modeling. Chem. Eng. J. *soumis le 28 Mars 2020 sous le N°de référence CEJ-S-20-06300*.

Charaabi, S., Tchare, P. E., Bouaziz, Z., Marminon, C., Holtzinger, G., Pensé-Lheritier, A. M., Le Borgne M., Issa, S., 2017. Ebisilc[®] organosilicate particles for innovative galenic formulation. Ann. Pharmacol. Pharm. 2, 1103.

Charaabi, S., Tchare, L., Marminon, C., Bouaziz, Z., Holtzinger, G., Pensé-Lheritier, A. M., Le Borgne M., Issa, S., 2019. A comparative adsorption study of benzophenone-3 onto synthesized lipophilic organosilicate, Laponite and montmorillonite. Appl. Clay Sci. 170, 114-124.

Legifrance Article L5111-1,

<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000006689867&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20070227>, [Consulté en ligne le 25 Mars 2020].

Legifrance Article L5312-1,

<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000025104332&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20120501>, [Consulté en ligne le 25 Mars 2020].

Lheritier, A.-M., Holtzinger, G., Issa, S., Rahali, Y., Bensouda, Y., 2013. Procédé de préparation d'argiles ayant de nouvelles propriétés physicochimiques. EP2567940A1.

Lorentz, R., 2014. Formalisation d'un modèle de conception et d'innovation dans le domaine des bio-industries : cas des particules d'argile. (Thèse). Paris, ENSAM.

Lorentz, R., Rahali, Y., Issa, S., Bensouda, Y., Holtzinger, G., Aoussat, A., Pensé-Lhéritier, A.-M., 2014. One-pot synthesis of sub-micron organosilicate particles for the formulation of Pickering emulsions. *Powder Technol.* 264, 446–457.

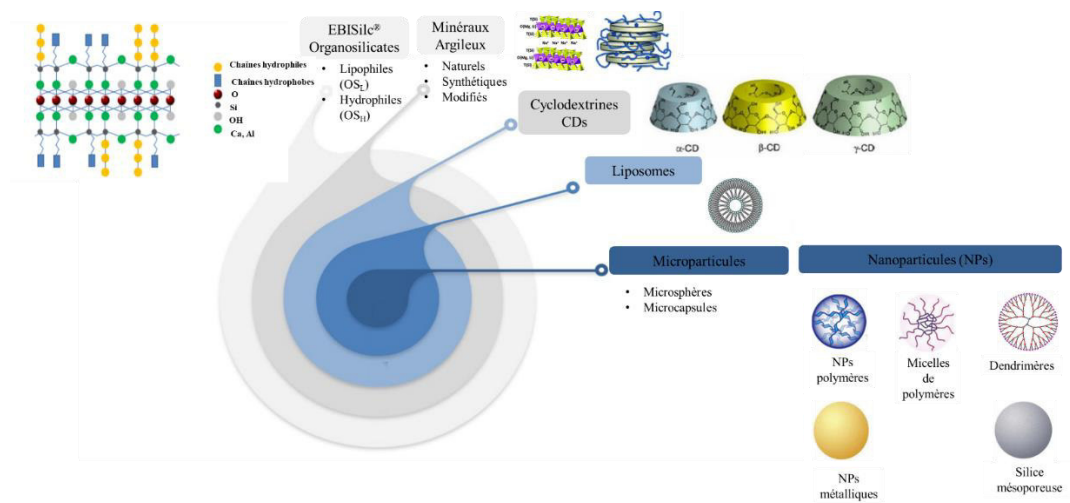
Perret, F., Marminon, C., Zeinyeh, W., Nebois, P., Bollacke, A., Jose, J., Parrot-Lopez, H., Le Borgne, M., 2013. Preparation and characterization of CK2 inhibitor-loaded cyclodextrin nanoparticles for drug delivery. *Int. J. Pharm.* 441, 491–498.

Lucien Pata-Eting Kougnassoukou Tchare. Master 2 Sciences du Médicament, parcours “Analytical development and biopharmaceutics”, année universitaire 2014-2015, UCBL. Stage de recherche intitulé “Synthesis of organosilicates EBISilc[®] particles and complexation with bioorganic compounds” (soutenance le 21 septembre 2015).

Wang, Q., Liu, Y., Pu, C., Zhang, H., Tan, X., Gou, J., He, H., Yin, T., Zhang, Y., Wang, Y., Tang, X., 2018. Drug-polymer interaction, pharmacokinetics and antitumor effect of PEG-PLA/taxane derivative TM-2 micelles for intravenous drug delivery. *Pharm. Res.* 35, 208.

Chapitre 1. Etude bibliographique

1.1. Résumé graphique



1.2. Introduction

Lorsqu'une molécule bioactive est encapsulée dans, ou adsorbée sur, un modèle galénique, la sécurité et l'efficacité des médicaments peuvent être considérablement améliorées et de nouvelles thérapies sont possibles. L'évolution des techniques de libération contrôlée de médicaments contribue de manière significative à la santé humaine. Selon l'académie nationale de pharmacie, les formes galéniques correspondraient à *un état sous lequel sont réunis les éléments constitutifs d'un médicament* (Acadpharm.org.2020).

Au sein de ces formes, coexistent deux domaines : les formes conventionnelles (comprimés, sirops) et les systèmes de libération de médicament qui maîtrisent la mise à disposition des PAs. Cette seconde catégorie a vu le développement de formes particulières qui ont permis d'aborder efficacement les problématiques de diffusion. Afin de les différencier des formes galéniques conventionnelles, les formes particulières seront appelées dans ce manuscrit modèles galéniques. Ces derniers désignent des particules capables dans un premier temps de fixer (intégrer, piéger) une molécule d'intérêt et dans un deuxième temps de relarguer cette molécule de manière plus ou moins prolongée.

Comparées aux formes conventionnelles, les formes particulières offrent plusieurs avantages :

- Augmenter l'efficacité des PAs utilisés,
- Réduire les effets secondaires nocifs,
- Contrôler de manière précise la dose,
- Diminuer le nombre des applications et,
- Améliorer l'observance et la commodité pour les utilisateurs.

Une synthèse bibliographique est proposée en introduction afin de faire un bref état des lieux des modèles galéniques (ou systèmes de libération) historiques matriciels en mettant l'accent sur les modèles micro et nanoparticulaires, ainsi que d'autres systèmes porteurs, et en présentant également leurs définitions, et leurs applications. Seront ensuite présentées, de manière non exhaustive, les particules de minéraux argileux d'origine naturelle et synthétique utilisées également comme supports de PAs et largement étudiées dans les parties expérimentales de la thèse.

Enfin, la troisième partie permettrait de développer les propriétés adsorbantes d'une composition définie d'organosilicates (OS) dans la continuité des travaux du laboratoire EBInnov® du projet EBISilc® correspondant au procédé de synthèse d'analogues aux argiles et permettant l'obtention de particules lipophiles (OS_L) ou hydrophiles (OS_H) selon le choix des alkoxysilanes de départ.

1.3. Les modèles galéniques : supports particuliers

Plusieurs classifications des modèles galéniques sont décrites selon des critères tels que la nature organique ou inorganique, la caractéristique de rigidité ou de souplesse. Les modèles galéniques présentés dans les sections suivantes (Figure 1.1) sont des modèles galéniques particuliers afin de comparer des systèmes avec différentes méthodes d'incorporation de molécules d'intérêt (encapsulation, adsorption, complexes d'inclusions) et des systèmes avec une structure proche aux particules d'organosilicates, synthétisées au sein de l'EBI et intégrées dans le cadre du projet EBISilc® (Lheritier *et al.*, 2017).

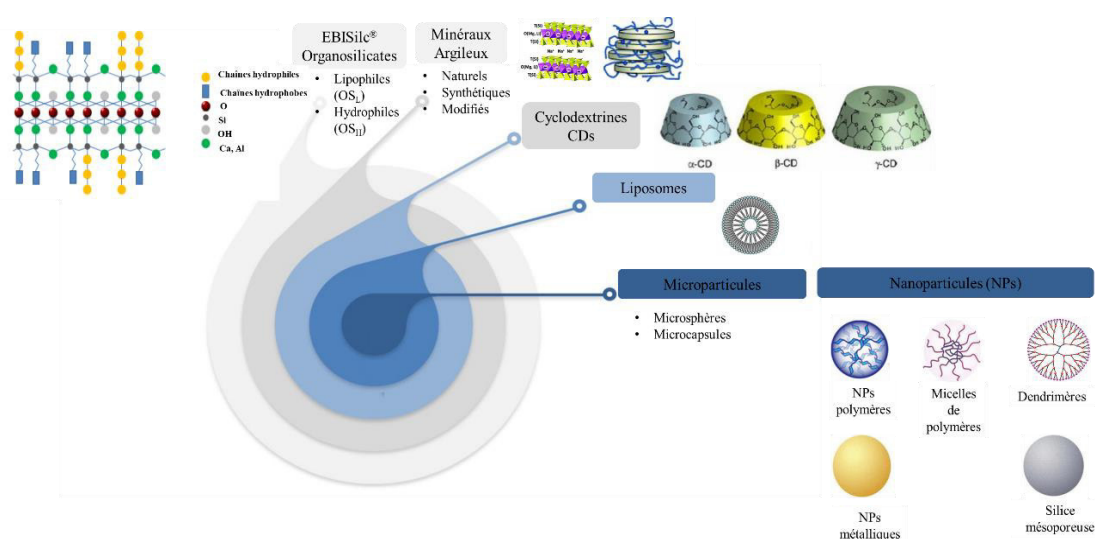
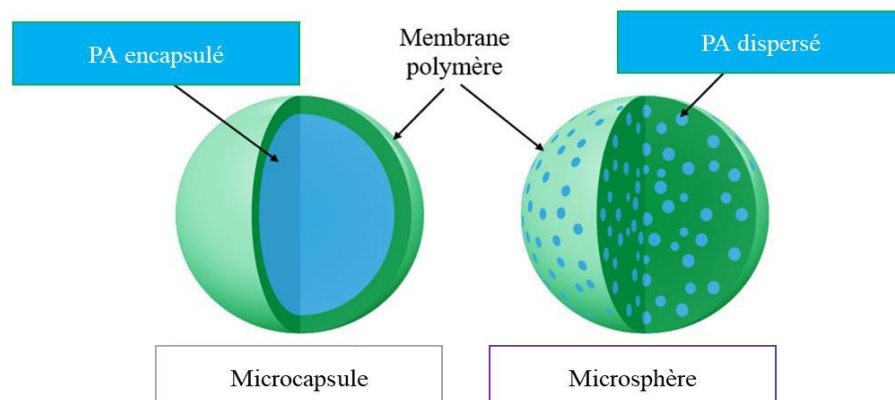


Figure 1.1. Schéma synthétique des modèles galéniques présentés dans ce chapitre.

1.3.1 Les microparticules

La microencapsulation est définie comme un processus dans lequel des particules ou gouttelettes sont entourées d'une membrane ou intégrées dans une matrice homogène ou hétérogène, pour donner des microparticules avec de nombreuses propriétés utiles (Singh *et al.*, 2010). Ces microparticules peuvent être divisées en deux groupes :

- Les microcapsules : des systèmes réservoirs composés d'une enveloppe polymérique continue entourant un cœur liquide (huileux ou aqueux). Le PA peut être dissout dans la cavité interne ou la constituer, être finement dispersé dans l'enveloppe du polymère ou se trouver à la fois dans la cavité centrale et dans la matrice des polymères (Figure 1.2).
- Les microsphères : des particules sphériques constituées d'une matrice polymérique dans laquelle le PA est dispersé ou adsorbé (Figure 1.2).



*Figure 1.2. Schéma de la structure comparative d'une microcapsule et d'une microsphère
(Adapté de Herrero-Vanrell et al., 2014)*

Les polymères formant le matériau enrobant peuvent être d'origine naturelle (gélatine, chitosan, alginate de sodium, agarose...), hémi-synthétique (dérivés de la cellulose...) ou synthétique comme les copolymères des acides lactiques et glycoliques couramment utilisés (Gupta et Dey, 2012).

En fonction de l'application visée, les microparticules sont conçues pour libérer le PA encapsulé, soit de manière déclenchée, soit de manière continue. En effet, plusieurs mécanismes entrent en jeu lors de la libération des PAs à partir de ces particules tels que la libération par éclatement (sous l'effet d'une pression mécanique ou osmotique), par dégradation de la paroi et par fusion. La diffusion peut se produire à l'échelle macroscopique à travers les pores dans la matrice ou à l'échelle moléculaire par le passage entre les chaînes de polymères ou encore sous l'effet d'un stimulus externe tel que la température dans le cas de libération déclenchée (Wang *et al.*, 2014).

La libération de molécules à partir des microparticules offre plusieurs applications pour les molécules ayant une faible biodisponibilité. Le temps de circulation des particules à base de polymères peut être augmenté par greffage de groupements de polyéthylène glycol (PEG) à la surface des vecteurs empêchant ainsi la dégradation des particules (Mosqueira *et al.*, 2001).

Les microparticules sont également utilisées dans le domaine de la cosmétique (Hendrawati *et al.*, 2019) comme réservoirs pour plusieurs substances actives et susceptibles d'être dégradées trop rapidement dans le milieu externe telles que la vitamine E (action antiradicalaire) (Tarigan *et al.*, 2018), la dihydroxyacétone (action bronzante) (Casanova et Santos, 2016), ou encore la caféine (Noor *et al.*, 2018).

1.3.2 Les nanoparticules (NPs)

Une nanoparticule (NP) est un assemblage de quelques centaines à quelques milliers d'atomes, formant un objet dont au moins une dimension est comprise entre 1 et 100 nm. Cette définition exclut donc les objets dont la plus petite dimension est comprise entre 100 et 1000 nm (Mühlebach, 2018). Du point de vue de la taille, les NPs se situent sur l'échelle du monde vivant entre l'hélice d'hémoglobine (diamètre de 6,5 nm) et un virus (comme le *Myxovirus influenzae* avec un diamètre de 130 nm) (Figure 1.3). Les NPs (Figure 1.3) peuvent être composées de polymères, de métaux ou de silice mésoporeuse.

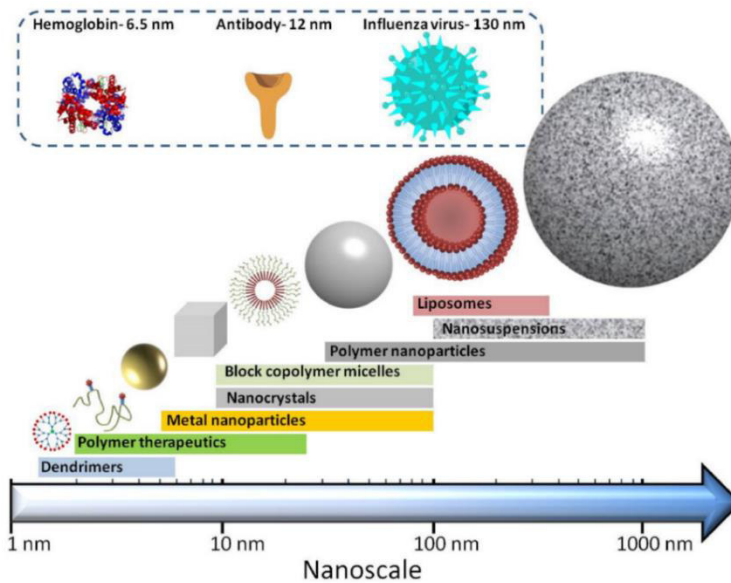


Figure 1.3. Schéma de la structure comparative d'une microcapsule et d'une microsphère
(Adapté de Herrero-Vanrell *et al.*, 2014)

1.3.2.1. Les NPs de polymères

Les NPs de polymères peuvent être classées en trois générations (Figure 1.4) :

- Les NPs de 1^{ère} génération correspondent à des vecteurs nus stables en milieu aqueux encapsulant des PAs. La limitation de ce type de NPs est liée à leur reconnaissance par le système immunitaire et leur dégradation par phagocytose.
- Les NPs de 2^{ème} génération, également appelés les vecteurs pegylés, moins dégradés par phagocytose. Ces NPs permettent d'augmenter le temps de demi-vie plasmatique des PAs et de pouvoir atteindre la zone d'intérêt (Dubernet, 2015).
- Les NPs de 3^{ème} génération, vecteurs actifs ayant une fonctionnalisation par des ligands reconnus spécifiquement par les cellules d'intérêt (Singh *et al.*, 2009, Dubernet, 2015). Han *et al.* ont décrit une application de ces NPs reconnues par la séquence de 3 acides aminés - arginine, glycine et acide aspartique (RGD) (Figure 1.4) - leur permettant de rendre la libération des PAs plus ciblée (Han *et al.*, 2010).

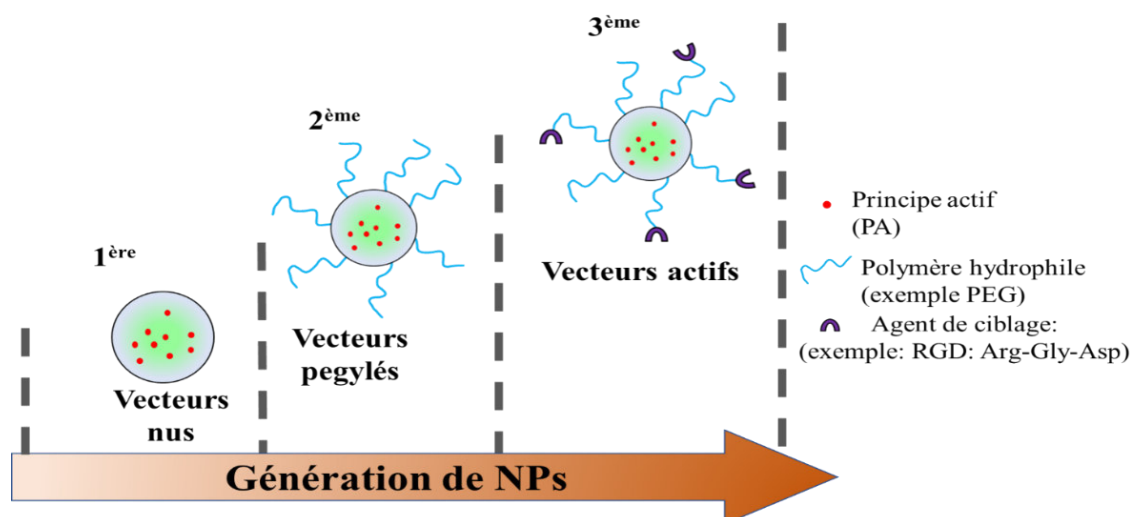


Figure 1.4. Trois générations de NPs, adapté de (Ulbrich *et al.*, 2016 et Dubernet, 2011).

Les NPs de polymères peuvent être classées en trois générations (Figure 1.4). Différentes méthodes de préparation de NPs sont possibles telles que la méthode de remplacement de solvant ou nano-précipitation (Fessi *et al.*, 1989) ou la méthode de salage (Allémann *et al.*, 1992).

Les NPs de polymères présentent une grande flexibilité dans leur composition chimique, leur taille, leur capacité à se dégrader dans les milieux biologiques, leur forme et leur surface. Le cœur des NPs est constitué de polymères hydrophobes biodégradables tels que des polyesters, des poly (alkyl cyanoacrylates), des polyanhydrides ou encore des polymères naturels comme le chitosan.

Les NPs biodégradables, chargées d'un anticancéreux, décrites la première fois par Couvreur *et al.* ont permis de faciliter le passage des barrières membranaires pour une meilleure efficacité anti-cancéreuse (Couvreur *et al.*, 1979). Cette application a été mise en application également dans le traitement de la douleur en associant l'enképhaline, un neuropeptide endogène, au squalène. Il a été observé que, contrairement à la morphine, les NPs de l'enképhaline-squalène épargnaient le tissu cérébral et agissaient exclusivement au niveau des récepteurs périphériques (Feng *et al.*, 2019). L'imagerie a montré que les NPs étaient capables de délivrer le neuropeptide spécifiquement au niveau de la zone inflammatoire douloureuse et de réduire les effets centraux responsables de l'addiction (Feng *et al.*, 2019).

Des parties de polymères, appelées blocs, hydrophiles et hydrophobes, de différentes structures, longueurs et charges, ont été utilisées pour préparer des NPs polymères de différentes formes, tailles et stabilités. En conséquence, ces NPs sont capables d'encapsuler à la fois des molécules hydrophiles et hydrophobes (Park et Na, 2015) ainsi que de lier des macromolécules, telles que des protéines, des anticorps ou des acides nucléiques (Elsabahy et Wooley, 2012). Le paclitaxel par exemple, un anticancéreux, a été encapsulé dans des NPs polymères formées par le bloc copolymère de monométhoxy-PEG et de poly(DL-lactide) (Kim *et al.*, 2001). Les NPs peuvent également être conçues pour être sensibles à des *stimuli* externes, y compris la lumière, la température, le pH et d'autres agents biologiques et chimiques (Wang *et al.*, 2014). La réactivité au pH est le stimulus le plus fréquemment utilisé. Le pH aide à différencier les tissus normaux (pH = 7,4) des tissus tumoraux (pH = 5,7–7,0) (Ulbrich *et al.*, 2016). Cette réactivité au pH a été utilisée dans divers traitements contre le cancer avec l'avantage de libérer des molécules actives spécifiquement sur les sites tumoraux (Ratemi, 2018).

Outre les NPs présentées auparavant, les NPs inorganiques ont été largement étudiées pour leurs applications biomédicales (Park et Na, 2015). Elles sont préparées par cristallisation des sels inorganiques ou décomposition thermique (Rao *et al.*, 2012). Les NPs inorganiques comportent les NPs métalliques, les plus étudiées sont à base d'or, d'argent, de fer et de cuivre, également, un intérêt croissant concerne d'autres types de nanoparticules métalliques, tels que l'oxyde de zinc, l'oxyde de titane, le platine, le sélénium, le gadolinium, le palladium, le dioxyde de cérium (Patra *et al.*, 2018).

Cependant, les NPs polymères sont préférées aux NPs inorganiques en raison de leur biocompatibilité et biodégradabilité élevées ainsi que leur toxicité systémique réduite (Anselmo et Mitragotri, 2015).

1.3.2.2. Les micelles de polymères

Les micelles de polymères sont constituées d'un polymère possédant deux régions hydrophiles ou hydrophobes qui s'assemblent spontanément dans un milieu aqueux en micelles dont la taille varie de 5 à 100 nm (Figure 1.5). Le cœur des micelles est hydrophobe facilitant l'encapsulation de PAs hydrophobes. Les micelles de polymères ont une taille, forme et surface modulables.

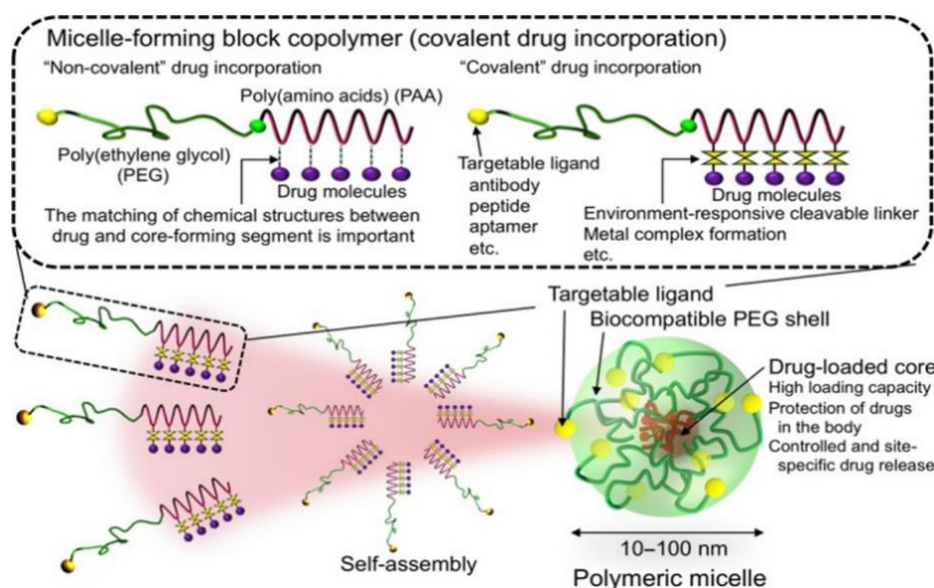


Figure 1.5. Assemblage spontané de micelle de polymère (Nishiyama *et al.*, 2016).

Les micelles de polymères ont fait l'objet d'une attention considérable en tant que systèmes porteurs de molécules bioactives. Des micelles de polymères chargées de doxorubicine ont montré une activité antitumorale remarquablement élevée, entraînant une régression complète de la tumeur (Yokoyama *et al.*, 1999). En outre, Torchilin *et al.* ont récemment démontré que les micelles de polymères conjuguées à des anticorps (immunomicelles) ont donné une meilleure accumulation de PA (paclitaxel, TAXOL[®]) dans la tumeur, ce qui a permis d'obtenir de meilleurs effets thérapeutiques. Les micelles de copolymère séquencé poly(éthylène glycol)-poly(glutamic acid) (PEG-b-PGlu) portant le cisplatine, un PA anticancéreux, ont démontré des temps de circulation prolongés et une efficacité thérapeutique accrue par rapport à la substance active seule lors d'une administration à des souris porteuses de tumeurs (Torchilin *et al.*, 2003). Le système combine à la fois une stabilité suffisante pour assurer une circulation prolongée dans la circulation sanguine et une cinétique adéquate de libération du PA lors de son accumulation au site d'administration (Nishiyama *et al.*, 2003a).

1.3.2.3. Les dendrimères

Les dendrimères sont une famille de polymères synthétiques présentant la forme d'une arborescence, « dendron » est dérivé du terme grec « arbre » et « meros » signifiant partie. Le premier composé ressemblant à un dendrimère, la polypropylène imine (PPI), a été rapporté par Buhleier *et al.* en 1978 (Buhleier *et al.*, 1978) avec une structure en "éclat d'étoile" dite « *starburst* » (Tomalia *et al.*, 1985). Les dendrimères sont des architectures macromoléculaires composées d'unités organiques hyperbranchées, de diamètre inférieur à 20 nm. Le dendrimère est constitué d'un cœur autour duquel sont branchés les dendrons. Leur structure est divisée en cœur (la partie intérieure) et une périphérie pouvant être fonctionnalisée. La génération du dendrimère correspond au nombre de points de branchement entre le cœur et la périphérie.

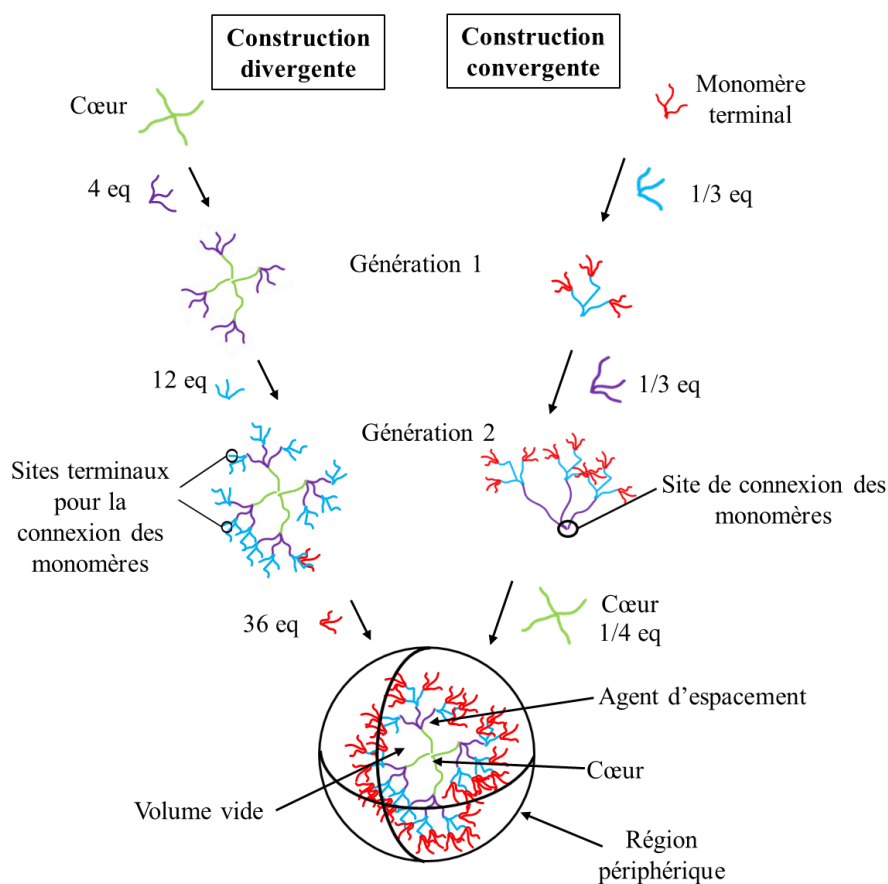


Figure 1.6. Structure de dendrimère (Adapté de Newkome *et al.*, 2000).

Les dendrimères peuvent encapsuler différents types de molécules soit au niveau des branches ou de façon covalente à la périphérie (Figure 1.6). L'un des polymères fréquemment utilisés pour la synthèse des dendrimères est la polyamidoamine (PAMAM), un polymère hydrophile, lui-même présenté sous forme de dendrimère (Malik *et al.*, 2000). Les dendrimères présentent comme avantages d'être solubles dans l'eau, biocompatibles, polyvalents et d'avoir un poids moléculaire défini contrairement aux polymères classiques et qui expliquerait leurs applications biologiques. En administration transdermique de molécules à faible solubilité, le kétoprofène et le diflunisal, deux anti-inflammatoires non stéroïdiens, ont été utilisés comme molécules modèles pour prouver l'efficacité de la formulation avec les dendrimères (Cheng *et al.*, 2007). Les dendrimères ont également été appliqués dans la thérapie photo-dynamique des tumeurs où ils facilitent la libération d'agents réactifs, capables d'induire l'apoptose et la nécrose des cellules tumorales lors de l'excitation (Nishiyama *et al.*, 2003).

1.3. 2.4. La silice mésoporeuse

Meso, préfixe grec signifiant « entre les deux », a été adopté par l'UICPA (Union internationale de chimie pure et appliquée) pour définir les matériaux poreux dont la taille des pores est comprise entre 2,0 et 50,0 nm (Tangestaninejad *et al.*, 2009). Une demande constante s'est développée pour des pores plus grands avec des structures de pores bien définies. La conception et la synthèse de matériaux organiques, inorganiques et polymériques à structure poreuse contrôlée sont d'importants projets de recherche universitaires et industriels. Au début des années 1990, une nouvelle famille de tamis moléculaires dits mésoporeux a été signalée (Kresge *et al.*, 1992). Ces nouveaux matériaux silicatés présentent des surfaces extrêmement élevées et des distributions étroites de la taille des pores (Al Othman, 2012). Plutôt qu'un agent directeur moléculaire individuel participant à l'ordonnancement des réactifs formant les matériaux poreux, ce sont des assemblages de molécules, dictés par l'énergétique des solutions, qui sont responsables de la formation de ces systèmes de pores. Ce concept de direction supramoléculaire a donné naissance à une famille de matériaux dont la structure, la composition et la taille des pores peuvent être adaptées au cours de la synthèse par une variation de la stoechiométrie des réactifs, de la nature de la molécule d'agent tensioactif, des produits chimiques auxiliaires, des conditions de réaction ou par des techniques de fonctionnalisation post-synthèse.

Le premier matériau de silice mésoporeux a été décrit en 1990 par Yanagisawa *et al.* (Al Othman, 2012, Yanagisawa *et al.*, 1990), correspondant à de la silice à faible densité apparente obtenue à partir de l'hydrolyse et de la condensation du tétraéthoxysilane (TEOS) en présence de tensioactifs cationiques. Les laboratoires de la société pétrolière Mobil Oil Corporation ont élaboré une série de matériaux mésoporeux ordonnés (M41S) de silicate/aluminosilicate avec des tailles de pores allant de 1,5 à 10 nm. La figure 1.7 montre les différentes structures de la famille M41S.

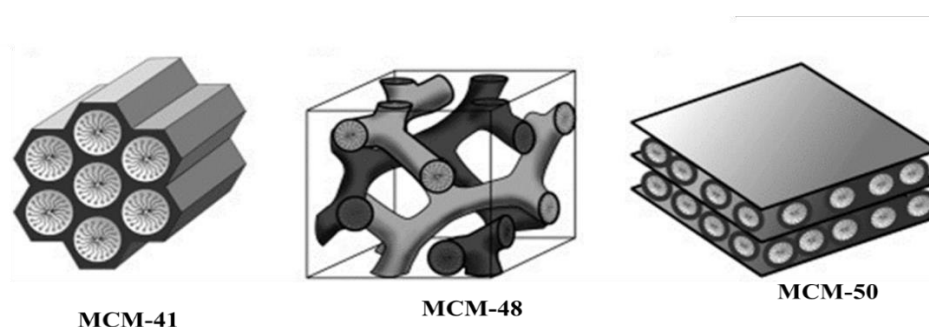


Figure 1.7. Schéma des matériaux du M41S : MCM-41 (hexagonal), MCM-48 (cubique) et MCM-50 (en couches). (Zhou *et al.*, 2018).

La variante appelée MCM-41 est de forme hexagonale, avec $1000 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$ de surface spécifique et des volumes de pores allant jusqu'à $1 \text{ cm}^3 \text{ g}^{-1}$. MCM-41 a été étudié de manière exhaustive et largement appliqué dans de nombreux domaines tels que la libération de molécules bioactives comme l'ibuprofène, un anti-inflammatoire non stéroïdien (Charnay *et al.*, 2004), et l'érythromycine, un antibiotique (C. Doadrio *et al.*, 2006).

1.3.3 Les liposomes

Le terme « liposome » (*lipos* en grec qui signifie gras et *soma* qui signifie corps) sont des vésicules sphériques fermées, constituées d'une membrane phospholipidique avec une phase aqueuse piégée (Figure 1.8). Les liposomes ont été décrits pour la première fois par Bangham en 1961 (Bangham *et al.*, 1965) et le premier médicament, l'amphotéricine B (AMBISOME®), un antifongique, a été mis sur le marché en 1992 (Davidson *et al.*, 1992).

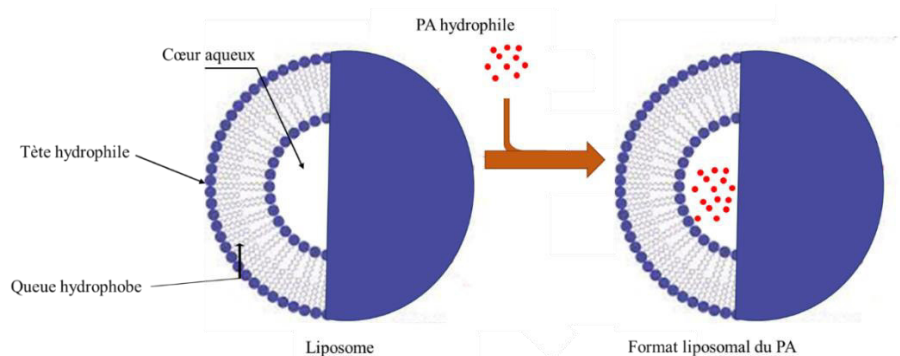


Figure 1.8. Représentation d'un liposome (adapté de Bulbake et al., 2017).

Un grand nombre de méthodes sont utilisées pour le développement de liposomes telles que la technique de congélation-décongélation (Sriwongsitanont et Ueno, 2011), la technique d'extrusion (Bhardwaj et Burgess, 2010), la technique d'hydratation des lipides dans des solvants organiques ou microfluidiseurs (Jahn *et al.*, 2007). D'autre part, Pauli *et al.* ont décrit plusieurs méthodes d'encapsulation passive ou active (dite également à distance) pour le chargement de liposomes par les PAs (Pauli *et al.*, 2019).

La taille des liposomes est généralement comprise entre 10 nm-100 μm et peut être constituée d'une ou plusieurs bicouches lipidiques comprises entre deux compartiments aqueux (Lorin *et al.*, 2004). Les liposomes sont classés en quatre catégories selon leur taille et leur nombre de bicouches, résultant de différents modes de préparation (Figure 1.9). Les catégories sont les suivantes :

1. Les liposomes multi-lamellaires (MLV, « *Multi Lamellar Vesicles* »), leur taille est comprise entre 500 et 5000 nm.
2. Les liposomes uni-lamellaires de petite taille (SUV, « *Small Unilamellar Vesicles* »), leur taille est d'environ 100 nm.
3. Les liposomes uni-lamellaires de grande taille (LUV, « *Large Unilamellar Vesicles* »), leur taille est comprise entre 200 et 800 nm.
4. Les liposomes géants (GUV, « *Giant Unilamellar Vesicles* »), leur taille est supérieure à 1000 nm.

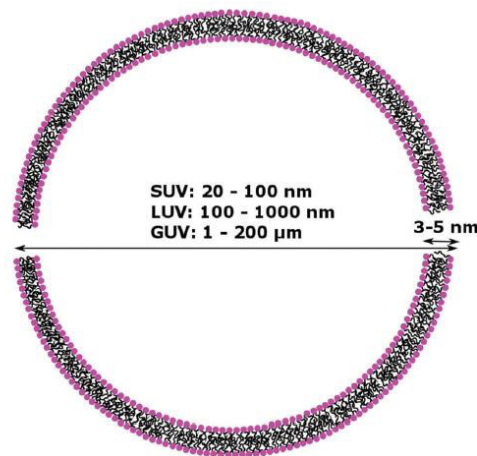


Figure 1.9. Différentes classifications des vésicules possibles (Rideau *et al.*, 2018).

Selon la nature du groupe de tête polaire, les liposomes peuvent être chargés ou non. Pour les liposomes chargés, la stabilité colloïdale est principalement déterminée par l'interaction longitudinale entre les interactions électrostatiques, alors que pour les phospholipides zwitterioniques (Vemuri et Rhodes, 1995), la stabilité des liposomes est régie par la répulsion entropique / stérique entre les phospholipides (Grit et Crommelin, 1993). Les liposomes ont fait l'objet d'une attention considérable en raison de leur capacité à solubiliser les substances lipophiles et à encapsuler des substances hydrophiles. Les molécules hydrophiles sont habituellement dispersées à l'intérieur de la cavité aqueuse d'un liposome et les molécules hydrophobes sont piégées dans la membrane. Ainsi, ces transporteurs colloïdaux peuvent combiner les fonctions des deux cargaisons et les protéger de l'influence de l'environnement (Rideau *et al.*, 2018). De nombreuses formulations à base de liposomes sont actuellement commercialisées et d'autres sont en phase clinique. Le traitement du *psoriasis* basé sur l'utilisation des liposomes en tant que système de transport de médicaments a été testé avec différents types de PAs tels que les corticostéroïdes et les anesthésiques locaux (Agarwal *et al.*, 2001). Les liposomes peuvent encapsuler un gène ou un plasmide (Saffari *et al.*, 2016) constituant ainsi un vecteur de thérapie génique. Après injection, le liposome est endocyté au niveau de la membrane cellulaire, fusionne avec l'endosome, permettant la libération de l'ADN (acide désoxyribonucléique) qui peut alors s'exprimer dans la cellule (Even-Chen *et al.*, 2012). Dans les applications topiques, les liposomes se fixent à la surface de la peau, permettant ainsi l'échange lipidique entre les parties externes de la couche cornée et le transporteur pour une meilleure pénétration des PAs notamment dans le traitement du *psoriasis* et de l'eczéma (Vemuri et Rhodes, 1995) (Leeuw *et al.*, 2009).

Malgré les premiers travaux qui traitent des applications de liposomes en dermatologie et en cosmétique au cours de l'année 1979 (Handjani-Vila *et al.*, 1979), les premiers produits cosmétiques contenant ces vésicules ont été commercialisés en France depuis 1986 (niosomes de Lancôme, groupe L'Oréal et Capture, gel aux liposomes, des parfums C. Dior, groupe LVMH) (Redziniak, 2003).

1.3.4 Les cyclodextrines (CDs)

Les cyclodextrines (CDs) sont des oligosaccharides cycliques formés d'unités de α -D glucopyranose reliés par des liaisons (α -1,4) et formant une cavité centrale relativement hydrophobe dont la surface externe est hydrophile (Figure 1.10). Elles ont été décrites pour la première fois en 1891 par Villiers comme sous-produit très minoritaires de la dégradation de l'amidon de pomme de terre par la bactérie *Bacillus amylobacter* (Villiers, 1891). Puis Schardinger a identifié à la fois l' α et la β -CD (Shardinger, 1904), et Freudenberg *et al.* ont identifié la γ -CD et suggéré que de plus grandes CDs pourraient exister (Freudenberg *et al.* 1936, 1948). Les CDs sont encore aujourd'hui principalement produites par dégradation enzymatique de l'amylose (Duchêne et Bochet, 2016). Les CDs les plus courantes sont les α -, β - et γ -CDs qui contiennent respectivement six, sept et huit unités de α -D-glucopyranose (Figure 1.10). Elles présentent une structure de cône tronqué, dans laquelle le diamètre de la cavité interne augmente en fonction du nombre d'unités de glucopyranose, de 5,3 à 7,5 Å, lorsque la hauteur du cône tronqué est de 7,9 Å (Figure 1.10).

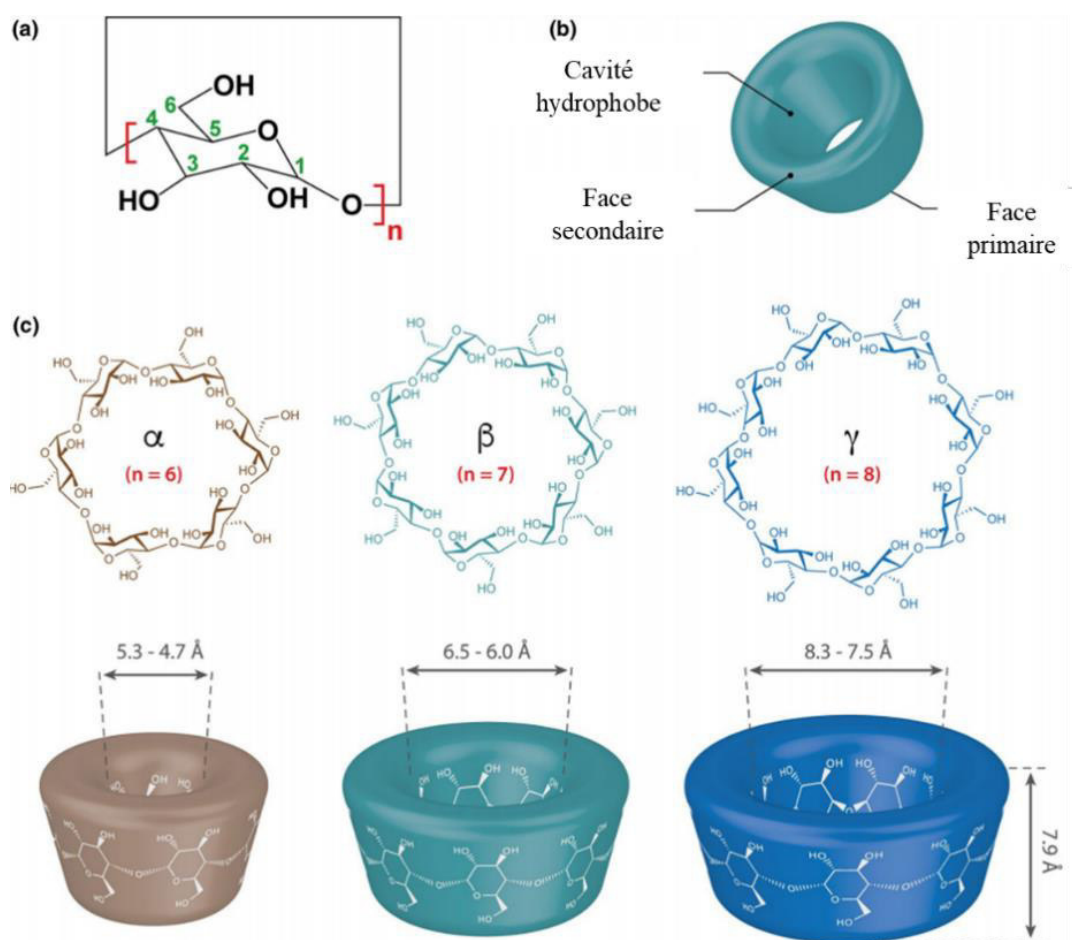


Figure 1.10. Représentations schématiques de (a) la structure chimique générale, (b) la structure tridimensionnelle des cyclodextrines et (c) la structure chimique et les dimensions pour α -, β - et γ -cyclodextrines ($n = 6, 7$ et 8 unités, respectivement) (Crini *et al.*,

Les faces externes des CDs sont hydrophiles et la cavité interne est relativement apolaire mais contient des molécules d'eau dont la quantité varie avec l'humidité relative. Cette conformation particulière permet l'inclusion de molécules apolaires ou de parties de molécules à l'intérieur de la cavité de la CD, leur conférant de nouvelles caractéristiques physicochimiques parmi lesquelles l'augmentation de la solubilité apparente dans l'eau de la molécule hôte. Par conséquent, sa biodisponibilité augmente, et ainsi de nombreuses applications des CD ont été décrites dans des brevets (Crini, 2014). Les CDs peuvent être considérées comme des excipients pour la modification de la libération de PAs (Perret *et al.*, 2013a) et forment des complexes d'inclusion avec des molécules d'intérêt, y compris des protéines et des peptides en solution ainsi qu'à l'état solide (Perret *et al.*, 2013b). L'utilisation des CDs peut réduire les effets indésirables de PA, Yano *et al.* ont décrit l'inclusion de la prednisolone (un glucocorticoïde) dans une α -CD (Yano *et al.*, 2002).

1.3.5 Conclusion

Malgré leurs aspects prometteurs liées à leur taille ajustable, leur forme, leur porosité et leur propriété de surface, les particules présentées jusqu'à ici ont des limites qui freinent leur développement et la mise sur le marché de produits. L'une de leurs principales limites est la stabilité relativement faible (comme dans le cas des liposomes). Des matériaux argileux ont parallèlement fait l'objet de nombreuses études compte tenu de leurs capacités de rétention élevées ainsi que de leurs propriétés adsorbantes, gonflantes et colloïdales. Les matériaux argileux ont été également proposés pour moduler l'administration de médicaments.

1.4. Les supports argileux

1.4.1. Généralités

Parmi les minéraux rocheux, seuls 8 éléments chimiques sont les plus abondants, le silicium constitue le deuxième élément le plus abondant sur l'écorce terrestre (27,72%) juste après l'oxygène (46,60%) (Figure 1.11). Les silicates sont les groupes de minéraux rocheux les plus communs. La coordination du silicium à l'oxygène pourrait expliquer la fréquence de la présence de l'anion $(\text{SiO}_4)^{4-}$ sous forme de tétraèdre qui constituerait le point commun du groupe des silicates. Selon Bergaya *et al.*, les silicates constituent environ 30% de tous les minéraux connus faisant partie de la croûte terrestre ou de la lithosphère. Compte-tenu de l'abondance des oxydes de silicium et d'aluminium présents dans le matériel de la lithosphère, celle-ci est appelée « *le sial* » en géochimie (Bergaya *et al.*, 2012).

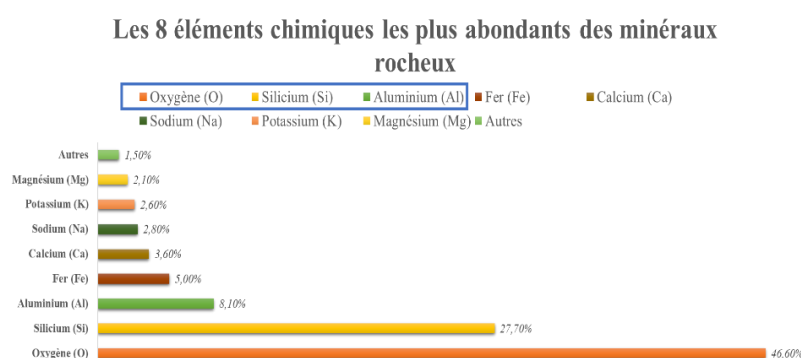


Figure 1.11. Répartition des 8 éléments chimiques constituant les minéraux rocheux.

1.4.1.1. Terminologie

Avant de présenter les différents supports argileux présentés dans ce manuscrit, les recommandations communes de l'Association Internationale pour l'Etude des Argiles (AIPEA) et la Clay Mineral Society (CMS) ont défini que le terme "minéraux argileux" soit spécifiquement attribué aux matériaux de structure cristalline précise (Bergraya *et al.*, 2012). Guggenheim et Martin ont défini le terme "argile" et séparé les termes "minéraux argileux" des "phyllosilicates" (Guggenheim et Martin, 1995, 1996) ainsi :

- Le terme "phyllosilicates" désigne les silicates en feuillets dit phylliteux (aluminosilicates hydratés), formés de couches d'oxyde de silicium tétracoordonné (le feuillet T) et d'aluminium hexacoordonné (le feuillet O) (Figure 1.12).

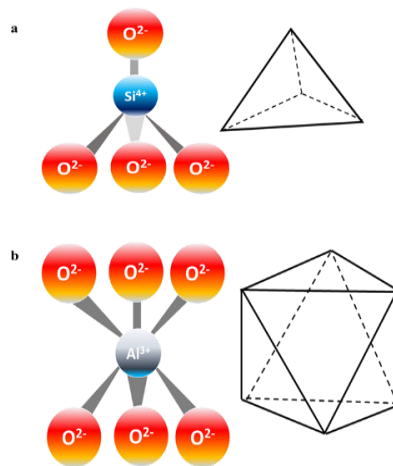


Figure 1.12. Structures des tétraèdres (le feuillet T) et octaèdres (le feuillet O) adaptée de Weaver et Pollard, 1973.

- Le terme "argile" désigne "un matériau naturel composé principalement de minéraux à grains fins, qui est généralement plastique à des teneurs en eau appropriées et qui durcit lorsqu'il est séché ou cuit". Bien que l'argile contienne généralement des phyllosilicates, elle peut contenir d'autres matériaux qui lui confèrent de la plasticité et durcissent lorsqu'ils sont séchés ou cuits.
- Le terme "minéral argileux" désigne une structure ayant une cristallographie précisément déterminée (Bergaya *et al.*, 2012).

1.4.1.2. Classification des silicates

Les silicates sont classés selon la connectivité de disposition des tétraèdres. Khalid *et al.* ont présenté la classification des silicates en trois familles (Khalid *et al.*, 2016), à savoir les tectosilicates, les phyllosilicates et les autres (incluant les néso-, soro-, ino- et cyclosilicates) (Figure 1.13). La classification peut faire référence au type de feuillets (exemple : T/O) ou au nombre de feuillets selon leur nature (exemple 1:1). L'objet principal de la recherche dans ce manuscrit se focalise essentiellement sur la famille des phyllosilicates de type 2:1 (feuillets TOT) dont la famille des smectites. Parmi les smectites, nous nous focaliserons sur la Montmorillonite (MMT), faisant partie des smectites dioctaédriques, et la Laponite, dite analogue aux hectorites, appartenant aux smectites trioctaédriques (Figure 1.13).

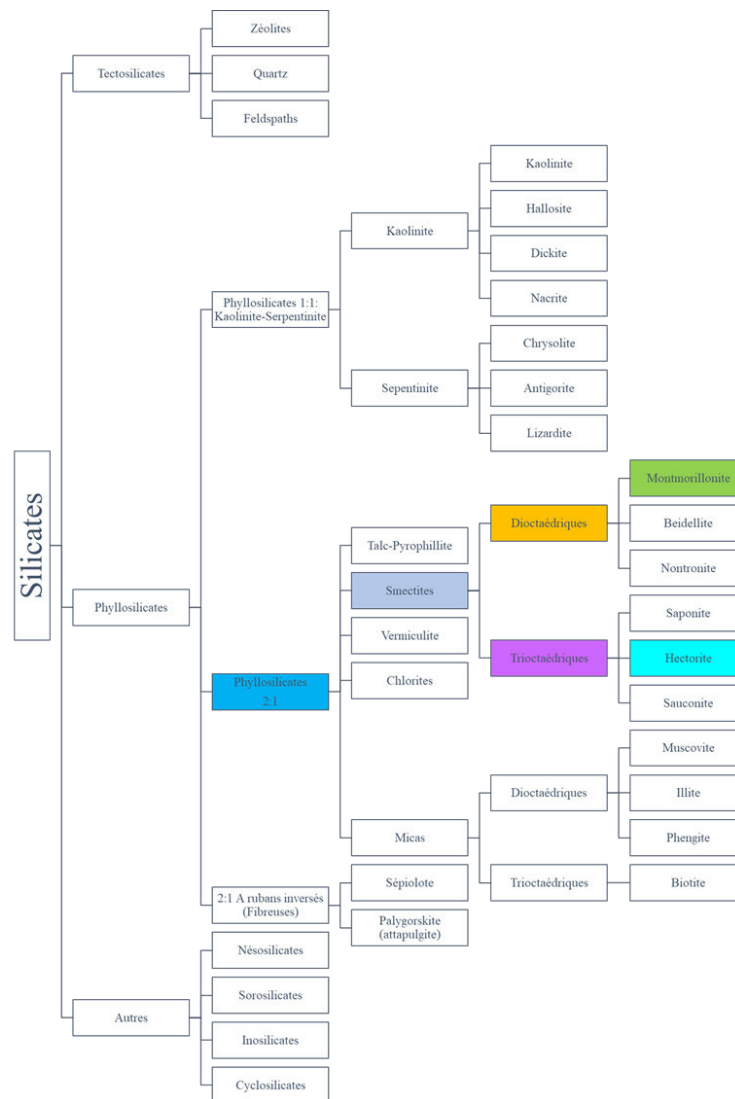


Figure 1.13. Classification des silicates adaptée de (Khalid *et al.*, 2016).

1.4.1.3. Structure multi-lamellaire

La phase solide du minéral argileux a été décrite par Jullien *et al.*, à une échelle plus élevée, à partir de deux autres unités structurales et de l'arrangement mutuel de ces unités : la particule et l'agrégat (Figure 1.13) (Jullien *et al.*, 2005).

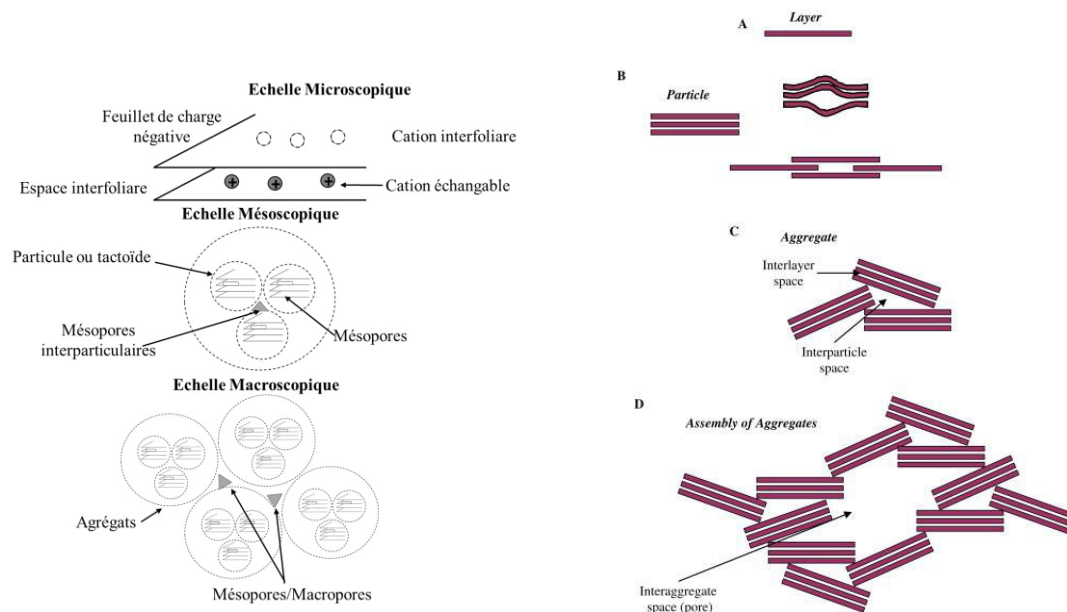


Figure 1.14. Structure multi-échelle d'une smectite (Adapté de Jullien *et al.*, 2005) ; Bergaya and Lagaly, 2006).

Bergaya et Lagaly ont défini les différentes structures distinguées selon une structure multi-lamellaire (Bergaya et Lagaly, 2006) qui peuvent être résumées ainsi :

- L'épaisseur d'un feuillet est d'environ 1 nm et ses dimensions latérales peuvent atteindre 100 nm voire quelques μm .
- La particule primaire (tactoïde) est constituée de cinq à dix feuillets identiques empilés et parallèles à leur plan de base, maintenus par les forces électrostatiques attractives entre elles (Mathieu-Sicaud *et al.*, 1951). Elle fait généralement 8 à 10 nm d'épaisseur.
- L'agrégat est un ensemble de particules primaires orientées dans toutes les directions. Les agrégats ont une taille qui varie de 0,1 à 10 μm (Mering, 1946).

Selon leur charge électrique, les argiles se divisent en trois types décrites par Bergaya *et al.* dans la Figure 1.15 (Bergaya *et al.*, 2012) :

- Les argiles avec des feuillets neutres liées entre elles par des liaisons faibles (hydrogène ou de Van der Waals), avec comme exemples le talc et la kaolinite.

- Les argiles dont les feuillets sont chargés négativement (ces argiles sont dites cationiques). Etant donné que la structure de l'ensemble de l'argile doit être neutre, la charge négative des feuillets est compensée par la présence des cations dans l'espace interfoliaire, avec comme exemple les phyllosilicates (dont la MMT).
- Les argiles dont les feuillets sont chargés positivement et des anions dans l'espace interfoliaire pour rendre neutre la charge de l'ensemble de l'argile, avec comme exemple les hydrotalcites.

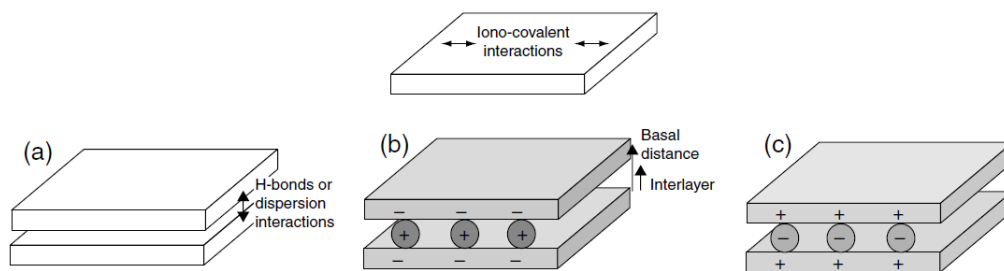


Figure 1.15. Structure à l'échelle nanométrique des argiles (Bergaya *et al.*, 2012).

1.4.1.4. Propriétés physico-chimiques des argiles

Les propriétés physico-chimiques des argiles sont à l'origine de l'étendue de leurs applications en plus de leur disponibilité et faible coût. Nous présenterons les propriétés suivantes :

- La surface massique ou mesure de la surface spécifique (Ss) ou « *surface specific area* », (SSA) :

La Ss est liée à la structure du minéral argileux qui est spécifique (Hénin *et al.*, 1969). Elle représente la surface totale des particules contenues dans l'unité de poids ou de volume d'un échantillon donné. Selon Bergaya *et al.*, la Ss dépend de la nature des échanges ioniques, de la taille des particules, de la présence de fissures et des conditions de séchage des supports argileux (Bergaya *et al.*, 2012).

- La porosité :

Selon les recommandations de l'UICPA, les termes suivants doivent être utilisés : micropores (pour diamètre des pores < 2 nm), mésopores (pour un diamètre allant de 2 nm à 40 nm) et macropores (diamètre > ou égal à 40 nm).

- La capacité d'échange cationique (CEC) :

Les argiles ont la capacité d'échange cationique (CEC) mesurée en nombre de charges fixées sur la surface de l'argile et plus précisément, en nombre de moles de charges ioniques (milliéquivalents, mEq) pour 100 g d'argile séchée. Par exemple, la CEC pour une smectite est en général de 80 à 150 mEq/100 g.

- Le gonflement et la rhéologie : Plasticité

Les smectites sont caractérisées par leur gonflement lorsqu'elles sont mises en contact avec de l'eau. Robinet *et al.* ont décrit les trois phases qui constituent une argile saturée : (1) la phase solide dont l'unité de base est le feuillet, 2) l'eau adsorbée interne et externe, et 3) l'eau libre. Le gonflement réduit le milieu en deux phases : une phase solide argileuse-eau adsorbée, et l'eau libre (Robinet *et al.*, 1994).

Les ressources nationales de chimie définissent la rhéologie comme *étant une branche de la physique qui étudie l'écoulement ou la déformation des corps sous l'effet des contraintes qui leur sont appliquées, compte tenu de la vitesse d'application de ces contraintes ou plus généralement de leur variation au cours du temps (Rhéologie 2020)*. Si les argiles sont en faibles concentrations, elles forment des dispersions avec presque des propriétés newtoniennes, signifiant que leur viscosité serait indépendante de la contrainte appliquée. Les argiles ont un comportement plastique à des concentrations plus élevées en milieu aqueux, ce qui signifie que lorsqu'elles sont soumises à une contrainte très faible, leur viscosité est tellement forte qu'elles ne peuvent pas s'écouler (*Rhéologie 2020*).

Parmi les supports de minéraux argileux, nous nous focaliserons dans ce manuscrit uniquement sur les propriétés de la montmorillonite et celles de la Laponite comparativement aux organosilicates faisant partie du projet EBISilc®.

1.4.2. La montmorillonite (MMT)

Les réserves naturelles de montmorillonite se répartissent dans diverses parties du monde. La première découverte de la montmorillonite (MMT) a eu lieu à Montmorillon par Mauduyt en France (Mauduyt, 1847). La localisation de l'échantillon récolté n'est pas sûre, mais en 1968, une microscopie électronique à balayage (MEB) a été effectuée par l'INSA de Lyon (Thomassin *et al.*, 2008) (Figure 1.16).

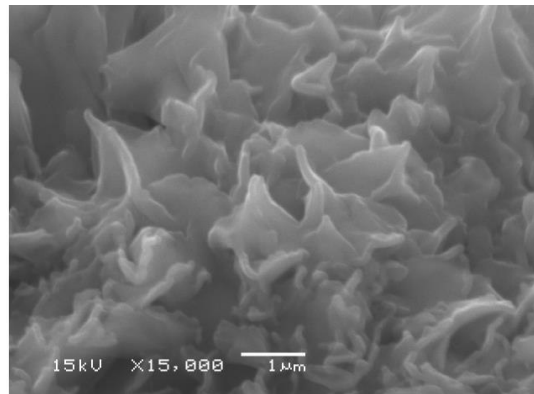


Figure 1.16. Cliché MEB de la MMT effectué à l'INSA Lyon (Thomassin *et al.*, 2008).

1.4.2.1.1. MMT : Structure

La MMT est une smectite qui possède une structure bidimensionnelle en feuillets de type 2:1 (Figure 1.16). La charpente de chaque feuillet est constituée d'un plan octaédrique intercalé entre deux plans tétraédriques (TOT). Les sommets des tétraèdres et octaèdres sont occupés par des atomes d'oxygène ou des groupes hydroxyle. Shattar *et al.* ont montré les capacités d'adsorption d'un pesticide, l'amertyne, par la MMT. Comme mentionné auparavant, les feuillets de la MMT sont chargés négativement, et les cations dans l'espace interfoliaire confèrent aux bords une charge positive (Figure 1.17). Ainsi, Shattar *et al.* ont illustré les mécanismes d'adsorption en surface, sur les bords, dans l'espace interfoliaire et inter-particulaire (Shattar *et al.*, 2017).

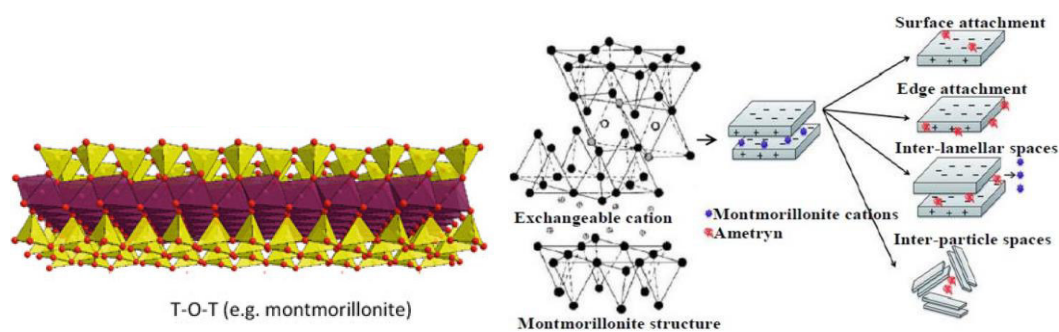


Figure 1.17. Structures de la MMT TOT (Bergaya et al., 2012), et de la MMT cationique selon Shattar et al. (Shattar et al., 2017).

La formule chimique de la MMT (de Montmorillon, Figure 1.17) est la suivante (Thomassin et al., 2008) : $[\text{Si}_{3,88}\text{Al}_{0,12}][\text{Al}_{1,71}\text{Fe}^{3+}_{0,04}\text{Mg}_{0,29}\text{O}_{10}(\text{OH})_2\text{Ca}_{0,14}]$. La composition de la MMT varie de manière importante d'un gisement à l'autre et même au sein d'un même gisement (Reinholdt, 2001).

La MMT naturelle fournie par Argile de Velay a été utilisée dans les expérimentations décrites dans ce manuscrit. Selon les informations décrites par le fournisseur, cette MMT aurait subi un traitement mécanique, sans aucun procédé chimique. Elle aurait été concassée et séchée dans un four à 350 °C pendant 20 minutes. Les grains de poudre ont ensuite été triés par un procédé de sélection par aspiration.

La composition minéralogique de la montmorillonite (% en poids) est : SiO₂ 53,18%, oxyde d'aluminium (Al₂O₃) 26,43%, oxyde de fer III (Fe₂O₃) 5,06%, oxyde de potassium (K₂O) 0,44%, MgO 5,57%, oxyde de calcium (CaO) 3,11%, Na₂O 5,21%, oxyde de titane (TiO₂) 0,41%, oxyde de phosphore (P₂O₅) 0,28%, oxyde de manganèse (MnO) 0,10%.

1.4.2.2. MMT : Applications

La montmorillonite est l'une des argiles les plus répandues dans la nature, ce qui, grâce à son faible coût d'exploitation, en fait un matériau de choix pour les industriels (Reinholdt, 2001). Le Tableau 1.1 énumère quelques-unes des applications dans le domaine pharmaceutique pour l'adsorption des PAs.

Tableau 1.1. Exemples d'utilisation de MMT pour l'adsorption de PAs.

Principe actif	MMT nature	Objectif	Références
5-Fluorouracile	Na-MMT	Diminuer les effets secondaires	(Lin <i>et al.</i> , 2002)
Chlorhexidine	Na-MMT	Libération contrôlée	(Meng <i>et al.</i> , 2009)
Docétaxel	Na-MMT	Application par voie orale	(Feng <i>et al.</i> , 2009)
Sildénafil	Na-MMT	Masquage du goût	(Lee <i>et al.</i> , 2012)
Nifédipine	Na-MMT	Augmentation de la solubilité et de la biocompatibilité	(Marques <i>et al.</i> , 2014)
Vitamine B6	Ca-MMT	Libération contrôlée	(Joshi <i>et al.</i> , 2009)
Métronidazole	Ca-MMT	Administration au niveau du colon	(Calabrese <i>et al.</i> , 2013)

1.4.3. La Laponite

La Laponite est une argile synthétique (Ghadiri *et al.*, 2013) ressemblant à l'hectorite dite *hectorite-like* (Jung *et al.*, 2008), utilisée par l'industrie des peintures en raison de ses excellentes propriétés colloïdales. Le terme est utilisé comme synonyme de nanoparticules synthétiques d'hectorite. La définition suggère que la Laponite soit un minéral d'argile synthétique trioctaédrique de type hectorite appartenant à la famille des smectites (argile du type 2:1) comme mentionné précédemment et une formule développée indicative (Tomás *et al.*, 2018) et selon le fournisseur (Rockwood) la formule de la LAPONITE® est la suivante : $\text{Na}^{+}_{0,7}[(\text{Si}_8 \text{Mg}_{5,5} \text{Li}_{0,3}) \text{O}_{20} (\text{OH})_4]^{-0,7}$. Selon les recommandations des comités de nomenclature de l'AIPEA, (Guggenheim *et al.*, 2006), il est permis d'utiliser le terme "synthétique" avec un nom minéral, comme dans "hectorite synthétique", ou de désigner un matériau synthétique comme, par exemple, "semblable à l'hectorite" *hectorite-like* (Guggenheim *et al.*, 2006).

Les minéraux argileux synthétiques avec une composition et une structure bien définie, fournissent des matériaux fonctionnels avancés pour de nouvelles applications ou études nécessitant des échantillons homogènes. Par conséquent, les minéraux argileux synthétiques ont une grande importance sur les plans industriel et académique (Zhou, 2010).

1.4.3.1. Laponite : Structure

La structure de la Laponite (Figure 1.18) montre que tous les sites tétraédriques sont occupés par des atomes de Si. Deux sites octaédriques sur trois sont occupés par un atome de magnésium (Mg). Le troisième site est occupé par un atome de lithium (Li) ayant substitué le magnésium lors de la synthèse. De cette substitution découle un déficit de charges positives. Pour rétablir l'électroneutralité, une compensation en charges est réalisée par l'intermédiaire de cations échangeables (Na^+), extérieurs au feuillet, localisés dans l'espace interfoliaire et s'hydratant lors de la dispersion de la poudre dans l'eau. En raison de l'existence de ces actions échangeables, chaque feuillet porte d'une part une charge négative et d'autre part les particules possèdent une certaine capacité d'échange cationique.

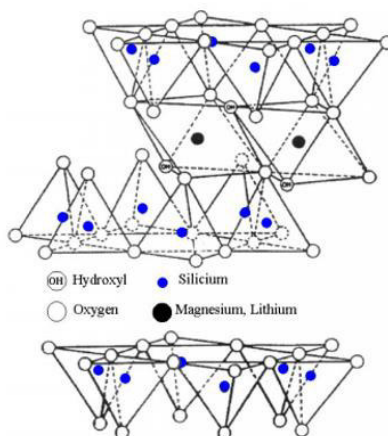


Figure 1.18. Structure de la Laponite (Tomás et al., 2018).

La CEC de la Laponite est de 95 meq pour 100 g, le diamètre du feuillet de la Laponite est de $250 \pm 50 \text{ \AA}$, son épaisseur de $10 \text{ \AA}$. La Laponite est classée en différentes catégories selon son degré de pureté. Dans le cadre de ce travail, l'argile utilisée est celle possédant la pureté issue directement de la synthèse. Elle est commercialisée sous le nom de Laponite RD.

Il existe une autre Laponite très proche appelée « Laponite XLG » proposée par les industries et exempte d'éventuelles traces de métaux lourds présents dans la Laponite RD. Dans ce travail, la Laponite XLG®, élaborée par Rockwood sous la dénomination de LAPONITE® (Figure 1.19), a été utilisée.

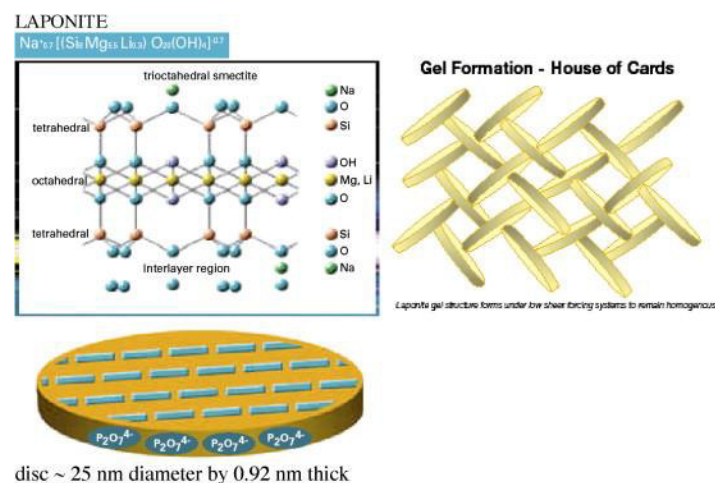


Figure 1.19. Récapitulatif des caractéristiques de la LAPONITE® (Cummins, 2007).

1.4.3.2. Laponite : Applications

La Laponite en tant qu'argile synthétique était principalement utilisée pour ses propriétés d'adsorption, l'accent étant peu mis sur l'importance de ses dimensions à l'échelle nanométrique. Néanmoins, des expériences ont révélé le potentiel de la Laponite XLG en tant que véhicule pour la libération du donépézil (Park *et al.*, 2008). Jung *et al.* ont également préparé un composite à base de Laponite XLG et d'itraconazole (un antifongique soluble dans l'eau) (Jung *et al.*, 2008). Dans les deux études, le profil de libération des médicaments a été évalué dans des milieux gastriques humains simulés puisqu'une voie d'administration orale était prévue.

Une application importante de la Laponite peut être la régénération des affections cutanées et des plaies. Ghadiri *et al.* ont fonctionnalisé des gels de Laponite avec différents acides aminés pour une application de pansement des plaies (Ghadiri *et al.*, 2014), car les acides aminés sont réputés être essentiels au processus de cicatrisation des plaies (Demling, 2009). Les auteurs ont ensuite étudié les profils de libération des différents acides aminés dans le fluide d'exsudat de plaies simulées. Il a été constaté que la libération la plus élevée provenait des gels Laponite / lysine (50% de la lysine étant libérée).

Enfin, il a été démontré que les extraits préparés à partir de la Laponite seule et de Laponite fonctionnalisée avec de l'arginine, de la lysine ou de la leucine, favorisaient la prolifération des fibroblastes de la peau humaine. Cette étude a également mis en évidence le comportement bioactif de l'argile dans le processus de cicatrisation des plaies (Ghadiri *et al.*, 2014). En cosmétique, la Laponite RD est utilisée pour ajuster la viscosité et l'écoulement de formulations aqueuses telles que les dentifrices. La rhéologie thixotrope et l'amincissement par cisaillement unique de Laponite XLG améliore la sensation des produits de soins personnels sur la peau. Les formulations obtenues avec la Laponite ont une texture légère et non collante. Elle améliore la stabilité des formulations et maintient les particules, les pigments ou les actifs solides en suspension. C'est un agent très efficace pour la stabilisation d'émulsions Huile / Eau (H/E) sans tensioactifs.

1.4.4. Le projet EBISilc® : les organosilicates (OS)

Lors des dernières années un intérêt grandissant pour la synthèse d'analogues aux argiles a été observé et leur propriété importante d'adsorption et de diffusion. En effet, la formation d'un matériau hybride par la combinaison d'argiles et de chaînes organiques peut permettre une optimisation des capacités à adsorber de ce matériau en augmentant l'affinité avec les molécules organiques (De Oliveira *et al.*, 2017). Pour faire face aux difficultés de fonctionnaliser de façon optimale les argiles naturelles avec des chaînes organiques, certains auteurs, Fukushima et Tani en tête, ont mis en place un procédé de synthèse de phyllosilicates à partir de précurseurs fonctionnels et de sels métalliques (Fukushima et Tani, 1995). Les organoalkoxysilanes utilisés, de formule générale $R-Si-(OR')_3$, apportent à la fois une source de silicium constitutif du squelette inorganique des silicates mais également des fonctionnalités spécifiques apportées par les chaînes organiques latérales. La présence de groupements facilement hydrolysables (typiquement des chlorures ou des fonctions alkoxy -OR' méthoxy ou éthoxy) permet de contrôler la polymérisation de ces composés par un procédé basé sur la chimie sol-gel. Le procédé sol-gel est particulièrement bien adapté pour ce type de synthèse puisque les hybrides organiques-inorganiques sont synthétisés généralement à température ambiante ce qui ne compromet pas la stabilité des groupements organiques greffés. Par ailleurs, après hydrolyse, l'oxophilie du silicium est un véritable moteur des étapes de condensation (Fonseca *et al.*, 2000).

1.4.4.1 Procédé de synthèse : La chimie sol-gel

Le procédé sol-gel, contraction des termes « solution-gélification », repose sur les réactions d'hydrolyse et de condensation d'alkoxydes métalliques $M(OR)_n$ ($M = Si, Ti, Zr, V \dots$) en solution (sol) permettant d'aboutir à un réseau de viscosité infinie (gel) (Livage *et al.*, 1988). L'origine de la chimie sol-gel a été décrite en 1846 selon laquelle un alcoolate préparé à partir de $SiCl_4$ commençait à former un gel lorsqu'il était exposé à l'air (Ebelmen, 1846). Depuis cette observation, le procédé sol-gel a été largement étudié, et est décrit comme procédé parmi les plus utilisés et les plus étudiés de la chimie des matériaux. Outre la préparation des précurseurs, le procédé sol-gel peut être résumé par les étapes clés suivantes (Danks *et al.*, 2016) (Figure 1.20) :

- Synthèse du « sol » issu de l'hydrolyse et de la condensation partielle d'alkoxydes.
- Formation du gel par polycondensation pour former les liaisons métal – oxo – métal ou métal – hydroxy – métal.
- Synérèse ou "vieillissement" lorsque la condensation persiste dans le réseau de gel, le rétrécissant souvent et entraînant l'expulsion de solvant.
- Séchage du gel soit pour former un « xérogel » dense via l'effondrement du réseau poreux ou d'un « aérogel », par exemple, après séchage supercritique.
- Elimination des groupes $M-OH$ de surface par calcination à haute température jusqu'à 800 °C (si nécessaire).

L'étape-clé de la maîtrise de la chimie sol-gel des alkoxydes est la compréhension des réactions centrales d'hydrolyse et de condensation. Celles-ci sont fortement affectées par les paramètres du procédé tels que la nature du groupe R (par exemple les effets inductifs) (Zhang *et al.*, 2006), le rapport entre l'eau et l'oxydation, et la présence et la concentration des catalyseurs (Zheng et Boccaccini, 2017). La chimie sol-gel est généralement accélérée par des catalyseurs acides ou basiques car la réaction neutre est très lente. La structure du gel résultant est sensiblement différente selon le catalyseur et cela est dû aux vitesses relatives des réactions d'hydrolyse et de condensation. L'hydrolyse entraîne le remplacement d'un groupe alkoxy par un hydroxyle avec un état de transition pentacoordonné à la fois dans les systèmes catalysés par l'acide (Figure 1.21a) et la base (Figure 1.21b).

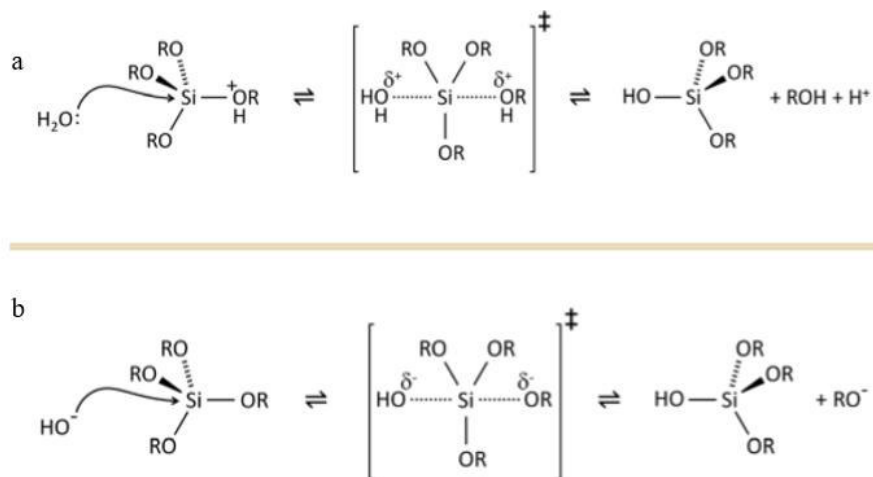


Figure 1.20. Mécanismes d'hydrolyse d'un alkoxyde de silicium tétrafonctionnel en (a) catalyse acide et (b) en catalyse basique (Danks et al., 2016).

Qu'il s'agisse d'hydrolyse en catalyse acide ou bien basique, selon les conditions et le rapport Si / H₂O, plus d'un groupe alkoxy peut être hydrolysé (Figure 1.20). Le taux de chaque étape d'hydrolyse dépend de la stabilité de l'état de transition qui à son tour dépend de la puissance relative de capter ou de de donner des électrons des groupes –OH par rapport aux groupes –OR. Il en résulte que les étapes successives d'hydrolyse diminuent progressivement dans les conditions acides et plus rapidement dans les conditions de base.



La condensation suit un schéma similaire, étant catalysée par un acide (Figure 1.21a) ou une base (Figure 1.21b) et entraînant la formation de liaison siloxane (ou liaison métaloxane pour d'autres métaux).

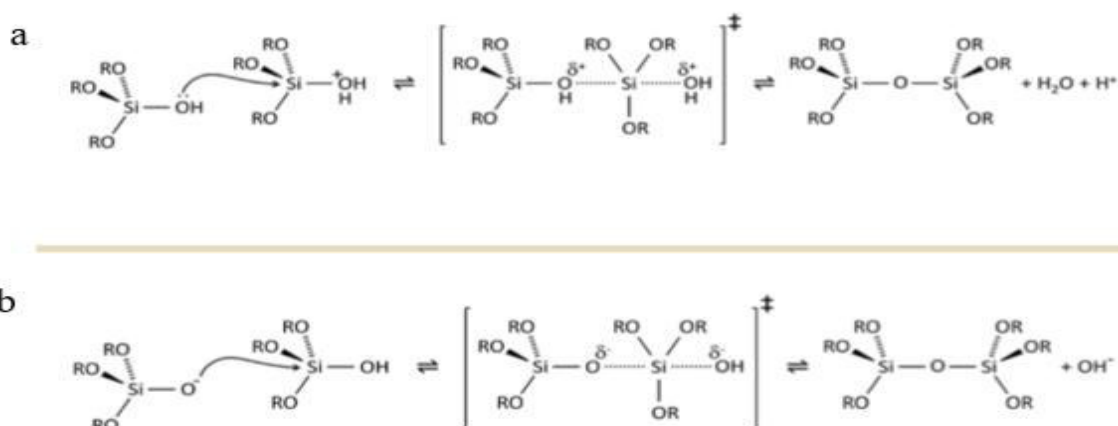


Figure 1.21. Mécanismes de condensation d'un alkoxyde de silicium tétrafonctionnel en (a) catalyse acide et (b) catalyse basique (Danks et al., 2016).

La progression de la condensation dépend du degré d'hydrolyse qui s'est déjà produit, car un groupe silanol est requis sur au moins un centre de silicium. Si l'hydrolyse est terminée avant la première étape de condensation, le produit résultant $(\text{OH})_3\text{Si}-\text{O}-\text{Si}(\text{OH})_3$ possède 6 sites pour les étapes de condensation suivantes. Ceci est observé dans des conditions de base, où les étapes d'hydrolyse deviennent progressivement plus rapides. De multiples étapes de condensation produisent de petits agglomérats hautement ramifiés dans le « sol » qui se réticulent finalement pour former un gel colloïdal. Dans des conditions acides, où la première étape d'hydrolyse est généralement la plus rapide, la condensation commence avant la fin de l'hydrolyse. La condensation se produit souvent sur les silanols terminaux, entraînant des structures en chaîne dans le « sol » et des gels en réseau. Les conséquences pour la morphologie du gel sont représentées sur la Figure 1.22.

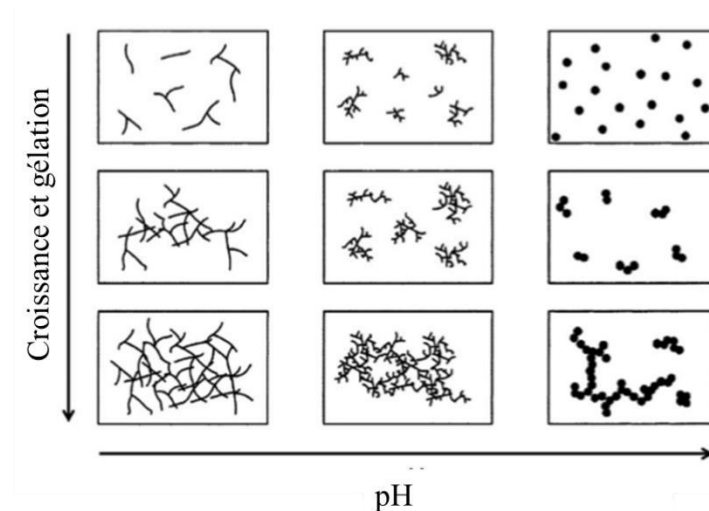


Figure 1.22. Effet du pH sur la croissance et la structure d'un gel, adapté de Danks (Danks et al., 2016).

En plus des catalyseurs acides et basiques, de nombreux autres facteurs peuvent influencer les effets de l'hydrolyse et de la condensation et la structure des gels de silice. Une influence importante est la présence de solvants, soit pour améliorer le mélange (de nombreux alkoxydes de silicium sont non miscibles à l'eau), soit l'interaction directe des molécules de solvant avec le centre du silicium. L'eau elle-même est importante et le rapport alcoolate / eau peut être réglé pour limiter l'hydrolyse.

1.4.4.2. Les organosilicates (OS) : Structure

Dans le cadre du projet EBISilc[®], l'objectif est de synthétiser des particules qui présenteront plusieurs types de chaînes fonctionnelles liées de façon covalente (Si-C) à leur structure (Lheritier et al., 2013). La technologie EBISilc[®] développée permet d'obtenir une large variété de particules d'organosilicates fonctionnalisées par le biais d'une sélection rigoureuse de précurseurs alkoxydésilanes et par le contrôle des paramètres du procédé. En effet, la synthèse se fait selon un processus de chimie sol-gel durant lequel un mélange d'alkoxydésilanes (précurseurs) est mélangé avec un sel métallique (Ca^{2+} , Al^{3+} , Mg^{2+} , Zn^{2+}). En présence de NaOH (catalyse basique), les organosilicates obtenus possèdent des propriétés physico-chimiques adaptables en fonction du mélange des précurseurs alkoxydésilanes (hydrophiles ou lipophiles) et des sels métalliques utilisés. Ces particules font l'objet d'un brevet déposé en 2011 et publié en 2017 (Lheritier et al., 2017). La figure 1.25 montre un récapitulatif de la synthèse et la caractérisation de ces particules.

La variation des ratios de précurseurs de synthèse a ainsi permis de mettre en évidence les paramètres de conception les plus adaptés pour répondre aux diverses applications industrielles soulevées. Une des particules élaborées a été entièrement caractérisée et permis de stabiliser des émulsions. En effet, cette particule, nommée organosilicate lipophile (OS_L), est composée d'un mélange équimassique (33.33 %) de trois précurseurs (Figure 1.23).

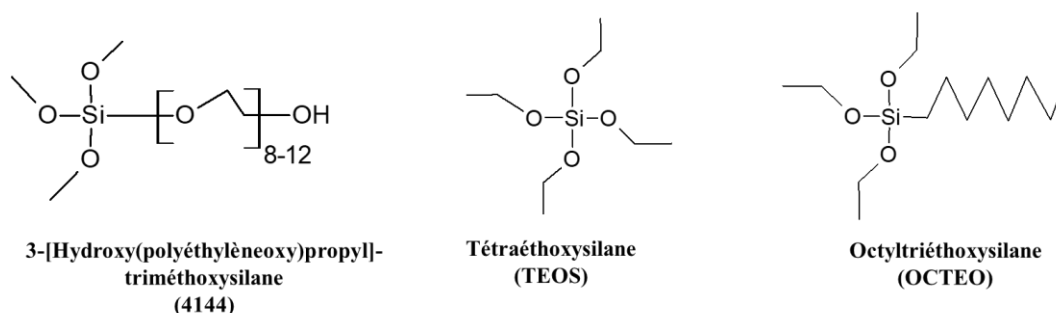


Figure 1.23. Les trois précurseurs utilisés pour la synthèse d'OS_L.

Cet organosilicate obtenu était lipophile (OS_L) principalement en raison de la chaîne latérale octyle prédominante. L'analyse élémentaire réalisée a donné la composition suivante : Si (13,69%), Al (3,02%), Ca (3,46%), C (27,79%), H (5,78%) et Na (3,00%) (Lorentz *et al.*, 2014). L'analyse granulométrique des particules en suspension a révélé une distribution en volume unimodale et une distribution en nombre submicronique centrée aux alentours de 650 nm. L'analyse par spectroscopie par réflectance infrarouge à transformée de Fourier atténuée (ATR - FTIR) a confirmé la présence de structures inorganiques (Si-O-Si) et métallo-organiques de l'OS_L. Les analyses de l'OS_L par microscopie électronique à transmission (TEM) et par microscopie électronique à balayage (SEM) ont confirmé la présence de feuilles lamellaires et d'une structure semi-cristalline, respectivement (Figure 1.24.b).

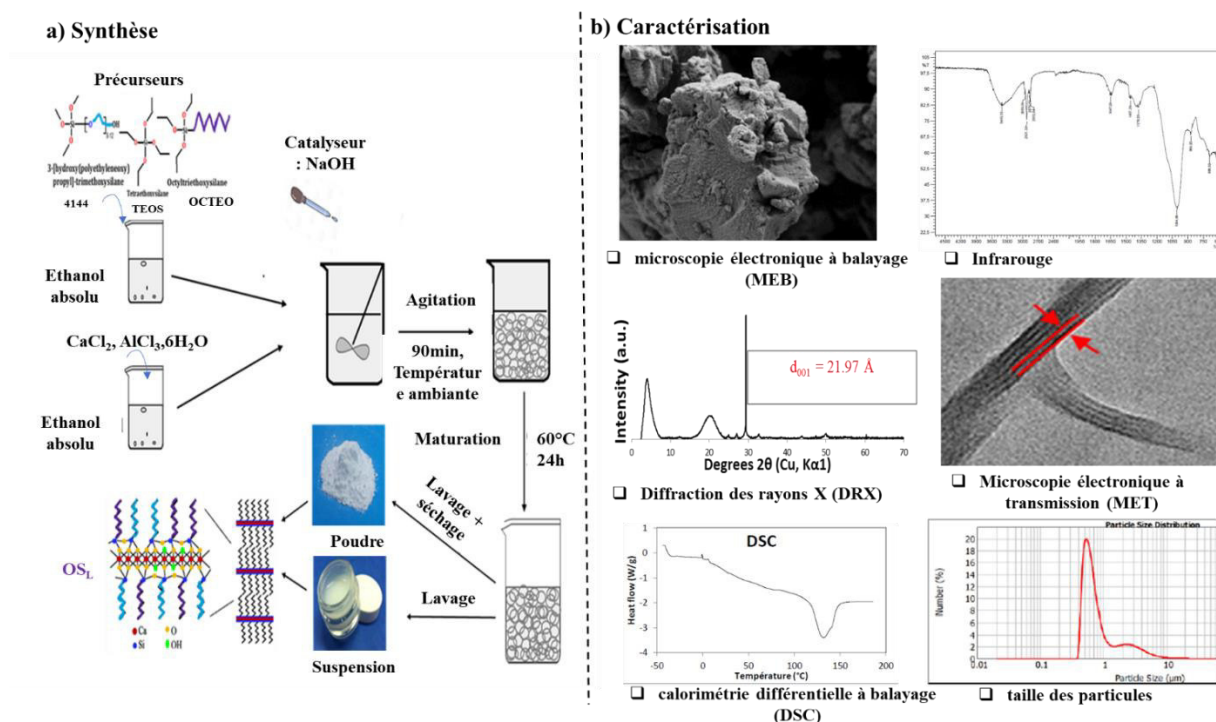


Figure 1.24. Représentation schématique de a) la synthèse et b) la caractérisation des particules OS_L adaptée de Lorentz (Lorentz *et al.*, 2014).

De plus, ces feuillets possèdent une distance basale de l'ordre de 2,2 nm selon les résultats d'analyse par diffraction des rayons X (DRX). L'analyse par calorimétrie différentielle à balayage (DSC) a mis en évidence un pic endothermique aux alentours de 130 °C (Figure 1.24. b).

1.4.4.3. OS_L : Applications

Les particules OS_L ont montré une capacité intéressante de formation et de stabilisation d'émulsions type E/H (Figure 1.25.b). En effet, lorsqu'une émulsion est formée et stabilisée grâce à des particules solides et non pas grâce aux molécules chimiques (tensioactifs), il s'agit d'émulsions dite de Pickering (Lorentz *et al.*, 2014).

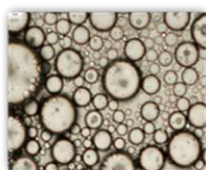
Une comparaison de profils sensoriels a été réalisée (Figure 1.25.c). L'objectif a consisté à caractériser les propriétés sensorielles des émulsions stabilisées avec des particules d' OS_L , en comparaison avec un émulsionnant E/H de nouvelle génération (Lorentz, 2014).

a) Formulation de l'émulsion

Phase	Ingrédient	Pourcentage massique	Stabilité à la centrifugation (3000 rpm ; 5 min.)
A	Huile de vaseline	30.0	Stable
	Montane 80	1.0	
	OS _L	1.0	
B	Eau ultra-pure	QSP 30g	



b) Stabilisation des émulsions E/H



c) Analyse sensorielle

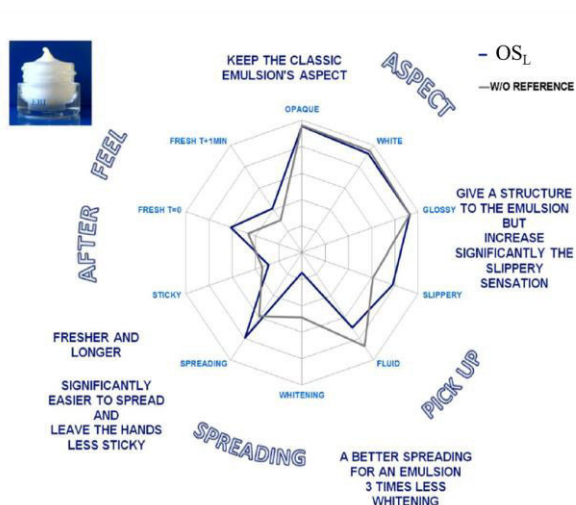


Figure 1.25. a) composition d'une émulsion eau/huile stabilisée par OS_L, b) cliché en microscopie optique d'une émulsion eau/huile stabilisée par OS_L (x400) c) analyse comparative de l'émulsion avec une émulsion de référence (Lorentz et al., 2015).

La comparaison des profils sensoriels a montré que les émulsions stabilisées par les particules d'OS_L conservent le même aspect que des émulsions classiques et que les organosilicates donnent une structure à l'émulsion et augmentent la sensation de glissement. L'étalement est amélioré et l'émulsion laisse les mains moins collantes, tout en étant trois fois moins blanchissante qu'une émulsion stabilisée par une référence commerciale.

Conclusion

Les argiles naturelles peuvent convenir pour moduler efficacement la libération de molécules actives. Cependant, il est parfois nécessaire d'utiliser des argiles modifiées ou synthétiques. L'étude des mécanismes d'interaction et de libération entre les molécules bioactives et l'argile naturelle ou bien synthétiques est une contribution essentielle à la formulation de systèmes d'administration de médicaments à base d'argile. Comme présenté dans ce chapitre, l'adsorption est la propriété la plus importante des argiles et l'objectif des différentes méthodes de modification et de synthèse d'argiles est l'amélioration de cette capacité.

L'objectif de ce travail est donc d'étudier l'adsorption de molécules bioactives sur des particules d'argiles organophiles synthétiques (organosilicates) afin de confirmer la capacité de ces particules à jouer le rôle de système de libération modifiée de principes actifs dans des formulations pharmaceutiques et cosmétiques. Nous avons utilisé deux smectites, une naturelle la Montmorillonite (MMT) et une synthétique la Laponite (LAPONITE®) comme modèles de comparaison avec les particules d'OS_L.

Références

- Acadpharm.org. 2020. Académie Nationale de Pharmacie - Accueil. [En ligne] Disponible sur : <https://www.acadpharm.org/> [Consulté le 10 Fev. 2020].
- Aguzzi, C., Cerezo, P., Viseras, C., Caramella, C., 2007. Use of clays as drug delivery systems: Possibilities and limitations. *Appl. Clay Sci., Clays and Health* 36, 22–36. <https://doi.org/10.1016/j.clay.2006.06.015>.
- Aipea.org. 2020. AIPEA – Association Internationale pour l'Étude des Argiles. [En ligne] Disponible sur : <https://aipea.org/> [Consulté le 10 Fev. 2020].
- Al Othman, Z.A., 2012. A Review: Fundamental aspects of silicate mesoporous materials. *Materials* 5, 2874–2902. <https://doi.org/10.3390/ma5122874>.
- Allémann, E., Gurny, R., Doelker, E., 1992. Preparation of aqueous polymeric nanodispersions by a reversible salting-out process: influence of process parameters on particle size. *Int. J. Pharm.* 87, 247–253. [https://doi.org/10.1016/0378-5173\(92\)90249-2](https://doi.org/10.1016/0378-5173(92)90249-2).
- Anselmo, A.C., Mitragotri, S., 2015. A review of clinical translation of inorganic nanoparticles. *AAPS J.* 17, 1041–1054. <https://doi.org/10.1208/s12248-015-9780-2>.
- Bangham, A.D., Standish, M.M., Watkins, J.C., 1965. Diffusion of univalent ions across the lamellae of swollen phospholipids. *J. Mol. Biol.* 13, 238-IN27. [https://doi.org/10.1016/S0022-2836\(65\)80093-6](https://doi.org/10.1016/S0022-2836(65)80093-6).
- Beck, J.S., Calabro, D.C., McCullen, S.B., Pelrine, B.P., Schmitt, K.D., Vartuli, J.C. Method for functionalizing synthetic mesoporous crystalline material. U.S. Patent 2,069,722, 27 May 1992.
- Bergaya, F., Jaber, M., Lambert, J. F., 2012. Clays and clay minerals as layered nanofillers for (bio) polymers. In *Environmental silicate nano-biocomposites* (pp. 41-75). Springer, London.
- Bergaya, F., Lagaly, G., 2006. Chapter 1 General introduction: Clays, clay minerals, and clay science, in: Bergaya, F., Theng, B.K.G., Lagaly, G. (Eds.), *Developments in Clay Science, Handbook of Clay Science*. Elsevier, pp. 1–18. [https://doi.org/10.1016/S1572-4352\(05\)01001-9](https://doi.org/10.1016/S1572-4352(05)01001-9).
- Bhardwaj, U., Burgess, D.J., 2010. A novel USP apparatus 4 based release testing method for dispersed systems. *Int. J. Pharm.* 388, 287–294. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2010.01.009>

- Bolzinger, M.-A., Briançon, S., Pelletier, J., Chevalier, Y., 2012. Penetration of drugs through skin, a complex rate-controlling membrane. *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* 17, 156–165. <https://doi.org/10.1016/j.cocis.2012.02.001>.
- Braga, S.S., 2019. Cyclodextrins: emerging medicines of the new millennium. *Biomolecules* 2019, 9, 801. <https://doi.org/10.3390/biom9120801>.
- Buhleier, E.; Wehner, W.; Vöegtle, F., 1978. “Cascade”- and “nonskid-chain-like” syntheses of molecular cavity topologies. *Synthesis* 3, 155–158.
- Bulbake, U., Doppalapudi, S., Kommineni, N., Khan, W., 2017. Liposomal formulations in clinical use: An updated review. *Pharmaceutics* 9, 12. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics9020012>.
- Buzea, C., Pacheco, I.I., Robbie, K., 2007. Nanomaterials and nanoparticles: Sources and toxicity. *Biointerphases*, MR17-MR71. 2(4) <https://doi.org/10.1116/1.2815690>.
- Calabrese, I., Cavallaro, G., Scialabba, C., Licciardi, M., Merli, M., Sciascia, L., Turco Liveri, M.L., 2013. Montmorillonite nanodevices for the colon metronidazole delivery. *Int. J. Pharm.* 457, 224–236. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.09.017>.
- Casanova, F., Santos, L., 2016. Encapsulation of cosmetic active ingredients for topical application – a review. *J. Microencapsul.* 33, 1–17. <https://doi.org/10.3109/02652048.2015.1115900>.
- Chakraborti, M., Jackson, J.K., Plackett, D., Gilchrist, S.E., Burt, H.M., 2012. The application of layered double hydroxide clay (LDH)-poly(lactide-co-glycolic acid) (PLGA) film composites for the controlled release of antibiotics. *J. Mater. Sci. Mater. Med.* 23, 1705–1713. <https://doi.org/10.1007/s10856-012-4638-y>.
- Chandrasekaran, G., Han, H.-K., Kim, G.-J., Shin, H.-J., 2011. Antimicrobial activity of delaminated aminopropyl functionalized magnesium phyllosilicates. *Appl. Clay Sci.* 53, 729–736. <https://doi.org/10.1016/j.clay.2011.07.001>.
- Charnay, C., Bégu, S., Tourné-Péteilh, C., Nicole, L., Lerner, D.A., Devoisselle, J.M., 2004. Inclusion of ibuprofen in mesoporous templated silica: drug loading and release property. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 57, 533–540. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2003.12.007>.
- Cheng, Y., Man, N., Xu, T., Fu, R., Wang, X., Wang, X., Wen, L., 2007. Transdermal delivery of nonsteroidal anti-inflammatory drugs mediated by polyamidoamine (PAMAM) dendrimers. *J. Pharm. Sci.* 96, 595–602. <https://doi.org/10.1002/jps.20745>.
- Choi, J., Wang, N.S., 2011. Nanoparticles in biomedical applications and their safety concerns. *Biomed. Eng. - Theory Appl.* <https://doi.org/10.5772/18452>.

- Choi, S.H., Park, T.G., 2000. Hydrophobic ion pair formation between leuprolide and sodium oleate for sustained release from biodegradable polymeric microspheres. *Int. J. Pharm.* 203, 193–202. [https://doi.org/10.1016/S0378-5173\(00\)00457-9](https://doi.org/10.1016/S0378-5173(00)00457-9).
- Couvreux, P., Kante, B., Roland, M., Speiser, P., 1979. Adsorption of antineoplastic drugs to polyalkylcyanoacrylate nanoparticles and their release in calf serum. *J. Pharm. Sc.* 68, 1521-1524.
- Crini, G., 2014. Review: A history of cyclodextrins. *Chem. Rev.* 114, 10940-10975. <https://doi.org/10.1021/cr500081p>.
- Cummins, H. Z. 2007. Liquid, glass, gel: The phases of colloidal Laponite. *J. Non-Cryst. Solids*, 353, 3891-3905. <https://doi.org/10.1016/j.jnoncrsol.2007.02.066>.
- Danks, A.E., Hall, S.R., Schnepf, Z., 2016. The evolution of ‘sol–gel’ chemistry as a technique for materials synthesis. *Mater. Horiz.* 3, 91-112. <https://doi.org/10.1039/c5mh00260e>.
- Datta, K.K.R., Achari, A., Eswaramoorthy, M., 2013. Aminoclay: a functional layered material with multifaceted applications. *J. Mater. Chem. A* 1, 6707–6718. <https://doi.org/10.1039/c3ta00100h>.
- Davidson, R. N., Martino, L. D., Gradoni, L., Giacchino, R., Russo, R., Gaeta, G. B., Prestileo, T., 1994. Liposomal amphotericin B (AmBisome) in mediterranean visceral leishmaniasis: a multi-centre trial. *QJM: Int. J. Med.* 87 75-81.
- del Arco, M., Fernández, A., Martín, C., Rives, V., 2009. Release studies of different NSAIDs encapsulated in Mg, Al, Fe-hydrotalcites. *Appl. Clay Sci.* 42, 538-544. <https://doi.org/10.1016/j.clay.2008.06.014>.
- Demling, R.H., 2009. Nutrition, anabolism, and the wound healing process: An overview. *Eplasty* 9.
- Doadrio, J., B. Sousa, E.M., Izquierdo-Barba, I., L. Doadrio, A., Perez-Pariente, J., Vallet-Regí, M., 2006. Functionalization of mesoporous materials with long alkyl chains as a strategy for controlling drug delivery pattern. *J. Mater. Chem.* 16, 462–466. <https://doi.org/10.1039/b510101h>.
- Dubernet, C., 2015. Vectorisation à visée thérapeutique ou diagnostique : une synthèse de l'état de l'art dans le domaine du cancer. [/data/revues/00074551/v98i11/S0007455115305622/](https://data.revues.org/00074551/v98i11/S0007455115305622/).
- Duchêne, D., Bochot, A., 2016. Thirty years with cyclodextrins. *Int. J. Pharm.* 514, 58–72. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.07.030>.

- Dubernet, C., 2015. Vectorisation à visée thérapeutique ou diagnostique : une synthèse de l'état de l'art dans le domaine du cancer. /data/revues/00074551/v98i11/S0007455115305622/.
- Ebelmen, 1846. Untersuchungen über die Verbindungen der Borsäure und Kieselsäure mit Aether. Justus Liebigs Ann. Chem. 57, 319–355. <https://doi.org/10.1002/jlac.18460570303>.
- Elsabahy, M., Wooley, K.L., 2012. Design of polymeric nanoparticles for biomedical delivery applications. Chem. Soc. Rev. 41, 2545–2561. <https://doi.org/10.1039/c2cs15327k>.
- Feng, J., Lepetre-Mouelhi, S., Gautier, A., Mura, S., Cailleau, C., Coudore, F., Hamon, M., Couvreur, P., 2019. A new painkiller nanomedicine to bypass the blood-brain barrier and the use of morphine. Sci. Adv. 5, eaau5148. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aau5148>.
- Feng, S.-S., Mei, L., Anitha, P., Gan, C.W., Zhou, W., 2009. Poly(lactide)-vitamin E derivative/montmorillonite nanoparticle formulations for the oral delivery of docetaxel. Biomaterials 30, 3297–3306. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2009.02.045>.
- Fessi, H., Puisieux, F., Devissaguet, J.P., Ammoury, N., Benita, S., 1989. Nanocapsule formation by interfacial polymer deposition following solvent displacement. Int. J. Pharm. 55, R1–R4. [https://doi.org/10.1016/0378-5173\(89\)90281-0](https://doi.org/10.1016/0378-5173(89)90281-0).
- Fonseca, M.G. da, Silva, C.R., Barone, J.S., Airoidi, C., 2000. Layered hybrid nickel phyllosilicates and reactivity of the gallery space. J. Mater. Chem. 10, 789–795. <https://doi.org/10.1039/a907804e>.
- Freudenberg, K., Blomqvist, G., Ewald, L., Soff, K., 1936. Hydrolyse und acetolyse der stärke und der schardinger-dextrine. Berichte Dtsch. Chem. Ges. B Ser. 69, 1258–1266. <https://doi.org/10.1002/cber.19360690606>.
- Freudenberg, K., Cramer, F., 1948. Die Konstitution der Schardinger-Dextrine α , β und γ . Zeitschrift für Naturforschung B, 3, 464–466.
- Fukushima, Y., Tani, M., 1996. Synthesis of 2: 1 Type 3-(methacryloxy)propyl magnesium (nickel) phyllosilicate. Bull. Chem. Soc. Jpn. 69, 3667–3671. <https://doi.org/10.1246/bcsj.69.3667>.
- Fukushima, Y., Tani, M., 1995. An organic/inorganic hybrid layered polymer: methacrylate-magnesium(nickel) phyllosilicate. J. Chem. Soc. Chem. Commun. 0, 241–242. <https://doi.org/10.1039/C39950000241>.

- Ghadiri, M., Chrzanowski, W., Lee, W.H., Rohanizadeh, R., 2014. Layered silicate clay functionalized with amino acids: wound healing application. *RSC Adv.* 4, 35332–35343. <https://doi.org/10.1039/c4ra05216>.
- Grit, M., Crommelin, D.J.A., 1993. Chemical stability of liposomes: implications for their physical stability. *Chem. Phys. Lipids* 64, 3–18.
- Guggenheim, S., Adams, J.M., Bain, D.C., Bergaya, F., Brigatti, M.F., Drits, V.A., Formoso, M.L.L., Galán, E., Kogure, T., Stanjek, H., 2006. Summary of recommendations of nomenclature committees relevant to clay mineralogy: report of the association internationale pour l'étude des argiles (AIPEA) nomenclature committee for 2006. *Clays Clay Miner.* 54, 761–772. <https://doi.org/10.1346/CCMN.2006.0540610>.
- Gupta, A.K., Dey, B.K., 2012. Microencapsulation for controlled drug delivery: a comprehensive review. *Sunsari Tech. Coll. J.* 1, 48–54. <https://doi.org/10.3126/stcj.v1i1.8660>.
- Han, H.D., Mangala, L.S., Lee, J.W., Shahzad, M.M.K., Kim, H.S., Shen, D., Nam, E.J., Mora, E.M., Stone, R.L., Lu, C., Lee, S.J., Roh, J.W., Nick, A.M., Lopez-Berestein, G., Sood, A.K., 2010. Targeted gene silencing using RGD-labeled chitosan nanoparticles. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* 16, 3910–3922. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-10-0005>.
- Han, G., You, C.-C., Kim, B., Turingan, R.S., Forbes, N.S., Martin, C.T., Rotello, V.M., 2006. Light-regulated release of DNA and its delivery to nuclei by means of photolabile gold nanoparticles. *Angew. Chem. Int. Ed.* 45, 3165–3169. <https://doi.org/10.1002/anie.200600214>.
- Hendrawati, T.Y., Sari, A.M., Rahman, M.I.S., Nugrahani, R.A., Siswahyu, A., 2019. Microencapsulation techniques of herbal compounds for raw materials in food industry, cosmetics and pharmaceuticals. *Microencapsul. - Process. Technol. Ind. Appl.* <https://doi.org/10.5772/intechopen.82415>.
- Hénin, S., Chaussidon, J., Calvet, R., 1969. Surface, forme et croissance des minéraux des argiles. *Bull. Groupe Fr. Argiles* 21, 31–45. <https://doi.org/10.3406/argil.1969.1106>.
- Herrero-Vanrell, R., Bravo-Osuna, I., Andrés-Guerrero, V., Vicario-de-la-Torre, M., Molina-Martínez, I.T., 2014. The potential of using biodegradable microspheres in retinal diseases and other intraocular pathologies. *Prog. Retin. Eye Res.* 42, 27–43. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2014.04.002>.
- Holmström, S.C., Patil, A.J., Butler, M., Mann, S., 2007. Influence of polymer co-intercalation on guest release from aminopropyl-functionalized magnesium phyllosilicate

- mesolamellar nanocomposites. *J. Mater. Chem.* 17, 3894–3900. <https://doi.org/10.1039/B705158A>.
- Jahn, A., Vreeland, W.N., DeVoe, D.L., Locascio, L.E., Gaitan, M., 2007. Microfluidic directed formation of liposomes of controlled size. *Langmuir ACS J. Surf. Colloids* 23, 6289–6293. <https://doi.org/10.1021/la070051a>.
- Jones, S.R., Grey, B.D., Mistry, K.K., Wildgust, P.G., 2009. The development of colour-encapsulated microspheres for novel colour cosmetics. *J. Microencapsul.* 26, 325–333. <https://doi.org/10.1080/02652040802340706>.
- Jullien, M., Raynal, J., Kohler, É., Bildstein, O., 2005. Physicochemical Reactivity in Clay-Rich Materials: Tools for Safety Assessment. *Oil Gas Sci. Technol.* 60, 107–120. <https://doi.org/10.2516/ogst:2005007>.
- Jung, H., Kim, H.-M., Choy, Y.B., Hwang, S.-J., Choy, J.-H., 2008. Itraconazole–Laponite: Kinetics and mechanism of drug release. *Appl. Clay Sci.* 40, 99–107. <https://doi.org/10.1016/j.clay.2007.09.002>.
- Khalid, M., Walvekar, R., Ketabchi, M. R., Siddiqui, H., Hoque, M. E., 2016. Rubber/nanoclay composites: Towards advanced functional materials. In *Nanoclay Reinforced Polymer Composites* (pp. 209-224). Springer, Singapore.
- Kim, S.C., Kim, D.W., Shim, Y.H., Bang, J.S., Oh, H.S., Wan Kim, S., Seo, M.H., 2001. In vivo evaluation of polymeric micellar paclitaxel formulation: toxicity and efficacy. *J. Control. Release* 72, 191–202. [https://doi.org/10.1016/s0168-3659\(01\)00275-9](https://doi.org/10.1016/s0168-3659(01)00275-9).
- Laredj-Bourezg, F., Bolzinger, M.-A., Pelletier, J., Valour, J.-P., Rovère, M.-R., Smatti, B., Chevalier, Y., 2015. Skin delivery by block copolymer nanoparticles (block copolymer micelles). *Int. J. Pharm.* 496, 1034–1046. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.11.031>.
- Lee, J.-H., Choi, G., Oh, Y.-J., Park, J.W., Choy, Y.B., Park, M.C., Yoon, Y.J., Lee, H.J., Chang, H.C., Choy, J.-H., 2012. A nanohybrid system for taste masking of sildenafil. *Int. J. Nanomedicine* 7, 1635–1649. <https://doi.org/10.2147/ijn.s28264>.
- Levis, S.R., Deasy, P.B., 2003. Use of coated microtubular halloysite for the sustained release of diltiazem hydrochloride and propranolol hydrochloride. *Int. J. Pharm.* 253, 145–157. [https://doi.org/10.1016/s0378-5173\(02\)00702-0](https://doi.org/10.1016/s0378-5173(02)00702-0).
- Lin, F.H., Lee, Y.H., Jian, C.H., Wong, J.-M., Shieh, M.-J., Wang, C.-Y., 2002. A study of purified montmorillonite intercalated with 5-fluorouracil as drug carrier. *Biomaterials* 23, 1981–1987.

- Livage, J., Henry, M., Sanchez, C., 1988. Sol-gel chemistry of transition metal oxides. *Prog. Solid State Chem.* 18, 259–341. [https://doi.org/10.1016/0079-6786\(88\)90005-2](https://doi.org/10.1016/0079-6786(88)90005-2).
- Lorentz, R., 2014. Formalisation d'un modèle de conception et d'innovation dans le domaine des bio-industries : cas des particules d'argile. (Thèse). Paris, ENSAM.
- Lorentz, R., Issa, S., Holtzinger, G., Pensé-Lhéritier, A.-M., 2015. Stabilisation of surfactant-free emulsions, *Personal care Europe*, Vol. 8, N° 4.
- Lorentz, R., Rahali, Y., Issa, S., Bensouda, Y., Holtzinger, G., Aoussat, A., Pensé-Lhéritier, A.-M., 2014. One-pot synthesis of sub-micron organosilicate particles for the formulation of Pickering emulsions. *Powder Technol.* 264, 446–457. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2014.05.035>.
- Lorin, A., Flore, C., Thomas, A., Brasseur, R., 2004. Les liposomes : description, fabrication et applications. *Biotechnol. Agron. Soc. Environ.* 8, 163–176.
- Malik, N., Wiwattanapatapee, R., Klopsch, R., Lorenz, K., Frey, H., Weener, J.W., Meijer, E.W., Paulus, W., Duncan, R., 2000. Dendrimers: Relationship between structure and biocompatibility in vitro, and preliminary studies on the biodistribution of 125I-labelled polyamidoamine dendrimers in vivo. *J. Control. Release* 65, 133–148. [https://doi.org/10.1016/S0168-3659\(99\)00246-1](https://doi.org/10.1016/S0168-3659(99)00246-1).
- Marques, I.J., Vaz, P.D., Fernandes, A.C., Nunes, C.D., 2014. Advantageous delivery of nifedipine from inorganic materials showing increased solubility and biocompatibility. *Microporous Mesoporous Mater.* 183, 192–200. <https://doi.org/10.1016/j.micromeso.2013.09.021>.
- Massaro, M., Colletti, C.G., Lazzara, G., Riela, S., 2018. The use of some clay minerals as natural resources for drug carrier applications. *J. Funct. Biomater.* 9. <https://doi.org/10.3390/jfb9040058>.
- Mathieu-Sicaud, A., Méring, J., Perrin-Bonnet, I., 1951. Étude au microscope électronique de la montmorillonite et de l'hectorite saturées par différents cations. *Bull. Minéralogie* 74, 439–456. <https://doi.org/10.3406/bulmi.1951.4751>.
- Mattioli, M., Giardini, L., Roselli, C., Desideri, D., 2016. Mineralogical characterization of commercial clays used in cosmetics and possible risk for health. *Appl. Clay Sci.* 119, 449–454. <https://doi.org/10.1016/j.clay.2015.10.023>.
- Mauduyt, M., 1947. Un mot sur un morceau de quartz d'une variété particulière, ainsi que sur une substance minérale trouvée dans le département de la Vienne. *Bull. Soc. Géol. France* 4, 168-170.

- Meng, N., Zhou, N.-L., Zhang, S.-Q., Shen, J., 2009. Controlled release and antibacterial activity chlorhexidine acetate (CA) intercalated in montmorillonite. *Int. J. Pharm.* 382, 45–49. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2009.08.004>.
- Mering, J., 1946. On the hydration of montmorillonite. *Trans. Faraday Soc.* 42, B205–B219. <https://doi.org/10.1039/tf946420b205>.
- Mignani, S., El Kazzouli, S., Bousmina, M., Majoral, J.-P., 2013. Expand classical drug administration ways by emerging routes using dendrimer drug delivery systems: a concise overview. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 65, 1316–1330. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2013.01.001>.
- Mosqueira, V., Legrand, P., Gulik, A., Bourdon, O., Gref, R., Labarre, D. and Barratt, G., 2001. Relationship between complement activation, cellular uptake and surface physicochemical aspects of novel PEG-modified nanocapsules. *Biomaterials* 22, 2967–2979.
- Mühlebach, S., 2018. Regulatory challenges of nanomedicines and their follow-on versions: A generic or similar approach? *Adv. Drug Deliv. Rev.* 131, 122–131.
- Newkome, G.R., He, E., Moorefield, C.N., 1999. Suprasupermolecules with novel properties: metallodendrimers. *Chem. Rev.* 99, 1689–1746. <https://doi.org/10.1021/cr9800659>.
- Nishiyama, N., Okazaki, S., Cabral, H., Miyamoto, M., Kato, Y., Sugiyama, Y., Nishio, K., Matsumura, Y., Kataoka, K., 2003a. Novel cisplatin-incorporated polymeric micelles can eradicate solid tumors in mice. *Cancer Res.* 63, 8977–8983.
- Nishiyama, N., Stapert, H.R., Zhang, G.-D., Takasu, D., Jiang, D.-L., Nagano, T., Aida, T., Kataoka, K., 2003. Light-harvesting ionic dendrimer porphyrins as new photosensitizers for photodynamic therapy. *Bioconjug. Chem.* 14, 58–66. <https://doi.org/10.1021/bc025597h>.
- Noor, N., Shah, A., Gani, A., Gani, A., Masoodi, F.A., 2018. Microencapsulation of caffeine loaded in polysaccharide-based delivery systems. *Food Hydrocoll.* 82, 312–321. <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2018.04.001>.
- Park, J.K., Choy, Y.B., Oh, J.-M., Kim, J.Y., Hwang, S.-J., Choy, J.-H., 2008. Controlled release of donepezil intercalated in smectite clays. *Int. J. Pharm.* 359, 198–204. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2008.04.012>.
- Park, W., Na, K., 2015. Advances in the synthesis and application of nanoparticles for drug delivery. *Wiley Interdiscip. Rev. Nanomed. Nanobiotechnol.* 7, 494–508. <https://doi.org/10.1002/wnan.1325>.

- Patra, J.K., Das, G., Fraceto, L.F., Campos, E.V.R., Rodriguez-Torres, M.D.P., Acosta-Torres, L.S., Diaz-Torres, L.A., Grillo, R., Swamy, M.K., Sharma, S., Habtemariam, S., Shin, H.-S., 2018. Nano based drug delivery systems: recent developments and future prospects. *J. Nanobiotechnology* 16, 71. <https://doi.org/10.1186/s12951-018-0392-8>.
- Patsula, V., Horák, D., Kučka, J., Macková, H., Lobaz, V., Francová, P., Herynek, V., Heizer, T., Páral, P., Šefc, L., 2019. Synthesis and modification of uniform PEG-neridronate-modified magnetic nanoparticles determines prolonged blood circulation and biodistribution in a mouse preclinical model. *Sci. Rep.* 9, 10765. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-47262-w>.
- Pauli, G., Tang, W. L., Li, S. D., 2019. Development and characterization of the solvent-assisted active loading technology (SALT) for liposomal loading of poorly water-soluble compounds. *Pharmaceutics*, 11, 465.
- Pédro, G., 1967. Commentaires sur la classification et la nomenclature des minéraux argileux. *Bull. Groupe Fr. Argiles* 19, 69–86. <https://doi.org/10.3406/argil.1967.1063>.
- Perret, F., Duffour, M., Chevalier, Y., Parrot-Lopez, H., 2013a. Design, synthesis, and in vitro evaluation of new amphiphilic cyclodextrin-based nanoparticles for the incorporation and controlled release of acyclovir. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 83, 25–32. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2012.09.013>.
- Perret, F., Marminon, C., Zeinyeh, W., Nebois, P., Bollacke, A., Jose, J., Parrot-Lopez, H., Le Borgne, M., 2013b. Preparation and characterization of CK2 inhibitor-loaded cyclodextrin nanoparticles for drug delivery. *Int. J. Pharm.* 441, 491–498. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2012.11.004>.
- Pollard, C.O., Weaver, C.E., 1973. Opaline spheres loosely-packed aggregates from silica nodule in diatomaceous Miocene fuller's earth. *J. Sediment. Res.* 43, 1072–1076. <https://doi.org/10.1306/74D728F6-2B21-11D7-8648000102C1865D>.
- Ramos, A.P., Cruz, M.A.E., Tovani, C.B., Ciancaglini, P., 2017. Biomedical applications of nanotechnology. *Biophys. Rev.* 9, 79–89. <https://doi.org/10.1007/s12551-016-0246-2>.
- Rao, C.N.R., Matte, H.S.S.R., Voggu, R., Govindaraj, A., 2012. Recent progress in the synthesis of inorganic nanoparticles. *Dalton Trans.* 41, 5089–5120. <https://doi.org/10.1039/c2dt12266a>.
- Ratemi, E., 2018. pH-Responsive polymers for drug delivery applications, in: Makhoulf, A.S.H., Abu-Thabit, N.Y. (Eds.), *Stimuli responsive polymeric nanocarriers for drug delivery applications*, Volume 1, Woodhead Publishing Series in Biomaterials.

- Woodhead Publishing, pp. 121–141. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-101997-9.00005-9>.
- Reinholdt, M.X., 2001. Synthèse en milieu fluoré et caractérisation de phyllosilicates de type montmorillonite. Etude structurale par spectroscopies d’Absorption des Rayons X et de Résonance Magnétique Nucléaire. (Thèse). Université de Haute Alsace - Mulhouse.
- Rhéologie 2020 [En ligne] Disponible sur ; <https://eduscol.education.fr/rnchimie/phys/rheo/cours/rheo.htm> [Consulté le 25 Fev. 2020].
- Rideau, E., Dimova, R., Schwille, P., Wurm, F.R., Landfester, K., 2018. Liposomes and polymersomes: A comparative review towards cell mimicking. *Chem. Soc. Rev.* 47, 8572–8610. <https://doi.org/10.1039/c8cs00162f>.
- Robinet, J.C., Pakzad, M., Plas, F., 1994. Un modèle rhéologique pour les argiles gonflantes. *Rev. Fr. Géotechnique* 57–67. <https://doi.org/10.1051/geotech/1994068057>.
- Shattar, S. F. A., Zakaria, N. A., Foo, K. Y., 2017. Utilization of montmorillonite as a refining solution for the treatment of ametryn, a second generation of pesticide. *J. Env. Chem. Eng.* 5, 3235-3242.
- Singh, M. N., Hemant, K. S. Y., Ram, M., Shivakumar, H. G., 2010. Microencapsulation: A promising technique for controlled drug delivery. *Res. Pharm. Sci.* 5, 65.
- Schärdinger F. *Wien. Klin. Wochsch.* 1904. 17, 207.
- Song, Y., Chen, K.-F., Wang, J.-J., Liu, Y., Qi, T., Li, G.L., 2020. Synthesis of polyurethane/poly(urea-formaldehyde) double-shelled microcapsules for self-healing anticorrosion coatings. *Chin. J. Polym. Sci.* 38, 45–52. <https://doi.org/10.1007/s10118-019-2317-x>.
- Sriwongsitanont, S., Ueno, M., 2010. Effect of freeze-thawing process on the size and lamellarity of peg-lipid liposomes. *Open Colloid Sci. J.* 4.1-6.
- Tarigan, J.B., Kaban, J., Zulmi, R., 2018. Microencapsulation of vitamin from palm fatty acid distillate with galactomannan and gum acacia using spray drying method. *IOP Conf. Ser. Mater. Sci. Eng.* 309, 012095. <https://doi.org/10.1088/1757-899X/309/1/012095>.
- Technical Information B-RI 21, 2014. Laponite, Performance Additives, BYK Additives & Instruments. available on internet at: viewed on Jun. 26, 2018. https://www.byk.com/fileadmin/byk/additives/product_groups/rheology/former_rockwood_additives/technical_brochures/byk_b-ri21_Laponite_EN.pdf.

- Tomás, H., Alves, C.S., Rodrigues, J., 2018. Laponite®: A key nanoplatform for biomedical applications? *Nanomedicine Nanotechnol. Biol. Med.* 14, 2407–2420. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2017.04.016>.
- Torchilin, V.P., Lukyanov, A.N., Gao, Z., Papahadjopoulos-Sternberg, B., 2003. Immunomicelles: Targeted pharmaceutical carriers for poorly soluble drugs. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 100, 6039–6044. <https://doi.org/10.1073/pnas.0931428100>.
- Uddin, F., 2018. Montmorillonite: An introduction to properties and utilization. *Curr. Top. Util. Clay Ind. Med. Appl.* <https://doi.org/10.5772/intechopen.77987>.
- Uddin, M.K., 2017. A review on the adsorption of heavy metals by clay minerals, with special focus on the past decade. *Chem. Eng. J.* 308, 438–462. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2016.09.029>.
- Ulbrich, K., Holá, K., Šubr, V., Bakandritsos, A., Tuček, J., Zbořil, R., 2016. Targeted drug delivery with polymers and magnetic nanoparticles: Covalent and noncovalent approaches, release control, and clinical studies. *Chem. Rev.* 116, 5338–5431. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00589>.
- Vemuri, S., Rhodes, C.T., 1995. Preparation and characterization of liposomes as therapeutic delivery systems: a review. *Pharm. Acta Helv.* 70, 95–111. [https://doi.org/10.1016/0031-6865\(95\)00010-7](https://doi.org/10.1016/0031-6865(95)00010-7).
- Villiers, M.A., 1891. Sur la fermentation de la fécule par l'action du ferment butyrique. *C. R. Acad. Sci.* 112, 69–71.
- Wang, Y., Shim, M.S., Levinson, N.S., Sung, H.-W., Xia, Y., 2014. Stimuli-responsive materials for controlled release of theranostic agents. *Adv. Funct. Mater.* 24, 4206–4220. <https://doi.org/10.1002/adfm.201400279>.
- Wheatley, M.A., Lewandowski, J., 2010. Nano-sized ultrasound contrast agent: salting-out method. *Mol. Imaging* 9, 7290.2010.00007. <https://doi.org/10.2310/7290.2010.00007>.
- Wu, Q., Li, Z., Hong, H., Yin, K., Tie, L., 2010. Adsorption and intercalation of ciprofloxacin on montmorillonite. *Appl. Clay Sci.* 50, 204–211. <https://doi.org/10.1016/j.clay.2010.08.001>.
- Yang, Y.-Y., Chung, T.-S., Ping Ng, N., 2001. Morphology, drug distribution, and in vitro release profiles of biodegradable polymeric microspheres containing protein fabricated by double-emulsion solvent extraction/evaporation method. *Biomaterials* 22, 231–241. [https://doi.org/10.1016/S0142-9612\(00\)00178-2](https://doi.org/10.1016/S0142-9612(00)00178-2).
- Yano, H., Hirayama, F., Kamada, M., Arima, H., Uekama, K., 2002. Colon-specific delivery of prednisolone-appended α -cyclodextrin conjugate: alleviation of systemic side effect

- after oral administration. *J. Controlled Release* 79, 103–112. [https://doi.org/10.1016/S0168-3659\(01\)00532-6](https://doi.org/10.1016/S0168-3659(01)00532-6).
- Yokoyama, M., Okano, T., Sakurai, Y., Fukushima, S., Okamoto, K., Kataoka, K., 1999. Selective delivery of adiramycin to a solid tumor using a polymeric micelle carrier system. *J. Drug Target.* 7, 171–186. <https://doi.org/10.3109/10611869909085500>.
- Yanagisawa, T., Shimizu, T., Kuroda, K., Kato, C., 1990. The preparation of alkyltriethylammonium–kaneinite complexes and their conversion to microporous materials. *Bul. Chem.Soc.Jap.* 63, 988-992. <https://doi.org/10.1246/bcsj.63.988>.
- Zha, J., Roggendorf, H., 1991. Sol-gel science, the physics and chemistry of sol-gel processing, Ed. by C. J. Brinker and G. W. Scherer, Academic Press, Boston 1990, xiv, 908 pp., bound-ISBN 0-12-134970-5. *Adv. Mater.* 3, 522–522. <https://doi.org/10.1002/adma.19910031025>.
- Zhang, D., Zhou, C.-H., Lin, C.-X., Tong, D.-S., Yu, W.-H., 2010. Synthesis of clay minerals. *Appl. Clay Sci.* 50, 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.clay.2010.06.019>.
- Zhang, X., Hu, L., Sun, D., 2006. Nanoindentation and nanoscratch profiles of hybrid films based on (γ -methacrylpropyl)trimethoxysilane and tetraethoxysilane. *Acta Mater.* 54, 5469–5475. <https://doi.org/10.1016/j.actamat.2006.06.057>.
- Zheng, K., Boccaccini, A.R., 2017. Sol-gel processing of bioactive glass nanoparticles: A review. *Adv. Colloid Interface Sci.*, 249, 363–373. <https://doi.org/10.1016/j.cis.2017.03.008>.
- Zhou, C.-H. (Clayton), 2010. Emerging trends and challenges in synthetic clay-based materials and layered double hydroxides. *Appl. Clay Sci.* 1-2, 1-4. <https://doi.org/10.1016/j.clay.2009.12.018>.

Annexes du Chapitre 1

Annexe 1 : Fiche technique de MMT (<https://www.argileduvelay.com/fr/offre/cosmetique>)



FICHE TECHNIQUE INGREDIENT COSMETIQUE

CosWHITE™

Conformément au règlement CE n°1223/2009

Mise à jour le 24/04/2018 - version 11

INFORMATIONS SUR L'INGREDIENT

Nom commercial : Argile blanche-rosée
Références produits correspondantes : CosWHITE™
Composition : 100% Produit minéral naturel
Origine de l'ingrédient : Union Européenne

Description du procédé de fabrication :

L'argile blanche-rosée subit un traitement mécanique, sans aucun procédé chimique. Elle est concassée et séchée dans un four à 350 °C pendant 20 minutes. Les grains de poudre sont ensuite triés par un procédé innovant de sélection par aspiration.

Matière première vérifiée « COSMOS et ECOCERT » voir <http://www.cosmos-standard-rm.org/>

CARACTERISTIQUES DE L'INGREDIENT

Minéralogie : Minerai d'une grande pureté, avec une répartition argileuse comme suit :

INCI* : Montmorillonite
N° CAS : 1318-93-0

* La composition INCI ci-dessus, inclue une part de minéraux non-argileux.

Impuretés : Elles sont contrôlées sous forme de monitoring par un laboratoire fournissant des résultats COFRAC.
■ Les traces de métaux lourds sont naturellement présentes dans les argiles. Elles sont tolérées par la réglementation UE car techniquement inévitables.
Minéralisation selon EN15510.
Méthode interne spectrométrie ICP (9820 Shimadzu)
■ Les teneurs en dioxines et PCB contrôlées sont proches de zéro.

SPECIFICATIONS DE L'INGREDIENT

Analyses physico-chimiques			
Humidité (humidimètre METTLER TOLEDO)	< 10 %	Aspect	Poudre blanche-rosée
pH (méthode NF EN ISO 787-9 T31-235)	7.5 - 9	Odeur	Aucune
Taille des grains (granulomètre Mastersizer 2000 Malvern)	90% < 50 µm et 100% < 100 µm		
Analyses microbiologiques			
Ingrédient disponible en catégorie 1 ou 2 (selon l'avis du comité scientifique des produits cosmétiques de l'UE du 23/09/1998)			
	Spécifications Catégorie 2		Spécifications Catégorie 1
Bactéries aérobies mésophiles DGAT (NF EN ISO 21149)	< 1000 UFC/g		< 100 UFC/g
Levures et moisissures DMLT (NF EN ISO 16212)	< 100 UFC/g		< 10 UFC/g
Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus et Candida albicans (NF EN ISO 21148, 18416, 21150, 22718, 22717)	ABSENCE		ABSENCE

Toute offre de prix est par défaut en catégorie 2. La catégorie 1* est disponible à la demande (sans ionisation) et sera clairement identifiée sur le devis. * traitement thermique 100% naturel.

INFORMATIONS REGLEMENTAIRES

Produit conforme au règlement CE N° 1223/2009 du 30 novembre 2009

Produit non concerné par REACH.

Substances C.M.R. : Aucune Substances Allergènes : Aucune
Nanomatériaux : Aucun E.S.B., O.G.M., C.O.V. : Non applicable sur les minéraux
Ingrédients non testés sur les animaux.

INFORMATIONS TOXICOLOGIQUES ET ENVIRONNEMENTALES

Pour ce paragraphe, merci de vous référer à la fiche de sécurité du produit **FdS002**.

PEREMPTION, EMBALLAGE, STOCKAGE

Microbiologie : garantie en catégorie 2 : 18 mois, en catégorie 1 : 3 mois après départ. A l'issue, ce paramètre doit être recontrôlé.

Stocker dans un endroit sec, bien ventilé et à l'abri de toute contamination microbiologique.

Ce produit est commercialisé en sacs.

FABRICANT : ARGILE DU VELAY - Z.A. de Nohac, 43350 Saint-Paulien, France

SAS au capital de 1 000 000 € - N°TVA : FR25 380171975- SIRET 380 171 975 00028 - APE 2399Z - RC LE PUY EN VELAY- France

Annexe 2 : Fiche technique de la LAPONITE® (Technical Information B-RI 21, 2014. Laponite, Performance Additives, BYK Additives & Instruments)

Technical Information B-RI 21

Manufacture, Structure and Chemistry

Single LAPONITE Crystal

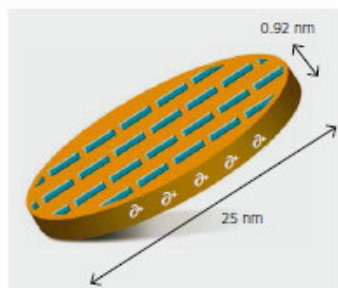


figure 10

LAPONITE is an entirely synthetic product. The synthesis process shown in figure 11 involves combining salts of sodium magnesium and lithium with sodium silicate at carefully controlled rates and temperatures. This produces an amorphous precipitate which is then partially crystallised by a high temperature treatment. The resulting product is filtered, washed, dried and milled to a fine white powder.

LAPONITE has a layer structure which, in dispersion in water, is in the form of disc-shaped crystals. It can be envisaged as a two-dimensional "inorganic polymer" where the empirical formula forms a unit cell in the crystal as shown in figure 12. This shows six octahedral magnesium ions sandwiched between two layers of four tetrahedral silicon atoms. These groups are balanced by twenty oxygen atoms and four hydroxyl groups. The height of the unit cell represents the thickness of the LAPONITE crystal. The unit cell is repeated many times in two directions, resulting in the disc-shaped appearance of the crystal shown in figure 10. It has been estimated that a typical LAPONITE crystal contains up to 2000 of these unit cells.

Macromolecules of this particle size are known as colloids. Natural clay mineral thickeners such as bentonite and hectorite have a similar disc shaped crystal structure but are more than one order of magnitude larger in size. The primary particle size of LAPONITE is compared with those of natural hectorite and bentonite in figure 13.

The idealised structure shown in figure 12 would have a neutral charge with six divalent magnesium ions in the octahedral layer, giving a positive charge of twelve. In practice, however, some magnesium ions are substituted by lithium ions (monovalent) and some positions are empty to give a composition which typically has the empirical formula:



This has a negative charge of 0.7 per unit cell, which becomes neutralised during manufacture as sodium ions are adsorbed onto the surfaces of the crystals. The crystals become arranged into stacks which are held together electrostatically by sharing of sodium ions in the interlayer region between

adjacent crystals. The processes that occur during dispersion of LAPONITE into water are shown schematically in figure 5. At 25° C in tap water and with rapid agitation, this process is substantially complete after 10 minutes. High shear mixing, elevated temperature or chemical dispersants are not required.

A dilute dispersion of LAPONITE in deionised water may remain a low viscosity dispersion of non-interacting crystals for long periods of time.

The crystal surface has a negative charge of 50-55 mmol.100g⁻¹. The edges of the crystal have small localised positive charges generated by absorption of ions where the crystal structure terminates. This positive charge is typically 4-5 mmol.100g⁻¹.

Production Flow Diagram

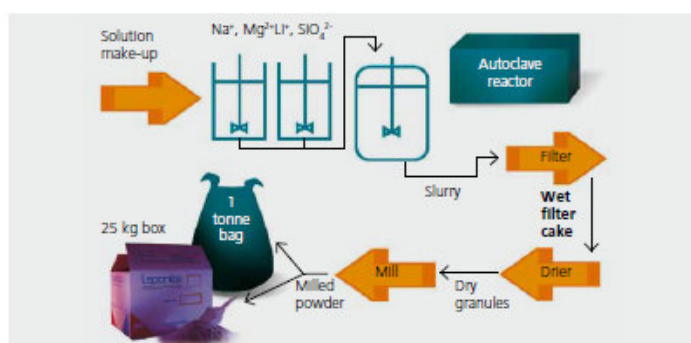


figure 11

Idealised Structural Formula

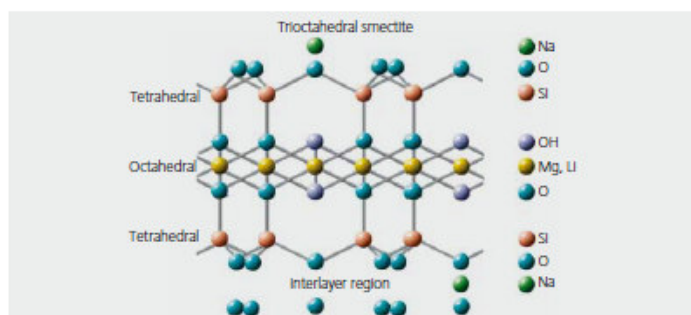


figure 12

Gel Formation

Comparison of Primary Particles

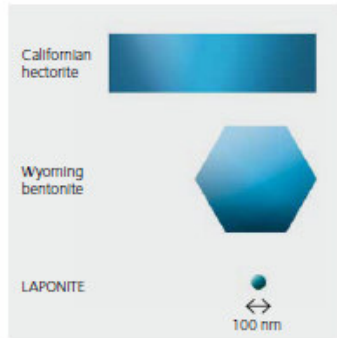


figure 13

Electrostatic attractions draw the sodium ions which go into solution towards the crystal surface and osmotic pressure from the bulk of water pulls them away. An equilibrium becomes established where the sodium ions are held in a diffuse region on both sides of the dispersed LAPONITE crystal as shown in figure 14. These are known as electrical double layers.

When two particles approach, their mutual positive charges repel each other and the dispersion exhibits low viscosity and Newtonian type rheology.

The addition of polar compounds in solution (eg simple salts, surfactants, coalescing solvents, soluble impurities and additives in pigments, fillers or binders etc.) to the dispersion of LAPONITE will reduce the osmotic pressure holding the sodium ions away from the particle surface. This causes the electrical double layer to contract and allows the weaker positive charge on the edge of the crystals to interact with the negative surfaces of adjacent crystals.

The process may continue to give a "house of cards" structure which, in a simple system of LAPONITE, water and salt, is seen as a highly thixotropic gel (see figure 15). This gel consists of a single flocculated particle held together by weak electrostatic forces. A number of features of the rheology support this type of mechanism for gel formation.

Dispersed Primary Particle

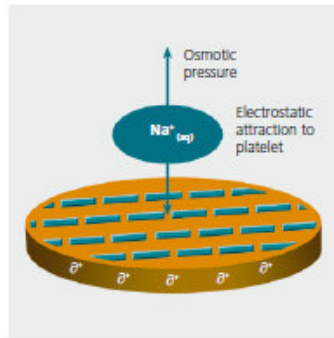


figure 14

- Solid particles are held within the 3D gel structure and are not stabilised by viscosity alone – this gives excellent suspension properties for materials of all densities.
- As the bonds are ionic, viscosity is not affected by temperature.
- The gel structure is readily broken down on application of shear stress. LAPONITE shows a greater degree of

Gel Formation-House of Cards

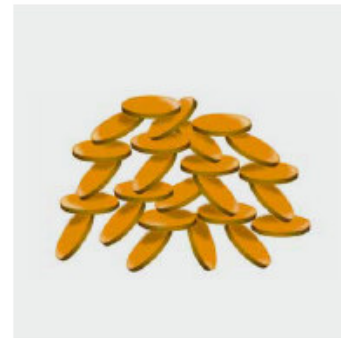


figure 15

shear thinning than other commonly used thickeners.

- When held under high shear, LAPONITE dispersions show very little resistance to flow and have low viscosity.
- The gel structure takes time to reform when shear stress is removed as the particles must re-orientate themselves back into the house of cards structure.

Addition of LAPONITE to Water (schematic)

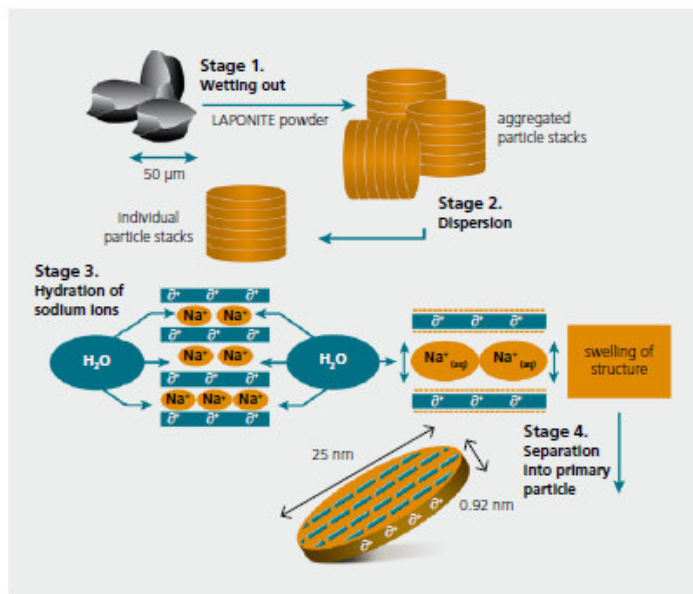


figure 16

Stabilisation of surfactant-free emulsions

Emulsions are defined as fine dispersions of very small droplets of one liquid in another in which it is not soluble or miscible.¹ Continued research and innovation in the cosmetic industry to satisfy the customer's expectations has increased in recent decades regarding emulsions. New forms such as nanoemulsions or microemulsions are no longer concepts only found in laboratories of fundamental research but through the development of concrete products delivered right into the market.

Nanoemulsions are usually used as impregnating emulsions for moisturised tissues, while microemulsions are emerging for the preparation of oily cleansing agents. Although confusing information is reported when comparing the difference in particles' size between nanoemulsions and microemulsions, the major difference relies on the thermodynamic stability: nanoemulsions are thermodynamically unstable, whereas microemulsions are thermodynamically stable.² Although these innovations are very attractive, cosmetic markets still rely on conventional emulsions for personal care fundamentals for the formulation of cosmetic products such as body lotions, skin creams, and sunscreens.

One of the most important properties for

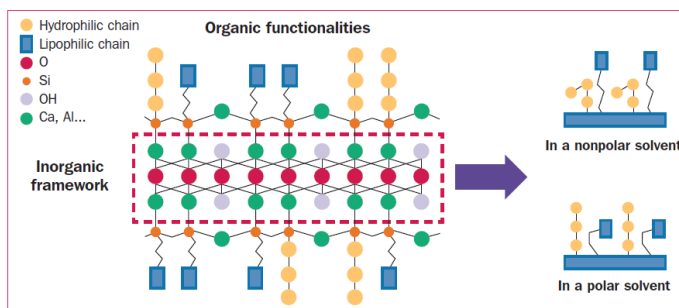


Figure 1: Organic-Inorganic hybrids with customisable wetting properties.

industrial formulations is the emulsion's stability.³ Therefore, Pickering emulsions,^{4,5} stabilised by solid particles, have gained interest due to their surfactant-free character and their numerous practical applications.⁶ A large variety of natural and synthetic particles have been reported as film-formers and Pickering emulsion stabilisers. The most commonly used inorganic natural particles are smectites⁷ and high purity natural clays such as sodium/calcium bentonites.⁸ Layered double hydroxides (LDH) were also used to stabilise paraffin oil-in-water (O/W) emulsions.⁹

Herein, we report on the design of new amphiphilic organosilicates EBISilc with the adjusted ratio of hydrophilic and lipophilic organosilanes. Compared with the conventional synthesis of organosilicate first described by Fukushima and Tani¹⁰ as a one-pot sol-gel inspired reaction under mild conditions, our team developed a process introducing a double-functionalisation. We obtained organic-inorganic hybrids with a tailored hydrophilic/hydrophobic ratio and which include both aluminium and calcium within the inorganic interlayer space (Fig. 1).^{11,12}

Starting materials

Organoalkoxysilanes were used as starting materials for the synthesis of organosilicates (Fig. 2). According to the nature of the side chain we were interested in the use of tetraethoxysilane (TEOS) as a structural silane and combine alkoxyxilanes with:

- Hydrophilic side chains: N-(3-triethoxysilylpropyl)-gluconamide, N-(triethoxysilylpropyl)-O-polyethylene-oxide urethane, 3-aminopropyltriethoxysilane (aminopropyl triethoxysilane) and Poly(ethylene glycol)-trimethoxysilane (methoxy PEG-10 propyltrimethoxysilane)
- Lipophilic side chains (ranging from one carbon chain (C1) to C16): methyl-triethoxysilane, iso-butyl-triethoxysilane, n-octyltriethoxysilane (triethoxycaprylsilane) and Hexadecyl-triethoxysilane (cetyl triethoxysilane).

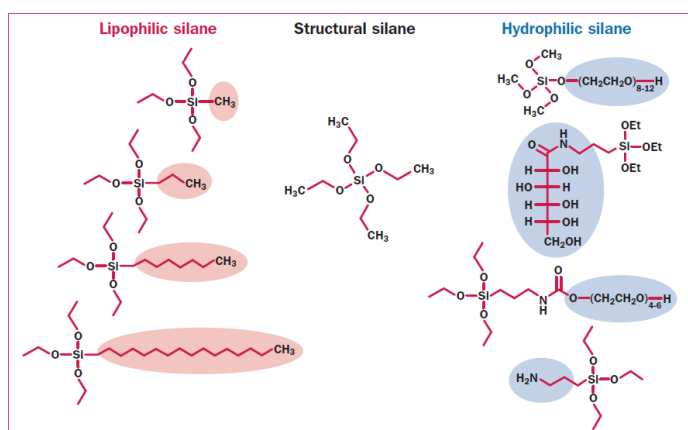


Figure 2: Lipophilic, structural and hydrophilic silanes.

The choice of precursors has been made to meet industrial requirements. Silanes are REACH registered and present a low toxicity.

Synthesis process

Following the patented invention, a mixture of pre-selected hydrophilic and lipophilic organoalkoxysilanes was added in an ethanolic solution containing both anhydrous calcium chloride and aluminium chloride hexahydrate. After homogenisation, a concentrated sodium hydroxide solution was added dropwise to the mixture. The white gelled solid was finally washed twice with deionised water and a concentrated suspension of particles (15 wt%) was obtained (Fig. 3).

Organosilicate particle size

A laser diffraction granulometer (Malvern Mastersizer 2000) was used for the measurement of organosilicate particles' size in suspension. On a regulatory aspect, we checked the absence of nanoparticles by granulometric analysis and observed unimodal sub-micron distribution centred on 650 nm in most syntheses (Fig. 4).

Infra-red spectroscopy characterisation

The efficiency of the process was confirmed by Fourier-Transform infrared spectroscopy (FT-IR) (Shimadzu). Spectra were recorded in a dry atmosphere at room temperature within a range of 6000-400 cm^{-1} (Fig. 2). The analysis of the spectra confirmed the evidence of organic moieties' integrity and absorption bands related to organosilanes' side chains functionalities (Si-C, n-alkyl, PEG, aminopropyl etc.) (Fig. 5).

Characterisation of the crystalline structure by X-ray diffraction and scanning electron microscopy (SEM)

Spectral information on the synthesised material structure can be obtained by XRD analysis. The XRD pattern at high angles of the synthesised organosilicate particles was consistent with a lamellar structure model, as depicted in Figure 6.

The lamellar characteristics and the interlayer spacing of the hybrid synthesised via Run 2 were calculated through X-ray diffraction (XRD) data. Three main peaks were observed for 2θ values at 4.02° ; 20.27° and 29.40° . According to the general diffraction patterns for this type of hybrid, the first two wide peaks correspond to (001), (020) reflections, respectively whereas the fine peak at 29.40° is likely due to a byproduct of the synthesis. The basal d_{001} reflection at $2\theta=4.02$, which gives $d_{001}=21.97 \text{ \AA}$ by applying Bragg's Law ($\lambda/2 \sin \theta$) with $\lambda=1.5418 \text{ \AA}$,

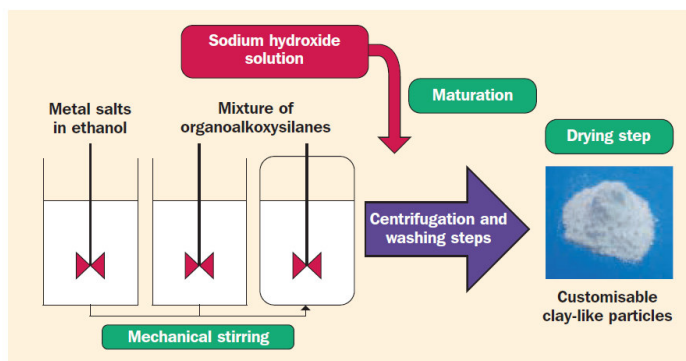


Figure 3: Synthesis process.

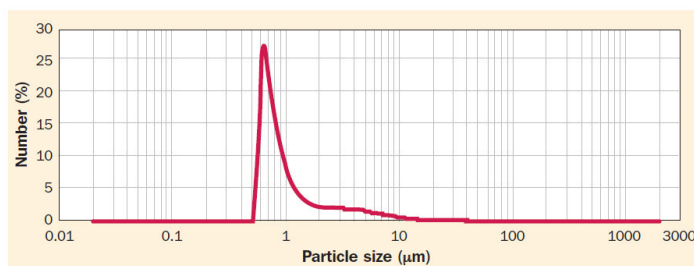


Figure 4: Laser granulometry analysis.

which is lower than the basal spacing of octyl-aluminosilicate¹³ ($d_{001}=24.94 \text{ \AA}$) and octyl-functionalised calcium organosilicates¹⁴ ($d_{001}=26.6 \text{ \AA}$). This contradictory observation is not totally elucidated and further investigation is necessary to better understand the side chains' arrangement in the interlayer. The second main reflection peak observed at $2\theta=20.27^\circ$ ($d=4.38 \text{ \AA}$) is likely due to the regular spacing between long alkyl chains, as proposed elsewhere.¹⁵

The third sharp peak at $2\theta=29.40^\circ$ can be attributed to the calcium carbonate (CaCO_3) impurity which is likely due to the carbonation process inside the reaction mixture, as described in other studies.¹⁶

Emulsification process

Surfactant-free emulsions, also known as Pickering emulsions, were prepared by following general guidelines.⁶ The emulsification process is a two-step process:

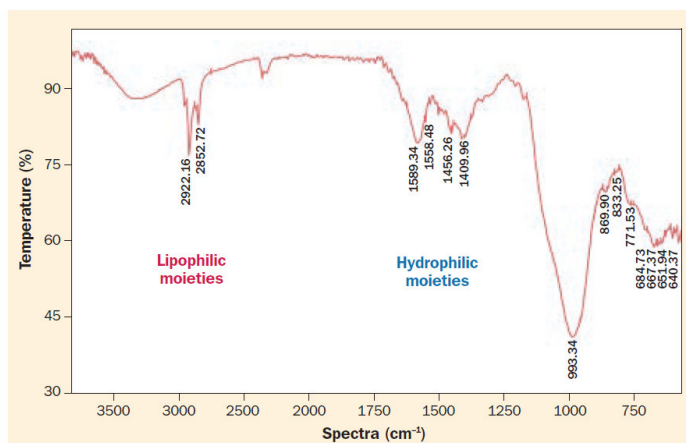


Figure 5: Characterisation by FT-IR spectroscopy.

Neutralisation step

The organosilicate particles are provided as a concentrated aqueous suspension (pH ~12) at 15 wt% of particles. The neutralisation of this suspension was realised drop by drop with a citric acid solution (40%) until pH 7.

Emulsification process

First, 10 wt.% of the organosilicate particles suspension (equivalent to 1.5% of dry particles) were dispersed in 30 wt.% of the selected oil, the solution was then homogenised for 5 min using an IKA Ultra-Turrax T25 homogeniser with a 10 mm dispersing tool operating at 8000 rpm. After homogenisation, 60 wt.% of Milli-Q water was added dropwise at room temperature under Ultra-Turrax stirring at 8000 rpm for 5 min.

Finally, the emulsion contains 1.5% of organosilicate particles, 30% of oil and 68.5% of water.

Emulsion characterisation

The conductivity of the emulsions was measured immediately after the preparation with a portable digital conductimeter (Hanna Model HI 99301) in

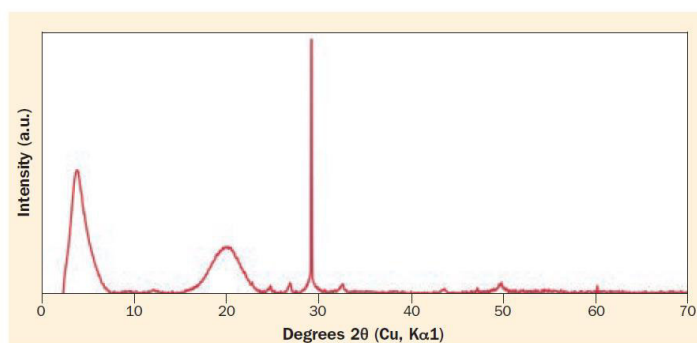


Figure 6: X-ray diffraction pattern of organosilicate particles: The basal d_{001} reflection at $2\theta=4.02$ gives an interlayer space $d_{001}=21.97 \text{ \AA}$ ($d=\lambda/(2 \sin \theta B)$ with $\lambda=1.5418 \text{ \AA}$)

order to define the type of emulsion, either an oil-in-water (O/W) or a water-in-oil (W/O) emulsion. A high conductivity indicated an O/W emulsion whereas a low conductivity ($<10 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$) indicated a W/O emulsion. These results were then classically confirmed by a dilution test (drop test) based on the solubility of the external phase of the emulsion (e.g. O/W emulsion can be easily diluted with water). The stability of the emulsions was evaluated by

visual observation of the stability of the preparation and by centrifugation 24 hours after preparation (Table 1).

These emulsions were also characterised by optical microscopy (Fig. 8).

Furthermore, the prepared emulsions presented a long-term stability for different ranges of oils, either mineral or vegetal, with specific sensory properties due to the 'solid' interface.

Sensory analysis

The sensory profile depicted in Figure 9 compares an organosilicate based W/O emulsion with an emulsion stabilised with a new-generation surfactant.

It was observed that the organosilicate-based emulsion kept the aspect of classical emulsions, but significantly increased the slippery sensation. A better spreading was observed and the Pickering emulsion left the hands with low greasing feeling or

Table 1 : Stability of emulsions stabilised with hydrophobic organosilicate particles.			
Phase	Ingredient	Proportion wt %	Stability after centrifugation (3000 rpm; 5 min.)
A	Sunflower oil (or)	30.0	Stable W/O emulsions
	Macadamia oil (or)		
	Sweet almond oil		
	EBISilc	1.5	
B	Milli-Q water	QSP 30g	

drstraetmans
intelligence behind beauty

dermofeel® enlight

New natural effective lightening blend based on phytic acid and white mulberry extract.

In-vivo study available.



stickiness. It also provided a better freshness and long-lasting effect than new generation surfactant-based emulsions. This innovative sensory profile is expected to provide new benefits to consumers.

Conclusion

We prepared stable Pickering emulsions of both types (water-in-oil and oil-in-water) with the use at maximum 1.5 wt% of these new multifunctional particles. The obtained results confirmed that the emulsion type is strongly influenced by the solid particles' wettability which is controlled by the hydrophilic/hydrophobic precursor's ratio. Also, it was shown that the prepared emulsions present a long-term stability for different ranges of oils, either mineral or vegetal, with specific sensory properties due to the 'solid' interface.

On the practical aspect, the controversial precursors, such as aluminium salts and PEG derivatives, are currently replaced to further meet cosmetics consumers' expectations.

Moreover, other innovative applications will also emerge. As an example, the antimicrobial activity of aminopropyl-silicates has recently been investigated. **pe**

References

- 1 Akartuna I, Studart AR, Tervoort E, Gonzenbach UT, Gauckler LJ. Stabilization of oil-in-water emulsions by colloidal particles modified with short amphiphiles. *Langmuir* 2008; 24 (14): 7161-8
- 2 Anton N, Vandamme TF. Nano-emulsions and micro-emulsions: clarifications of the critical

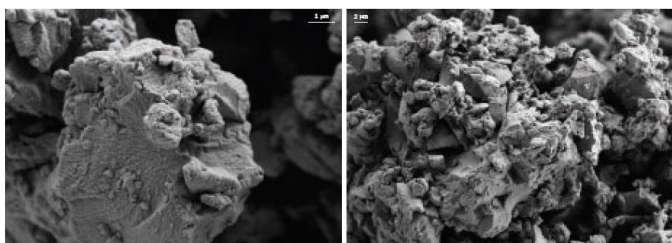


Figure 7: Scanning electron microscopy of organosilicate particles.

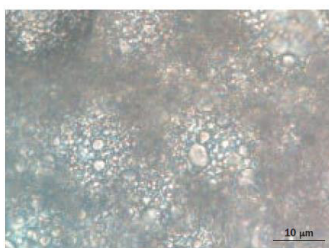


Figure 8: Optical microscopy of water/almond oil emulsion (x1000).

- differences. *Pharm Res* 2011; 28 (5): 978-85
- 3 Hunter TN, Pugh RJ, Franks GV, Jameson GJ. The role of particles in stabilising foams and emulsions. *Adv Colloid Interface Sci* 2008; 137 (2): 57-81.
 - 4 Pickering SU. CXCVI. – Emulsions. *Journal of the Chemical Society, Transactions* 1907; 91: 2001-21.
 - 5 Ramsden W. Separation of solids in the surface-layers of solutions and 'suspensions'. *Proc R Soc Lond* 1903; 72: 156-64.
 - 6 Chevalier Y, Bolzinger MA. Emulsions stabilized with solid nanoparticles: Pickering emulsions. *Colloids Surf A Physicochem Eng Asp* 2013; 439: 23-34
 - 7 Lagaly G, Reese M, Abend S. Smectites as colloidal stabilizers of emulsions: I. Preparation and properties of emulsions with smectites and nonionic surfactants. *Appl Clay Sci* 1999; 14: 83-103.
 - 8 Abend S, Lagaly G. Bentonite and double hydroxides as emulsifying agents. *Clay Miner* 2001; 36: 557-70.
 - 9 Yang F, Liu S, Xu J, Lan Q, Wei F, Sun D. Pickering emulsions stabilized solely by layered double hydroxides particles: The effect of salt on emulsion formation and stability. *J Colloid Interface Sci* 2006; 302 (1): 159-69.
 - 10 Fukushima Y, Tani M. An organic/inorganic hybrid layered polymer: methacrylate-magnesium(nickel) phyllosilicate, *Journal of the Chemical Society Chemical Communications* 1995; 241-242.
 - 11 Lhéritier AM, Holtzinger G, Issa S, Rahali Y, Bensouda Y. *Method for preparing clays having novel physical-chemical properties*. European patent application EP2567940, 2013.
 - 12 Lorentz R, Rahali Y, Issa S et al. One-pot synthesis of submicron organosilicate particles for the formulation of Pickering emulsions. *Powder Technol* 2014.
 - 13 Ukrainczyk L, Bellman RA, Anderson AB. Template synthesis and characterization of layered Al- and Mg-silsesquioxanes. *J Phys Chem B* 1997; 101: 531-9.
 - 14 Minet J, Abramson S, Bresson B et al. New Layered calcium organosilicate hybrids with covalently linked organic functionalities. *Chem Mater* 2004; 16: 3955-62.
 - 15 Parikh AN, Schivley MA, Koo E et al. n-alkylsiloxanes: From single monolayers to layered crystals. The formation of crystalline polymers from the hydrolysis of n-Octadecyltrichlorosilane. *J Am Chem Soc* 1997; 119: 3135-43.
 - 16 Taglieri G, Mondelli C, Daniele V, Pusceddu E, Trapananti A. Synthesis and X-ray diffraction analyses of calcium hydroxide nanoparticles in aqueous suspension. *Advances in Materials Physics and Chemistry* 2013; 3: 108-12.
 - 17 Burkett SL, Press A, Mann S. Synthesis, characterization, and reactivity of layered inorganic-organic nanocomposites based on 2:1 trioctahedral phyllosilicates, *Chem Mater* 1997; 9: 1071-3.

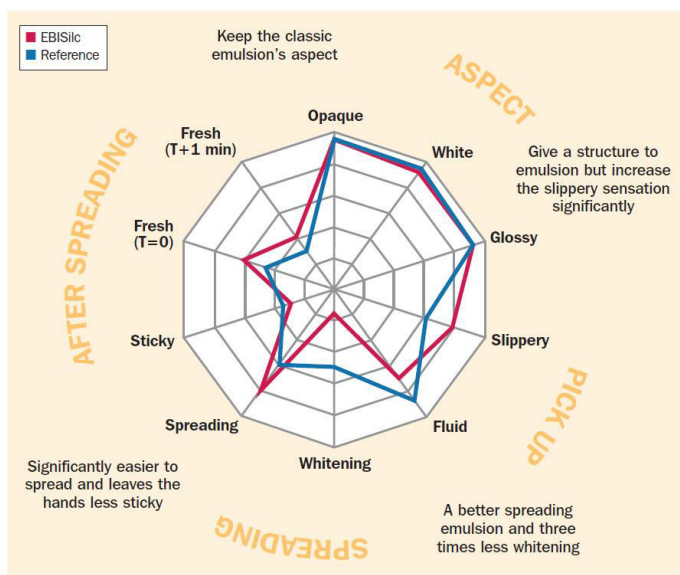


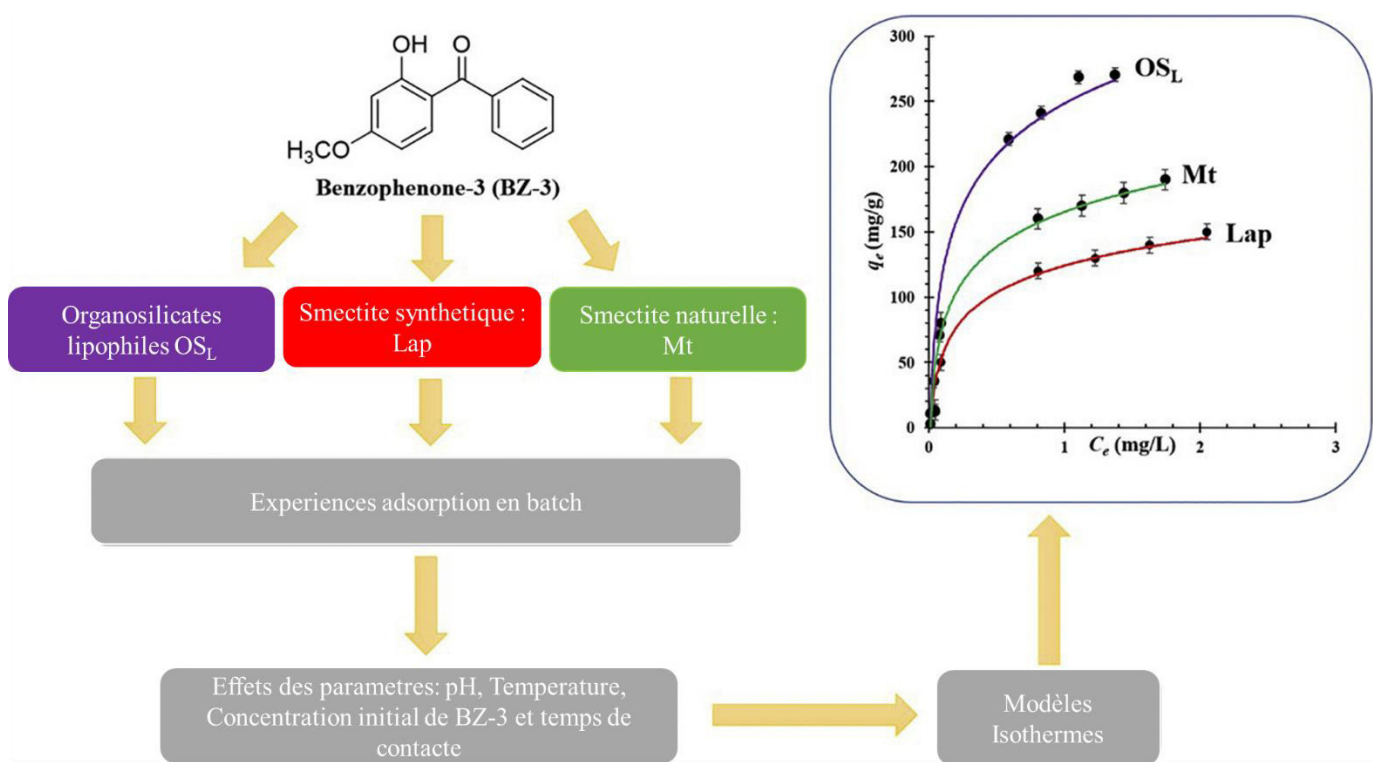
Figure 9: Sensory profiles comparison.

Chapitre 2. Preuve de concept : Étude comparative de l'adsorption de la benzophénone-3 sur un organosilicate lipophile (OS_L), de la LAPONITE[®] et la montmorillonite (MMT)

Description des paramètres du Chapitre 2

Paramètre	Description, Unités
C_t	Concentration de l'adsorbat en solution aqueuse au temps t , mg L^{-1} .
C_0	Concentration initiale de l'adsorbat dans le réacteur en batch, mg L^{-1} .
k_L	Constante de Langmuir à l'équilibre, L mg^{-1} .
K_F	Constante de Freundlich, L mg^{-1} .
M	Masse de l'adsorbant, g.
q_e	Quantité adsorbée à l'équilibre, mg g^{-1} .
$q_{\max}$	Capacité maximale de sorption de Langmuir maximum, mg g^{-1} .
q_t	Quantité adsorbée de BZ-3 au temps t , mg g^{-1} .
R^2	Coefficient de détermination.
T	Temps, min.
V	Volume de la solution, L.

2.1. Résumé graphique :



2.2. Introduction

2.2.1. L'adsorption

L'adsorption est un processus de transfert de masse au cours duquel un composé (dit adsorbat) se fixe sur la surface solide de l'adsorbant. Le terme d'adsorption a été suggéré pour la première fois par Bois-Reymond mais mis en place par Kayser (West, 1945) et se définit comme un phénomène décrivant une concentration croissante d'un composé spécifique à la surface de l'adsorbant. Deux types d'adsorption sont décrits :

- L'adsorption physique (physisorption) : Repose sur la propriété qu'ont les surfaces solides de fixer des molécules adsorbées sans altération chimique et avec une faible chaleur d'adsorption (40 KJ. mol^{-1}).
- L'adsorption chimique (chimisorption) : Met en jeu une véritable réaction chimique superficielle conduisant à la rupture et à la création de liaisons chimiques et libération d'une énergie comprise entre 40 et 200 KJ. mol^{-1} .

Dans ce document nous utilisons le terme adsorption pour décrire le phénomène de formation du complexe « adsorbant-adsorbat ».

2.2.2. Effet des paramètres physico-chimiques sur l'équilibre d'adsorption

Dans le but d'étudier l'équilibre d'adsorption solide-liquide, un système à trois composants, à savoir l'adsorbant, l'adsorbat et le solvant, est considéré. La Figure 2.1 présente un modèle d'adsorption schématique pour les trois composantes et leurs interactions. En général, dans ce système ternaire, l'affinité entre l'adsorbant et l'adsorbat est la principale force d'interaction qui contrôle l'adsorption (Crini *et al.*, 2018).

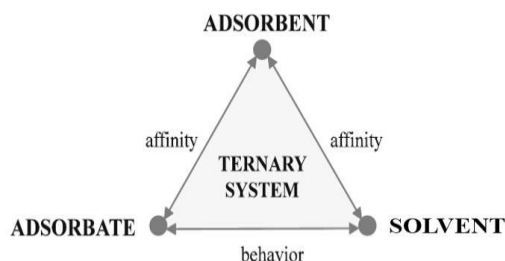


Figure 2.1. Schéma illustrant les relations entre les trois composantes d'un système d'adsorption (Crini et al., 2018).

Pour l'adsorbat, les propriétés qui peuvent avoir un effet sur l'adsorption sont liées à la dimension moléculaire, la concentration, le coefficient de partage octanol/eau (*LogP*) et la polarité. Pour l'adsorbant, elles sont liées à la nature de l'adsorbat, les dimensions des pores, la surface spécifique, l'influence de la température, l'influence du pH. Ces fonctionnalités sont déterminantes pour l'adsorption.

2.2.3. Interactions adsorbat-adsorbant

Les forces d'interaction entre deux corps sont de trois types : les forces purement électrostatiques (interactions entre charges, interactions ioniques, ou de type dipôle), les forces d'origine entropique et enfin les forces décrites par la mécanique quantique (liaisons covalentes, interactions de Van der Waals, acide-base, transfert de charge) (Abdel-Ghani *et al.*, 2017). De plus, il existe plusieurs types d'interactions possibles qui peuvent être mises en jeu lors d'un processus d'adsorption (Crini, 2005). La figure 2.2 représente quelques mécanismes qui peuvent être impliqués dans l'adsorption d'une molécule organique sur un adsorbant solide.

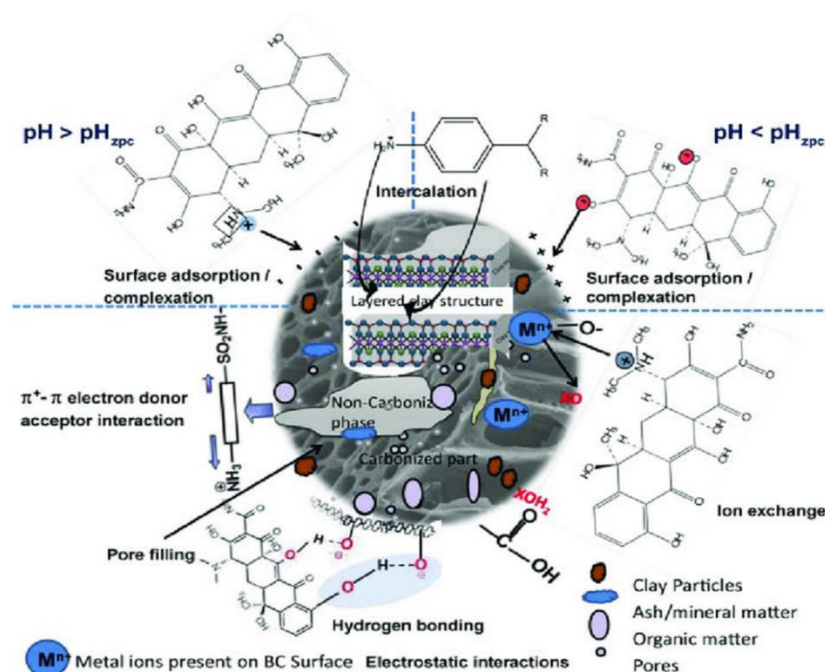
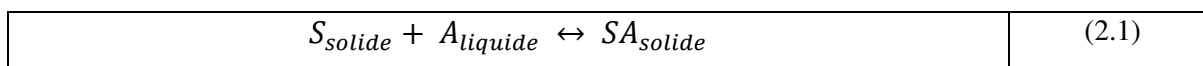


Figure 2.2. Les types d'interactions possibles sur un adsorbant solide (Rajapaksha et al., 2019).

2.2.4. Etude thermodynamique

L'adsorption d'un composé chimique (organique ou minéral) à la surface d'un solide (sol, charbon actif, zéolithe, oxyde métallique, résidus divers) est un équilibre entre une réaction d'adsorption et la réaction inverse de désorption, qui peut être schématisé par l'équation 2.1 :



Avec

S : site libre,

A : adsorbat,

SA : complexe site libre-adsorbat.

Par suite, l'adsorption peut être caractérisée par une constante d'équilibre standard (K_0) et par des constantes de vitesse d'adsorption (k_{ads} ou k_1) et de désorption ($k_{dés}$ ou k_{-1}). Comme toute réaction chimique, la variation d'enthalpie libre en cours de réaction (ΔG) est la différence entre l'enthalpie libre des produits ($G_{complexe}$) diminuée de la somme des enthalpies libres des réactifs ($G_{site\ libre} + G_{soluté}$), aux coefficients stœchiométriques près.

Elle peut être exprimée par la relation suivante :

$\Delta G = \Delta G^0 + RT \ln (K)$	(2.2)
--------------------------------------	-------

Avec

ΔG^0 : variation d'enthalpie libre standard,

R : 8,314 J.mol.K⁻¹,

T : température absolue (K) et

ΔG^0 peut être alors exprimé par l'équation 2.3 :

$\Delta G^0 = - RT \ln K^0$	(2.3)
-----------------------------	-------

2.2.5. Isothermes d'adsorption

Un isotherme d'adsorption est une courbe reliant la quantité d'adsorbat adsorbée par un matériau en fonction de la pression d'équilibre (ou la concentration) de l'adsorbat à température constante (Foo et Hameed, 2010). Plusieurs modèles ont été développés afin d'étudier le phénomène d'adsorption. Les différents types d'isothermes établis sont basés sur l'adaptation (*fitting*) à différentes hypothèses et cas de processus d'adsorption (Awad *et al.*, 2019). Différents modèles ont été proposés pour décrire un isotherme d'adsorption expérimental. Ces modèles diffèrent entre eux par les hypothèses faites sur la nature des sites, ou encore sur la prise en compte de paramètres tels que les interactions des molécules d'adsorbables entre elles. L'isotherme de Langmuir (Langmuir, 1918) est l'un des modèles les plus couramment utilisés pour représenter le comportement à l'équilibre dans le processus d'adsorption.

2.2.5.1. La classification des isothermes d'adsorption en phase liquide

Il existe plusieurs façons de distinguer les isothermes d'équilibre d'adsorption. L'IUPAC a répertorié cinq types d'isothermes dans le cas de l'adsorption de molécules en phase gazeuse tandis que Giles et Smith (Giles *et al.*, 1974) en ont répertorié 4 dans le cas de l'adsorption de molécules en phase liquide : les 4 groupes comprennent les isothermes de type S (Sigmoïde), L (Langmuir), H pour (High capacity) et C (Constante de partition) sont présentées à la Figure 2.3 :

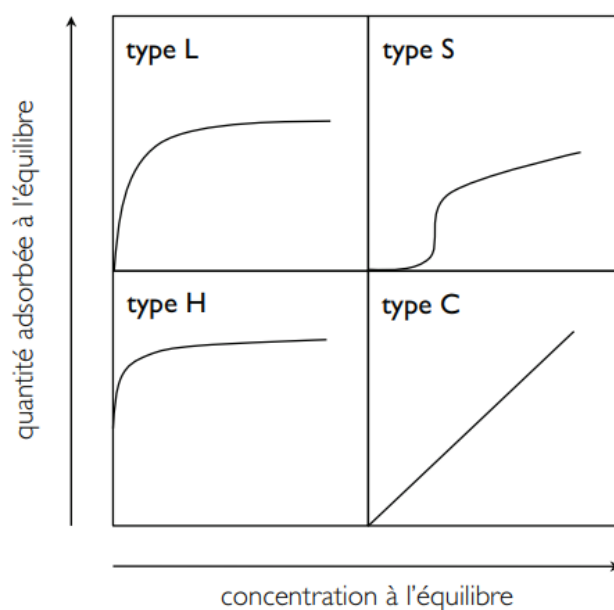


Figure 2.3. Classification des allures des isothermes d'équilibre d'adsorption selon leur allure (Giles et al., 1974).

L'isotherme L (Langmuir) : le rapport entre la concentration du composé restant en solution et adsorbé sur le solide diminue lorsque la concentration du soluté augmente, ce qui donne une courbe concave (Figure 2.3). Elle suggère une saturation progressive du solide.

L'isotherme S (Sigmoïde) : la courbe est une ligne d'origine zéro. Elle signifie que le rapport entre la concentration du composé restant en solution et celle du composé adsorbé sur le solide est le même quelle que soit la concentration.

L'isotherme H pour (High capacity) : ce n'est qu'un cas particulier de l'isotherme " L ", où la pente initiale est très élevée. Ce cas a été distingué des autres parce que le composé présente parfois une telle affinité pour le solide que la pente initiale ne peut être distinguée de l'infini, même si elle n'a pas de sens d'un point de vue thermodynamique.

L'isotherme C (Constant partition) : il est caractérisé par une constante de partition de substrat entre le solvant et l'adsorbant, jusqu'à saturation, ce qui est comparable à un échange de solutés entre deux liquides immiscibles. Ainsi, pour observer ce type d'isotherme, un adsorbant poreux qui a une texture flexible et des régions avec différentes cristallinités et un soluté qui a une affinité pour le substrat poreux sont nécessaires.

2.2.5.2. Modèle de Langmuir

Ce modèle, a été initialement proposé pour décrire les processus de chimisorption de molécules gazeuses sur des surfaces solides. Le concept général de Langmuir repose sur l'uniformité des sites d'adsorption de surface, avec la formation de monocouches d'adsorption. Ce modèle prend également en compte les interactions indépendantes des sites voisins et les possibilités d'équilibre dynamique d'adsorption et de désorption. Ainsi, il faut considérer que :

- L'adsorption tend vers la formation d'une monocouche en surface de l'adsorbant,
- Les sites d'adsorption sont énergétiquement équivalents,
- Une seule molécule est adsorbée par site,
- Il n'y a aucune interaction entre les molécules adsorbées.

Ce modèle est décrit par l'équation suivante (Xu *et al.*, 2010a) :

$q_e = \frac{K_L q_{max} C_e}{1 + K_L C_e}$	(2.4)
---	-------

Avec :

C_e : Concentration de la solution à l'équilibre (g L^{-1}),

q_{max} : Capacité maximale d'adsorption monocouche (mg g^{-1}),

K_L : Constante de Langmuir ($\text{dm}^3 \text{g}^{-3}$).

2.2.5.3. Modèle de Freundlich

Ce modèle prend en compte en plus du précédent l'existence de différences énergétiques entre les sites d'adsorption : il définit ainsi des familles de sites d'adsorption, caractérisées par une énergie d'adsorption donnée (dépendante du taux de recouvrement). Les sites d'adsorption ne sont pas équivalents et la surface est donc considérée comme hétérogène du point de vue de l'adsorption. Le modèle de Freundlich correspond souvent à des processus d'adsorption considérés comme plus faibles que ceux suivant un isotherme de Langmuir. Il est décrit par la formule suivante :

$q_e = K_F C_e^{\frac{1}{n}}$	(2.5)
-------------------------------	-------

Avec :

K_F ($\text{mg}^{(1-1/n)} \text{L}^{-1/n} \text{g}^{-1}$) : constante de modèle de Freundlich,

n : exposant de model de Freundlich,

C_e (g L^{-1}) : concentration de la solution à l'équilibre.

2.2.5.4. Modèle de Temkin

Le modèle de Temkin propose une distribution en énergie des sites d'adsorption (différences de chaleur d'adsorption selon les sites). La chaleur d'adsorption, dépendante de la température, diminuerait ici de façon linéaire au sein de la couche de molécules adsorbées. Le modèle de Temkin définit ainsi une relation linéaire entre le taux de recouvrement et le logarithme de la concentration (Dastkhoo *et al.*, 2017) :

$q_e = B_1 \ln K_T + B_1 \ln(C_e)$	(2.6)
------------------------------------	-------

Avec :

K_T : constante du modèle de Temkin liée à la chaleur d'adsorption (J mol^{-1}),

B_1 : constante d'affinité à l'équilibre correspondant à l'énergie de liaison maximale (L mg^{-1}).

2.2.5.5. Modèle d'Elovich

Ce modèle suppose que le nombre des sites d'adsorption augmentent de façon exponentielle avec l'adsorption, ce qui implique une adsorption multicouche. Il est exprimé par la relation :

$\frac{q_e}{q_m} = K_E C_e e^{-\frac{q_e}{q_m}}$	(2.7)
--	-------

Avec :

q_m (mg g^{-1}) est la quantité maximale adsorbée par unité de masse de l'adsorbant, K_E (L mg^{-1})

est la constante d'adsorption d'Elovich liée à l'affinité des sites de surface avec l'adsorbat.

Si l'adsorption obéit à l'équation d'Elovich, la capacité d'adsorption maximale d'Elovich et la constante d'Elovich peuvent être calculées à partir des pentes et des points d'interception de la courbe $\ln(q_e/C_e) = f(q_e)$ (Hamdaoui and Naffrechoux, 2007).

2.2.5.6. Modèle de Dubinin–Radushkevich

Le modèle isotherme de Dubinin-Radushkevich (Ayawei *et al.*, 2017) est un modèle d'adsorption empirique qui est généralement appliqué pour exprimer le mécanisme d'adsorption sur des surfaces hétérogènes

Le modèle est une équation semi-empirique dans laquelle l'adsorption suit un mécanisme de remplissage des pores (Vijayaraghavan *et al.*, 2006). Il suppose un caractère multicouche impliquant les forces de Van Der Waal, applicable aux processus physiques d'adsorption, et constitue une équation fondamentale qui décrit qualitativement l'adsorption de gaz et de vapeurs sur des sorbants microporeux.

L'isotherme de Dubinin-Radushkevich est exprimé comme suit (Ayawei *et al.*, 2015) :

$\ln q_e = \ln q_m - \beta E^2$	(2.8)
---------------------------------	-------

$\epsilon = RT \ln(1 + \frac{1}{C_e})$	(2.9)
--	-------

$E = \frac{1}{\sqrt{2B}}$	(2.10)
---------------------------	--------

Avec :

ϵ : potentiel de Polanyi,

β : constante de Dubinin-Radushkevich,

R : constante des gaz (8,31 J mol⁻¹ K⁻¹),

T : température absolue,

E : énergie moyenne d'adsorption.

2.2.5.7. Modèle de Sips (Langmuir-Freundlich)

L'isotherme de Sips (Sips, 1948), est une combinaison des modèles Langmuir-Freundlich, prenant en compte les hétérogénéités de surface de l'adsorbant et l'existence possible d'interactions entre molécules adsorbées mais tendant vers une stabilisation de type monocouche. Pour des concentrations faibles, l'isotherme suit une variation en fonction « puissance » de $q_{\max}$, rappelant ainsi le modèle de Freundlich (bien qu'ici, l'exposant puisse avoir une valeur supérieure ou inférieure à 1), tandis que pour des concentrations élevées, l'adsorption tend vers la formation d'une monocouche en surface, rappelant alors le modèle de Langmuir. Il est décrit par la formule suivante (Sips, 1948) :

$q_e = \frac{K_{LF}(q_{\max}C_e)^m}{1 + (K_{LF}C_e)^m}$	(2.11)
---	--------

Avec (à une température T) :

K_{LF} ($m.g^{-1}$) et m , deux constantes empiriques, m renseignant ici sur le type d'interactions qui peut exister entre l'adsorbat et l'adsorbant mais aussi sur les interactions latérales pouvant avoir lieu entre molécules adsorbées :

- Si $m > 1$: la coopération entre les molécules adjacentes est souvent considérée comme « positive » (c'est-à-dire favorable),
- Si $m < 1$: la coopération est plutôt considérée comme négative,
- Si $m = 1$: on retrouve l'équation usuelle de Langmuir (eq. 2.4).

2.2.5.8. Modèle de Brunauer-Emmett-Teller (BET)

L'isotherme Brunauer-Emmett-Teller (BET) est une équation théorique, le plus souvent appliquée dans les systèmes d'équilibre gaz-solide. Elle a été développée pour dériver des systèmes d'adsorption multicouches. Elle est décrite par la formule suivante :

$q_e = \frac{q_s C_{BET} C_e}{(C_s - C_e) \left[1 + (C_{BET} - 1) \left(\frac{C_e}{C_s} \right) \right]}$	(2.12)
---	--------

Avec :

C_{BET} , C_s , q_s et q_e sont respectivement l'isotherme d'adsorption BET ($L\ mg^{-1}$), la concentration de saturation de la monocouche d'adsorbat ($mg\ L^{-1}$), la capacité théorique de saturation de l'isotherme ($mg\ g^{-1}$) et la capacité d'adsorption à l'équilibre ($mg\ g^{-1}$). Ce modèle est utilisé pour l'évaluation de surface spécifique de contact des matériaux solides en utilisant l'azote comme adsorbant.

2.2.4.8. Modèle de Redlich-Peterson (R-D)

L'isotherme de Redlich-Peterson(R-D) (Redlich and Peterson, 1959) est un isotherme hybride comprenant les isothermes de Langmuir et de Freundlich, qui incorporent trois paramètres dans une équation empirique. Il est décrit par la formule suivante (Ayawei *et al.*, 2017) :

$q_e = \frac{AC_e}{1 + BC_e^\beta}$	(2.13)
-------------------------------------	--------

Avec :

$A\ (L\ g^{-1})$ et $B\ (L\ mg^{-1})^\beta$: deux constantes isothermes de Redlich-Peterson,

β : exposant compris entre 0 et 1.

Lorsque la valeur de β est égale à 1, l'équation 2.13 ci-dessus est réduite à l'isotherme de Langmuir, tandis qu'elle est réduite à un isotherme de Freundlich, dans le cas où la valeur du paramètre BC_e^β est beaucoup plus grande que 1, le rapport A/B indique la capacité d'adsorption (Belhachemi and Addoun, 2011).

2.2.6. L'expérimentation d'adsorption en batch (mode discontinu) ou sur lit immobilisé (continu ou fixed bed)

Afin de récolter les données nécessaires pour le développement des modèles présentées si dessus, les tests d'adsorption peuvent être mis en œuvre de manière discontinue dans des réacteurs discontinus (en batch) ou en continu dans des réacteurs ou des colonnes à lit immobilisé (fixed bed) (Figure 2.4).

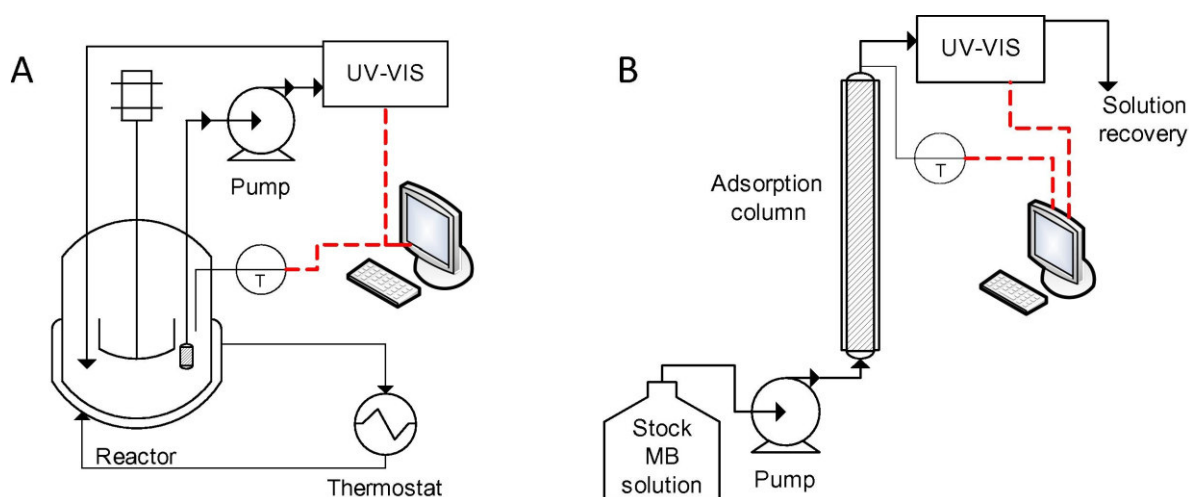


Figure 2.4. Différences entre un système d'adsorption : (A) en batch et (B) en continu (Russo *et al.*, 2016)

Des réacteurs à lit fixe ou des systèmes dynamiques à écoulement continu sont couramment utilisés dans le monde industriel alors que les méthodes batch sont privilégiées à l'échelle du laboratoire car, outre leur simplicité et leur facilité d'utilisation, elles se limitent au traitement de petits volumes de solution. Les systèmes à lit fixe ont un avantage important car l'adsorption dépend de la concentration du soluté dans la solution à traiter (Crini *et al.*, 2018). Ce bref état de l'art a permis de mettre en évidence le phénomène d'adsorption et l'importance de l'étude des isothermes pour comprendre ce phénomène complexe.

2.3. Contexte et objectifs de l'étude

L'objectif principal de ce travail est de valider la possibilité de développer des formulations topiques à partir des complexes OS-Molécule bioactives. La réalisation de cet objectif a nécessité d'abord de prouver que les organosilicates préparés par le projet EBISilc (Lheritier *et al.*, 2017) soient capables de fixer des molécules organiques et d'étudier le phénomène d'adsorption des molécules organiques sur les organosilicates ainsi que l'effet de paramètres expérimentaux sur ce phénomène d'adsorption. C'est ainsi qu'il s'est avéré primordial de réaliser une étude approfondie de l'état de l'art autour de l'adsorption par des argiles pour ensuite mettre en place une démarche expérimentale.

Les organosilicates lipophiles (OS_L) ont été choisis par rapport aux résultats de caractérisations réalisés sur ces particules (Lorentz, 2014). Les OS_L ont montré une capacité intéressante de formation et de stabilisation d'émulsions eau dans huile ce qui peut être très utile pour développer des formulations sans tensioactif qui sont généralement des molécules chimiques toxiques (Timmer *et al.*, 2019). La benzophénone-3 (BZ-3) est un filtre UV autorisée pour la formulation de crèmes solaires ("EUR-Lex - 32009R1223 - EN - EUR-Lex,"). Nous avons étudié cette molécule comme une molécule modèle simple dont la structure peut être proche de certaines molécules synthétisées au sein du laboratoire B2MC. En effet, La BZ-3, dont le nom chimique est de 2-hydroxy-4-méthoxybenzophénone (Figure 2.5), est utilisée dans divers produits de consommation pour sa capacité à absorber et à dissiper les rayons ultraviolets (Wang *et al.*, 2011). La BZ-3 protège la peau contre les rayons UV-A (320-400 nm) et renforce la protection UV-B (290-320 nm) des autres agents de protection solaire. En outre, en absorbant les rayons UV, la BZ-3 contribue également à empêcher la détérioration de l'intégrité d'autres ingrédients cosmétiques sous le soleil et aide à stabiliser les formulations complexes et les cosmétiques de couleur. Par conséquent, le BZ-3 est largement utilisé dans une variété de produits de soins personnels tels que les vernis à ongles, les lotions et crèmes solaires, les produits de soins pour les lèvres, les shampooings et les parfums. Malgré sa capacité de protection solaire, il a été démontré que le BZ-3 pénètre la peau et provoque une photosensibilité (Jiang *et al.*, 1998). On le soupçonne également de provoquer de l'eczéma de contact (Kim and Choi, 2014) et il est soupçonné d'être un facteur contribuant à la récente augmentation des cas de mélanome chez les utilisateurs d'écran solaire (Calafat *et al.*, 2008).

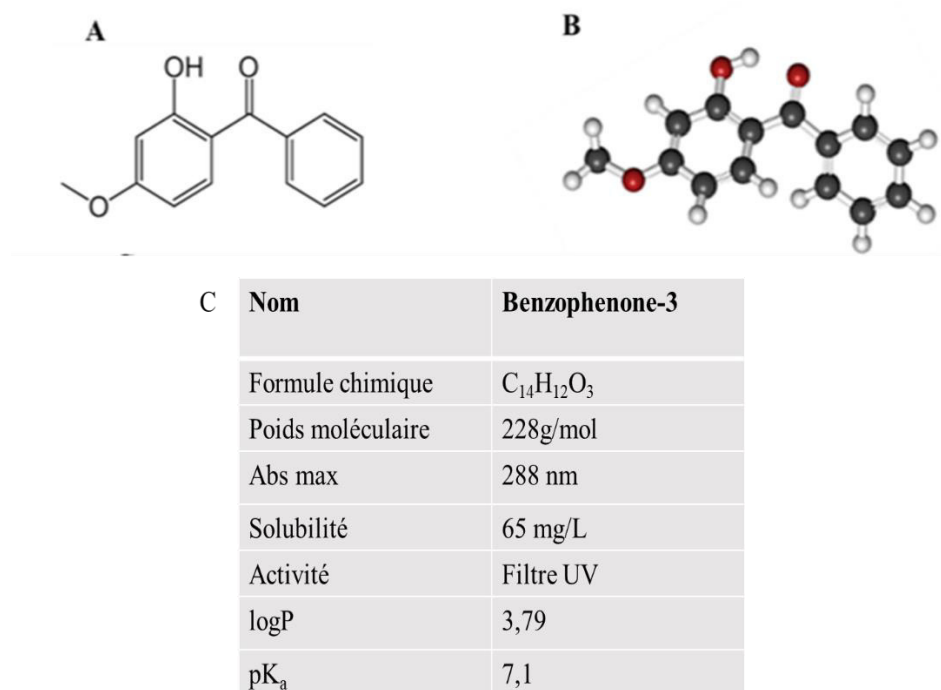


Figure 2.5. Structure de la BZ-3 (A) dans le plan (B) en 3D et (C) Paramètres physico-chimiques de la BZ-3.

Dans cette étude, nous avons utilisé les argiles comme adsorbants de comparaison avec les OS_L. En effet, les différentes caractéristiques physico-chimiques des minéraux argileux leur confèrent plusieurs propriétés dont la capacité d'adsorption de plusieurs molécules organiques, principalement pour des applications environnementales (Ngulube *et al.*, 2017) et pharmaceutiques (Moraes *et al.*, 2017).

Parmi les différents types de supports argileux, les argiles naturelles constituent 5% des systèmes argileux contrairement aux argiles synthétiques qui constituent 26% des systèmes de libération de médicament (Figure 2.6, Rodrigues *et al.*, 2013).

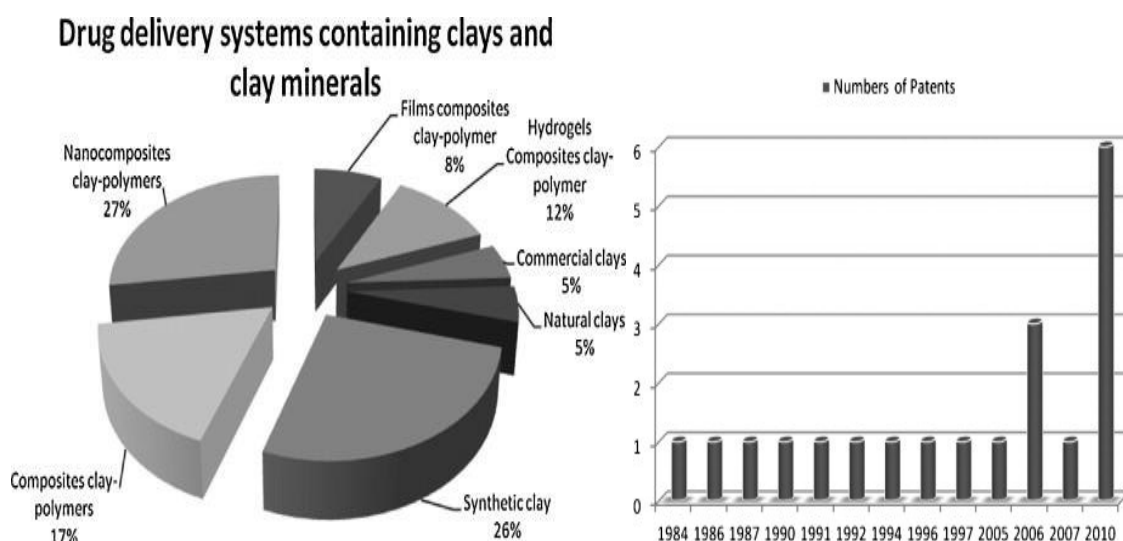


Figure 2.6. Evaluation des publications (articles et brevets) mentionnant les argiles en tant que support de la libération prolongée (Rodrigues et al., 2013).

Nous présentons ici l'étude de preuve de concept qui a consisté à étudier la capacité des OS_L à adsorber une molécule modèle. Ainsi BZ-3 a été utilisée comme modèle de molécule hydrophobe. Une étude comparative avec la montmorillonite (MMT) et la Laponite (Lap) a été également réalisée pour déterminer les conditions expérimentales optimales. Les effets des principaux paramètres expérimentaux ont été déterminés, tels que le solvant, le pH, la température, la concentration initiale de BZ-3 et le temps de contact. L'équilibre de l'isotherme d'adsorption a été décrit selon les modèles de Langmuir, Freundlich et Temkin. Ce travail a fait l'objet d'un article publié dans « *Applied Clay Sciences* ». Il est présenté tel qu'il a été publié*.

* Dans l'article, selon l'exigence du journal « *Applied Clay Sciences* », la montmorillonite est notée par Mt et la LAPONITE® par Lap.

2.4. Article : A comparative adsorption study of benzophenone-3 onto synthesized lipophilic organosilicate, Laponite and montmorillonite

Saddam Charaabi^{a,b}, Lucien Tchare^a, Christelle Marminon^b, Zouhair Bouaziz^b, Gérard Holtzinger^a, Anne-Marie Pensé-Lhéritier^a, Marc Le Borgne^b, and Samar Issa^{a*}

^aEcole de Biologie Industrielle, EBInnov[®], 49 Avenue des Genottes CS90009 95895 Cergy-Pontoise, France.

^bUniversité de Lyon, Université Lyon 1, Faculté de Pharmacie - ISPB, EA 4446 Bioactive Molecules and Medicinal Chemistry, SFR Santé Lyon-Est CNRS UMS3453 - INSERM US7, 69373 Lyon cedex 8, France.

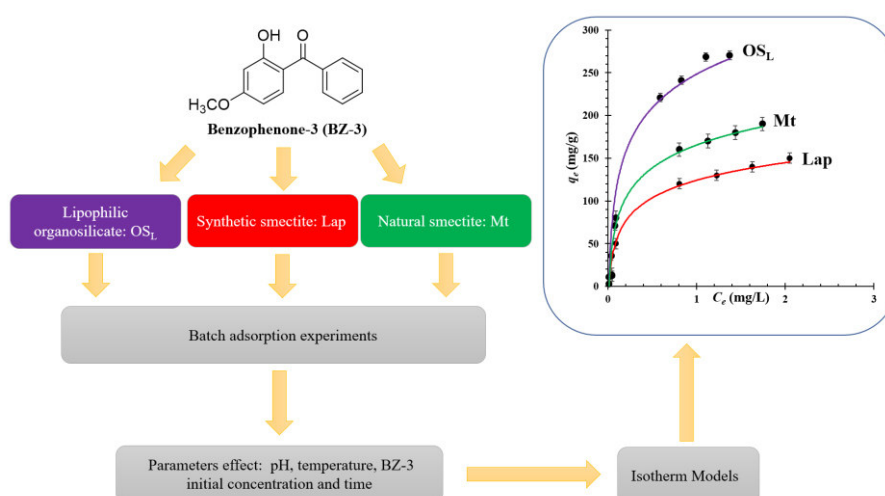
**Corresponding author:*

Samar Issa, Ecole de Biologie Industrielle, France, Tel: +33 (1) 85 76 67 04, Email: s.issa@hubebi.com

Keywords:

Batch adsorption; Isotherm; Lipophilic organosilicate; Montmorillonite; Laponite; Benzophenone-3

Graphical abstract



ABSTRACT :

In this study, the adsorption of a hydrophobic molecule, benzophenone-3 (BZ-3) was investigated onto three adsorbents: synthesized lipophilic organosilicate (OS_L), Laponite (Lap) and montmorillonite (Mt). A comparative study for all adsorbents with batch adsorption experiments was achieved to determine the optimal conditions. The effects of the main experimental parameters were determined such as solvent, pH, temperature, initial concentration of BZ-3 and contact time. The adsorption capacity was evaluated by means of HPLC analysis equipped with UV detection and the adsorbent - BZ-3 complexes were characterized by means of Dynamic Light Scattering (DLS) analysis and Attenuated Total Reflectance - Fourier Transform InfraRed (ATR - FTIR) spectroscopy. Finally, the adsorption isotherm equilibrium was described according to Langmuir, Freundlich and Temkin models. The results showed that optimal value of the adsorbed BZ-3 for all adsorbents was found at pH 10, at 38 °C, with BZ-3 concentration of 2.5 g/L during 24 h of contact time using ethanol as a solvent. The results obtained showed a promising capacity of the OS_L to adsorb BZ-3 (340 mg of BZ-3/g of adsorbent) compared to Lap (137 mg/g) and Mt (192.3 mg/g). Langmuir model fitted the best with OS_L and Mt adsorption while Freundlich model fitted the best with Lap adsorption.

1. Introduction

Clays and clay minerals have been described as efficient adsorbents for several bioorganic molecules, most importantly for environmental (Ngulube *et al.*, 2017) and pharmaceutical applications (Moraes *et al.*, 2017). Their attractive properties were correlated with their natural abundance, swelling capacity, presence of electrical charge on their surfaces and ion exchange capacity (Li *et al.*, 2017). Furthermore, their interesting colloidal properties explain their widespread use as emulsifying, gelling and thickening agents in pharmaceutical formulation

(López-Galindo *et al.*, 2007). Clays can adsorb bioorganic molecules by: hydrogen bonding, ion exchange, dispersion forces and by donation of π electrons (Ngulube *et al.*, 2017).

Natural clays extracted from quarries present severe contamination by microorganisms, heavy metals and also variations in their composition according to the geographic site of extraction (López-Galindo *et al.*, 2007).

Among the smectite group, montmorillonite (Mt) is a natural clay mineral composed of silica tetrahedral sheets layered between an alumina octahedral sheet (Murray, 2006). Mt has been widely used as an adsorbent for several metal contaminants such as antimony (Zhao *et al.*, 2010) and bioorganic molecules such as ciprofloxacin (Wu *et al.*, 2010).

Synthetic clays can overcome the limitations of natural clays with a guarantee of a reproducible composition, better adsorption qualities along with an improved specific surface as well as reduced toxicity. Such properties were interesting in the current study of Laponite (Lap) due to its adsorption properties. Xu *et al.* described Lap as a synthetic layered silicate with a disk-like structure with a thickness of 1 nm and a diameter of about 25 nm (Xu *et al.*, 2010b). More interestingly, this synthetic layered silicate has been used as adsorbent for several antifungal drugs such as itraconazole (Jung *et al.*, 2008) and antibiotics such as tetracycline (Ghadiri *et al.*, 2013).

Clays and clay minerals can be modified by different ways (Lv *et al.*, 2017) such as inserting organic side chains into their layered structure, leading to hybrids called organoclays. Wang *et al.* described the synthesis of modified Mt by cation exchange process using intercalated hexadecyltrimethylammonium (HDTMA). The authors described the adsorption of amido naphthol red G (AR1) and found that the adsorption capacity of such modified Mt was higher than that of raw Mt. The increased adsorption capacity could be related to a higher interlayer space between the tetrahedral sheets of Mt and hydrophobic interactions between HDTMA and AR1 (Wang *et al.*, 2004). Fukushima and Tani (Fukushima and Tani, 1995)

described a sol-gel process to obtain new organoclay-like materials with a phyllosilicate structure. Hence, such organoclays had accurate homogeneity, purity and controlled porosity when compared to natural clays (Dey *et al.*, 2010).

In the purpose of finding new adsorbents, many reports have shown the adsorption equilibrium of compounds such as drugs or heavy metals onto natural clays (Li *et al.*, 2017), synthetic clays (Badshah and Airoidi, 2013), and one pot sol-gel synthesized phyllosilicates (Oubagaranadin and Murthy, 2010).

In previous works, aluminium/calcium organosilicate (OS) was synthesized (Lhéritier *et al.*, 2017) (Lorentz *et al.*, 2014). As a reminder, the described sol-gel process used a fixed molar ratio of alkoxysilanes: tetraethoxysilane (34.0%), octyltriethoxysilane (49.5%) and [hydroxy(polyethyleneoxy)propyl]trimethoxysilane (16.5%) mixed with calcium chloride (CaCl₂) and aluminium chloride (AlCl₃) under basic catalysis. Such obtained organosilicate was lipophilic (OS_L) mainly due to the predominant octyl side chain and could stabilize concentrated water-in-silicone (W/Si) Pickering emulsions (Lorentz *et al.*, 2014). Attenuated Total Reflectance - Fourier Transform InfraRed (ATR - FTIR) spectroscopy analysis confirmed the presence of inorganic (Si-O-Si) and metal-organic frameworks of OS_L. Analyses of OS_L by Transmission Electron Microscopy (TEM) and Scanning Electron Microscopy (SEM) confirmed the presence of lamellar sheets and a semi-crystalline structure, respectively. X-Ray Diffraction (XRD) showed that the interlayer space was 21.97 Å. Dynamic Light Scattering (DLS) analysis showed a unimodal sub-micron distribution centered on 650 nm (Lorentz *et al.*, 2014).

The purpose of this study is to investigate, for the first time, the adsorption capacity of OS_L in comparison with the adsorption capacity of Mt and Lap. Therefore, the adsorption mechanism was investigated according to the commonly described isotherm models: Langmuir (Langmuir, 1918), Freundlich (Freundlich, 1906) and Temkin (Temkin and Levich, 1946).

As a proof of concept, the hydrophobic benzophenone-3 (BZ-3, with the octanol/water partition coefficient $\log P = 3.79$) was chosen as a reference compound (Kim and Choi, 2014).

2. Materials and Methods

2.1. Chemicals and reagents

The lipophilic organosilicate OS_L was synthesized according to the process described by Lorentz *et al.* (Lorentz *et al.*, 2014). The experimental elemental analysis of the OS_L (wt.%), is: Si (13.69%), Al (3.02%), Ca (3.46%), C (27.79%), H (5.78%), Na (3.00%) (Lorentz *et al.*, 2014). A synthetic hectorite-like clay mineral Laponite[®] XLG (Lap) with cation exchange capacity (CEC) of 100 meq/100 g (Kim *et al.*, 2018) was purchased from Rockwood Additives Ltd (United Kingdom). The mineralogical composition of Laponite (wt.%) is: silicium oxide (SiO₂) 59.5%; magnesium oxide (MgO) 27.5%; lithium oxide (Li₂O) 0.8%; sodium oxide (Na₂O) 2.8%. A natural white-pinkish montmorillonite CosWHITE[™] (Mt) was kindly provided by Argile du Velay[®]-ARVEL (France, CEC not described by the manufacturer). The mineralogical composition of montmorillonite (wt.%) is: SiO₂ 53.18%, aluminum oxide (Al₂O₃) 26.43%, iron oxide III (Fe₂O₃) 5.06%, potassium oxide (K₂O) 0.44%, MgO 5.57%, calcium oxide (CaO) 3.11%, Na₂O 5.21%, titanium oxide (TiO₂) 0.41%, phosphorus oxide (P₂O₅) 0.28%, manganese oxide (MnO) 0.10%. Sodium hydroxide (NaOH) and hydrochloric acid (HCl) were purchased from Carlo Erba (Italia). BZ-3 was purchased from Merck KGaA (Germany) under the commercial denomination Eusolex[®] 4360. HPLC Grade solvents such as ethanol (> 99.9%), methanol, water, acetic acid and acetonitrile were purchased from Fisher Chemicals (USA). Milli-Q water (Millipore Corp.) with a specific resistivity of 18.2 MΩ.cm at 25 °C was used in this study.

2.2. Adsorption experiments

2.2.1. Parameters controlled during batch adsorption experiments

For batch adsorption experiments, a preliminary study was conducted to find the most appropriate solvent for the couple adsorbent-BZ-3. Theoretical solubility tests were performed with HSPiP 3.1 software (Version 3.1) (Image Metrology, Lyngby, Denmark), involving BZ-3 and a panel of solvents (Fig. S1 in the Supplementary Information file). The BZ-3 adsorption capacity of OS_L, Lap and Mt was evaluated by typical batch adsorption experiments (Arellano-Cárdenas *et al.*, 2013) and using pure ethanol as a solvent. These batch experiments were conducted to determine the optimal pH, temperature, initial concentration and contact time on the adsorption of BZ-3.

2.2.2. Batch adsorption experiments

Several batch experiments were carried out in order to obtain information about the effect of pH, temperature, initial BZ-3 concentration and contact time. For each batch adsorption experiment, 25 mL of BZ-3 ethanolic solution was added to 50 mL conical tube containing 0.5 g (weighed per triplicate) of OS_L, Lap or Mt and protected from light. The dispersion was stirred with a constant speed of 150 rpm. At the end of each experiment, samples were withdrawn, and centrifuged (5000 rpm, 5 min) and an aliquot of the corresponding supernatants was analyzed for BZ-3 concentration. Blanks without adsorbent were run to rule out possible BZ-3 losses due to degradation, volatilization, or adsorption on tube walls. The pH effect on BZ-3 adsorption was studied at pH 5.5, 7 and 10. Each pH value was measured using a specific ethanolic solution electrode (EtOH-Trode, inner and bridge electrolyte KCl = 3 mol/L, Metrohm, Ionenstrasse, Switzerland). The initial pH of the solution was adjusted by addition of either aqueous solution of HCl (1 M) or NaOH (1 M). Temperature effect was studied at 5, 20 and 38 °C using controlled-temperature water-bath. The adsorption experiment was performed with different initial concentrations of BZ-3 at 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1, 1.5, 2 and 2.5 g/L.

Contact time effect was studied by analyzing the adsorbed amount of BZ-3 from solution at different time intervals (0 - 24 h). For all experiments in this study, 20 g/L was used as adsorbent dosage. Adsorption isotherms were determined by the analysis of the residual BZ-3 concentration from solution at increasing concentration. For this aim, solution of different BZ-3 concentrations (0.01 - 2.5 g/L) was evaluated. The samples were treated as described above.

The amount (%) of adsorbed BZ-3 was calculated using the following relationship (Arellano-Cárdenas *et al.*, 2013) as given via Eq. 1:

$$\% \text{ of adsorbed BZ-3} = \left(\frac{C_0 - C_t}{C_0} \right) \times 100 \quad (1)$$

where C_0 (mg/L) is the initial BZ-3 concentration and C_t (mg/L) is the concentration at time t . The amounts adsorbed (mg/g) were calculated from the following relationship (Arellano-Cárdenas *et al.*, 2013) via Eq. 2:

$$q_e = (C_0 - C_e) v / m \quad (2)$$

where q_e (mg/g) is the adsorbed amount of adsorbate at equilibrium, C_0 and C_e (mg/L) are the concentrations of BZ-3 at initial time and at equilibrium, respectively, v (L) is the volume of solution and m (g) is the mass of adsorbent.

2.3. Analysis of BZ-3 by HPLC

Samples were analyzed for BZ-3 residual concentration by High-Performance Liquid Chromatography (HPLC) using an alliance e2695 (Waters, Milford, MA, USA) equipped with a UV detector and a Supelco column nucleosil C18 (250 mm × 4.6 mm, 5 μm,) (Merck KGaA, St. Louis, MI, USA). The mobile phase, which was degassed and filtered before analysis, consisted of acetonitrile (A) and methanol (B) and water with 0.1% acetic acid (C). The eluent flow rate was 1.0 mL/min. The elution conditions applied included the following: 30% A, 30% B and 40% C. UV measurements were carried out at 288 nm. Data were collected and processed using Empower 2 software for HPLC system.

Calibration was performed by triplicate injection of standard solution between 0.1 and 10 mg/L ($R^2=0.999$) with these conditions, the retention time (RT) of BZ-3 was 8.3 min.

2.4. Assay precision and accuracy

Using common analytical method based on signal to noise (S/N) ratio (Kasichayanula *et al.*, 2005), the limit of detection (LOD) was calculated as three times greater than the baseline noise and the limit of quantification (LOQ) was calculated as ten times greater than the baseline noise. Under chromatographic conditions in this study, LOD and LOQ values were 0.002 g/L and 0.01 g/L, respectively (Fig. S2 in the Supplementary Information file).

2.5. Adsorbent - BZ-3 complexes characterization

All characterized BZ-3-adsorbent complexes were prepared at pH 10, 38 °C, with BZ-3 concentration of 2.5 g/L during 24 h of contact time.

2.5.1. Particles size

OS_L, Lap and Mt particles size were measured using a laser diffraction granulometer (Malvern Mastersizer 2000, Malvern, UK), equipped with a small volume Hydro 2000S sample dispersion unit. The measurements were performed using the following parameters: refractive index of the particles 1.55, refractive index of water 1.33 and particle absorption coefficient 0.1. The data obtained was averaged by the Mastersizer 2000[®] Software (Version 5.54). The mean diameter of particles in suspension was measured according to the median number diameter $d(0.5)$ defined as the diameter, where 50% of the distribution was above the indicated value. Control samples (without BZ-3) were prepared ahead from the analysis by putting each adsorbent in the medium (ethanol) for the same contacting time (24 h).

2.5.2. Specific surface measurements

The specific surface area of all adsorbents was measured through nitrogen adsorption using the Brunauer–Emmett–Teller (BET) method, carried out in a GeminiVII apparatus (Micromeritics Instrument Corp. Norcross, GA, USA). The samples were previously treated at 110 °C under stream of N₂ for 2 h.

2.5.3. Infra-Red spectroscopy measurements

Powder samples were directly used for the Infra-Red spectroscopy analysis using ATR - FTIR spectroscopy (IRAffinity-1 FT-IR Spectrophotometer, Shimadzu Corporation, Kyoto, Japan) with a single horizontal reflection ATR accessory (PIKE instruments, Madison WI, USA). All the spectra were recorded in a dry atmosphere at room temperature (20 ± 2 °C) within a range of 4500 - 600 cm⁻¹ by averaging 45 scans, with a wave number resolution of 4 cm⁻¹. The ATR effect as well as the atmospheric contributions from carbon dioxide and water vapor were corrected by the IRSolution[®] Software (currently Labsolution[®]).

2.5.4. Thermal analysis

The thermal analysis was performed with the Seiko Thermogravimetry (TG) and Differential Thermal Analyzer (DTA) Model 220 (Seiko Instruments Inc., Chiba, Japan). Samples were heated from 20 °C to 800 °C with heating rate of 10 °C/min, under high-purity nitrogen atmosphere with a gas flow rate of 80 mL/min.

2.6. Reproducibility and Statistical data analysis

All adsorption experiments were performed in triplicate assays for each condition and repeated at least twice.

The coefficient of determination (R^2) as well as isotherm constants were calculated using statistical functions of Microsoft Excel 2017 (version Office XP, Microsoft Corporation, USA). Statistical analysis was performed with software R (version 3.1.2). Data were analyzed using single-factor analysis of variance (ANOVA) and presented as mean values $\pm$ standard error of the mean (SEM) from at least six independent measurements. The comparison among groups was performed by the independent sample Student's t-test. The difference between variants was considered significant if p value < 0.05 . A Chi-square test (χ^2) was performed to analyze error for fitting data with isotherm models. The Chi-square test statistic is basically the sum of the squares of the differences between experimental data and data obtained by calculation from models, with each squared difference divided by the corresponding data obtained by calculation from models. The equivalent mathematical statement as given via Eq. 3:

$$\chi^2 = \sum (q_{e, \text{exp}} - q_{e, \text{calc}})^2 / q_{e, \text{calc}} \quad (3)$$

where $q_{e, \text{exp}}$ is the experimental data of the equilibrium capacity (mg/g), $q_{e, \text{calc}}$ is the equilibrium capacity obtained by calculating from the model (mg/g) (Mouni *et al.*, 2018). If the data from the model were found like the experimental data, χ^2 would be a small number and if data were different, χ^2 would be a large number.

3. Results and Discussion

3.1. pH effect

The pH effect on adsorption of BZ-3 was studied for OS_L, Lap and Mt in 2.5 g/L BZ-3 solution at 20 °C for 24 h at three pH values: 5.5, 7 and 10 (Fig. 1). This parameter is important to check the adsorption capacity of the three adsorbents regarding BZ-3.

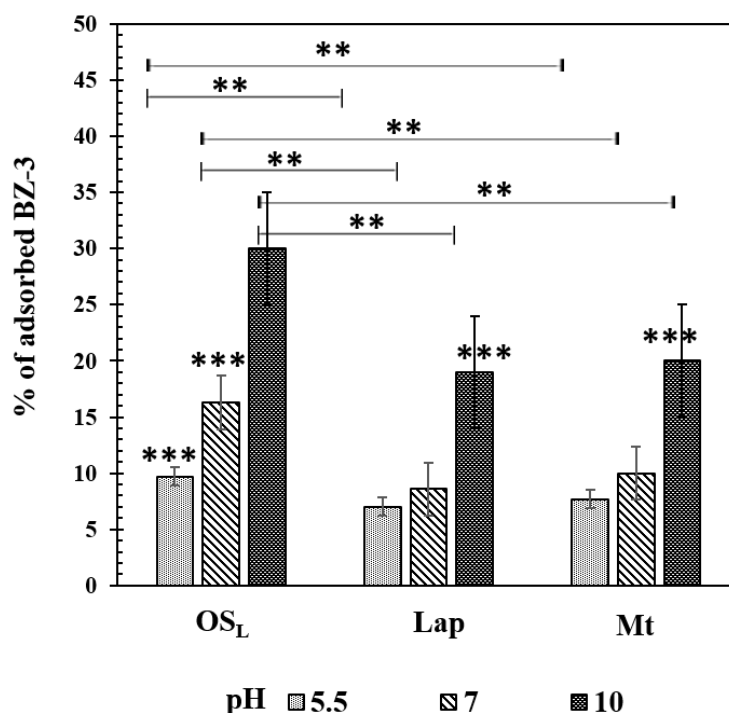


Fig. 1. Effect of the pH on BZ-3 adsorption onto OS_L, Lap and Mt (temperature 20 °C, BZ-3 concentration 2.5 g/L, contact time 24 h). ²

In the case of OS_L, the results showed a stronger hydrophobic attraction with BZ-3 and greater adsorption capacity. OS_L is a layered organosilicate functionalized with both hydrophobic octyl side chains and hydrophilic poly (ethylene oxide) chains (PEO) and hydrophobic CH₂-CH₂ groups. It was reported in the literature that PEO may interact with guest molecules by means of hydrogen bonding (Mathur and Moudgil, 1997). Moreover, the same authors explained that the adsorption could be related to the interaction between the ether oxygen of PEO (a Lewis base) and strong Brønsted acid sites on the surface. While, the interactions at the Si-O-Si, the Al-O-Si and hydroxyl groups of the Ca-OH are important to maintain the structure at pH between 5.5 and 10. BZ-3 adsorption onto OS_L showed the highest level at pH 10 which can be explained by i) increased external surface interactions and ii) larger interlayer space with the existence of octyl and PEO side chains (Moscofian *et al.*, 2008).

In several cases, Park *et al.* also reported that the increased adsorption capacity of organoclays could be either related to their hydrophobic behavior or to the difference in the interlayer space when compared to raw clays (Park *et al.*, 2011).

Laponite particles are considered hydrophilic due to the difference in the charges between the negatively charged faces (top and bottom) and the positively charged borders of Lap (Xu *et al.*, 2010). Laponite® XLG is a gel forming grade which contains low levels of heavy metals with minimal toxic effects and a pH 10 - 11 (Tomás *et al.*, 2018) and is used as a vehicle in drug delivery. The batch adsorption experiments occurred in ethanol. The manufacturer reported that at concentrations of 2% or greater in water, highly thixotropic gels are obtained (Technical Information B-RI 21, 2018). Xu *et al.* (Xu *et al.*, 2010) reported the surface hydrophilicity and charge influenced the adsorption of Lap in solution. The obtained results showed that significant effect of pH was observed on the adsorption of BZ-3 on Lap at pH 5.5 and 10. Tomás *et al.* (Tomás *et al.*, 2018) have reported that Lap may interact with charged species, polar and non-polar compounds.

In recent studies, Castro *et al.* have reported that the pK_a of BZ-3 in water (with 20% ethanol) was 9.6 (Castro *et al.*, 2000). This could be explained by the resonant forms of BZ-3 (participation of the C=O function, electron- donating effect of OCH₃, increased intramolecular hydrogen bonds) that could influence the acid-base properties of the hydroxyl group (Castro *et al.*, 2000). This pK_a increases in ethanolic solutions, further modeling studies by Castro *et al.* showed difference in pK_a values between pure aqueous and ethanolic solutions, at 29% w/w water/ethanol, pK_{aw-ol} was 10.7 (Castro *et al.*, 2003). In the present study, pure ethanol was used as a solvent which could explain that BZ-3 was in its neutral form and had interactions with the negatively charged Mt and Lap.

A slight variation on pH values was observed after the adsorption of BZ-3 on each adsorbent. pH was not affected by BZ-3 adsorption which can indicate that adsorption can be attributed to interaction other than electrostatics interactions (hydrogen bond with silanol group of adsorbents, hydrophobic interactions with organic moieties of OS_L particles) (Fig. S3 in the Supplementary Information file).

The decrease of adsorption capacity occurred probably because low pH could increase the electrostatic interactions between the Lap negatively charged faces and its positively charged borders, which may explain the encapsulation of BZ-3 inside the inter-crystal species defined by the “House-of-cards” structure or self-assembling gel.

A significant effect of pH on the adsorption was found only between the adsorption values measured at pH 5.5 and 10. According to the analysis carried out on the BZ-3 adsorption data for Mt, the pH seemed to have no significant effect on adsorption if the pH is increased from 5.5 to 7. When increasing the pH, Altin *et al.* (Altin *et al.*, 1999) found that the micropore and mesopore surface increased, which could explain the highest percentage of adsorbed BZ-3 at pH 10. Moreover, the authors reported that above pH 5.5, increasing the pH contributed to the cross linking by edge to face associated particles, leading to the formation of gels.

At pH 10 the percentage of adsorbed BZ-3 by OS_L was higher than those achieved by Lap and Mt. These results have been proven by the analysis of variance (ANOVA) which showed a significant higher percentage of adsorbed BZ-3 on OS_L compared to those obtained with Lap and Mt. These observed results were consistent with the described increased percentage of the adsorbed dye onto Mt which increased with pH of the solution until it reached a maximum adsorption at pH 10 (Almeida *et al.*, 2009). For the following studies, batch adsorption experiments will be carried out at the optimal pH 10 (Fig. S3 in the Supplementary Information file).

3.2. Temperature effect

Batch experiments were carried out at the optimal pH 10 and the temperature effect was studied at three different temperatures (5, 20 and 38 °C) to evaluate the BZ-3 adsorption capacity of OS_L, Lap and Mt (Fig. 2).

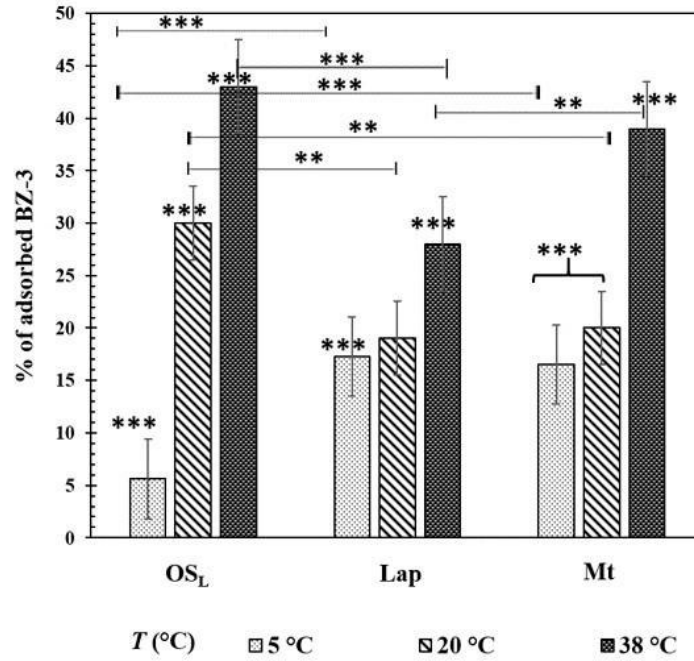


Fig. 2. Effect of temperature on the adsorption amount of BZ-3 onto OS_L, Lap and Mt (pH 10, BZ-3 concentration 2.5 g/L, contact time 24 h). The data are presented as mean as mean $\pm$ SEM (Standard Error of the Mean) value (n=6) (**), $p < 0.05$, (***) $p < 0.01$

In the case of OS_L, the increase of % BZ-3 adsorbed in each temperature value was significant which proved the positive effect of temperature on BZ-3 adsorption onto OS_L. The ANOVA test allowed to conclude that, for the OS_L, at the three-studied temperature values, a significant increase was observed in the percentage of adsorbed BZ-3 from 5% at 5 °C to 30% at 20 °C until it reached 43% at 38 °C. Increasing the temperature is known to increase the rate of diffusion of the BZ-3 within: i) the external boundary layer of the adsorbents and ii) the internal pores correlated with the decreased viscosity of the ethanol at high temperature (Doğan *et al.*, 2004).

Likewise, De Oliveira *et al.* reported that temperature could explain the increase in the mobility of guest molecule and improve the adsorption capacity as well as surface interactions (De Oliveira *et al.*, 2017). Another mechanism could also happen through reducing the energy of activation, which corresponds to physisorption (De Oliveira *et al.*, 2017). This assumption is not sufficient alone to understand the adsorption mechanism of the OS_L adsorption without further investigations and evaluation of thermodynamic parameters (e.g enthalpy and entropy changes were evaluated). At 38 °C, BZ-3 adsorption could be improved with higher mobility of the octyl side chains.

In the case of Lap, only a difference between 5 °C (17%) and 38 °C (28%) was observed, the adsorption effect was not investigated beyond 38 °C. Liu and Thomas reported that heating Lap solution to more than 100 °C allowed a complete adsorption most likely due to the dehydration of Lap, a coordination with Na⁺ as well as the creation of new adsorption sites after dehydroxylation (Liu and Thomas, 1991).

In the case of Mt, the influence of temperature on adsorption of BZ-3 was only noticeable between 20 °C (19%) and 38 °C (39%). This was consistent with the described high rate adsorption of dyes on Mt with increased temperature. Almeida *et al.* explained that the temperature effect on Mt could be related to the release of hydrated inorganic cations from the Mt causing an overall increase in entropy (Almeida *et al.*, 2009). Analogous or structural changes could be a result of interactions of BZ-3 with active groups in the Mt surface. All these results showed that between 5 °C and 38 °C; % of adsorbed BZ-3 increased with rising temperature which reveals an endothermic adsorption process (Arellano-Cárdenas *et al.*, 2013). Compared to the other adsorbents, OS_L has shown the highest adsorption percentage of BZ-3 at the experiment conditions (pH 10, temperature 38 °C).

The comparison of BZ-3 adsorption (%) was significantly higher for OS_L than for Lap at 38 °C (ANOVA test) and not different from Mt (ANOVA test). OS_L, Lap and Mt have shown the highest adsorption capacity at 38 °C. For the following studies, batch adsorption experiments will be carried out at the optimal pH 10 and the optimal temperature of 38 °C.

3.3. Effect of initial BZ-3 concentration

The effect of initial concentration of BZ-3 on the adsorption of BZ-3 onto OS_L, Lap and Mt was studied at pH 10 at 38 °C with a concentration varying from 0.01 to 2.5 g/L. Results are depicted in Fig. 3.

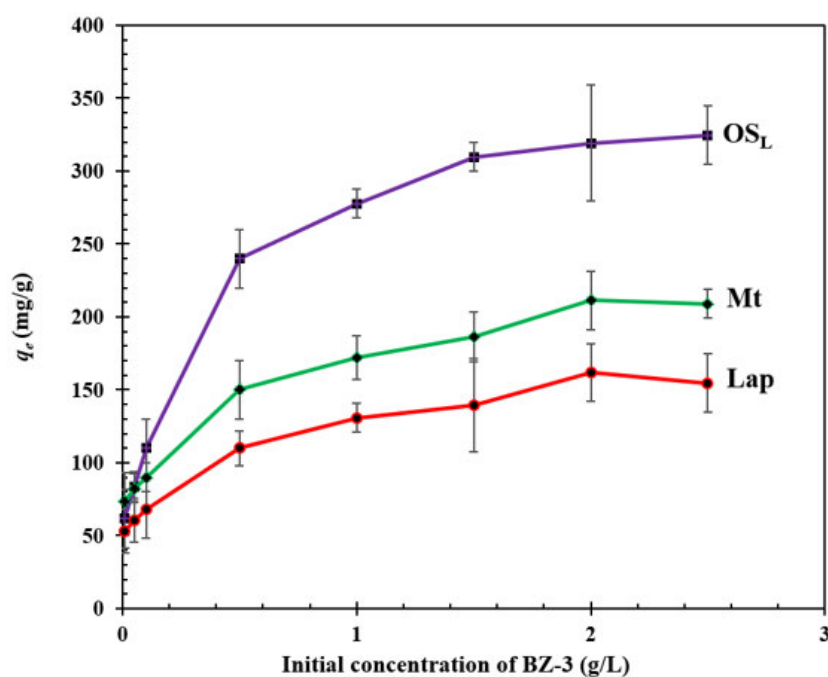


Fig. 3. Amount of adsorbed BZ-3 onto OS_L, Lap and Mt as function of initial BZ-3 concentration (pH 10, 38 °C and contact time 24 h).

The amount of BZ-3 removal is expressed in mg/g of adsorbent for BZ-3 initial concentration of 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1, 1.5, 2 or 2.5 g/L. For all the adsorbents, an increase in the adsorbed amount of BZ-3 was observed at higher concentrations. Fig. 3 showed that a change in the equilibrium could be related to a chemisorption process for all adsorbents taking

place at the surface of the adsorbents at low concentrations. Almeida *et al.* explained in their study on methylene blue (MB) dye that this process could be followed by a second layer of adsorbed compound. This could explain the decrease in the mass transfer resistance between the BZ-3 ethanolic solution and the adsorbents (Almeida *et al.*, 2009). The occupation of the adsorbent available binding sites when the concentration increased could generate the dependence of adsorption process to the initial concentration of BZ-3. At higher concentration, the competition between BZ-3 and available binding sites increased. Adsorption reached the plateau when initial BZ-3 concentration exceeded 1.5 g/L. However, plateau was reached for Lap and Mt at 2 g/L but with large standard error of the mean (SEM). For this study, the choice of the concentration of 2.5 g/L was the most adequate for a comparative study between the three adsorbents.

In the case of OS_L, an increase in the amount of adsorbed BZ-3 linked to the increase of the initial concentration was observed. Only with Mt and Lap at high concentrations, a slight decrease in the adsorption capacity was observed at 2.5 g/L. The OS_L showed a higher adsorption capacity at all ranges of initial BZ-3 concentration values, which revealed that OS_L could be more efficient for BZ-3 adsorption when compared to Mt and Lap (according to the ANOVA test). For the following studies, batch adsorption experiments will be carried out at the optimal pH 10 and the optimal temperature 38 °C and initial BZ-3 concentration of 2.5 g/L.

3.4. Effect of contact time

The required optimal contact time was evaluated for adsorption equilibrium of BZ-3 onto OS_L, Mt and Lap particles. As previously mentioned, the adsorption experiments were carried out at pH 10, 38 °C and with initial BZ-3 concentration of 2.5 g/L and the equilibrium concentrations were measured at defined contact time. Effect of contact time for the BZ-3 adsorption by the three adsorbents is shown in Fig. 4.

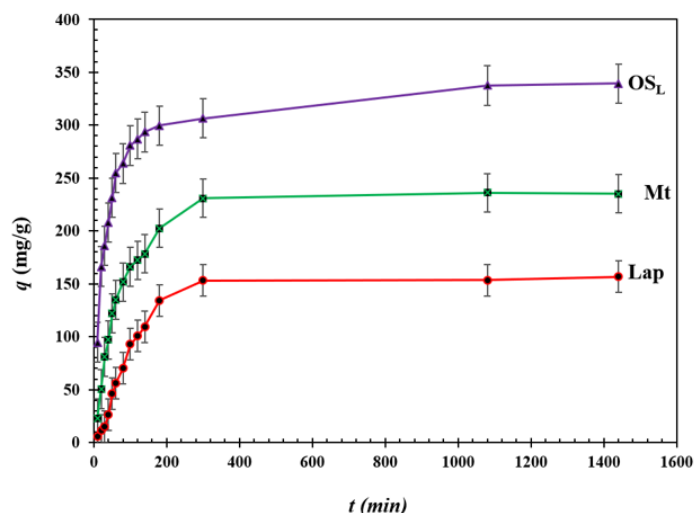


Fig. 4. Effect of contact time on BZ-3 adsorption onto OS_L, Lap and Mt (pH 10, temperature 38 °C, BZ-3 concentration 2.5 g/L and contact time 24 h).

It is noteworthy to mention that a rapid initial uptake for all three adsorbents occurred within the first 200 min. At this period, the adsorption process of OS_L was faster than Mt and Lap (315 min) and the adsorption rate reached 300 mg/g for OS_L against 200 mg/g for Mt and 150 mg/g for Lap. This could be explained by BZ-3 transfer at higher concentration, the resistance to BZ-3 uptake diminished as the mass driving force increased. In the first phase, the adsorption rate is controlled by the availability of the surface sites of adsorbent. The difference in the amount adsorbed may be related to the interactions between the OS_L and BZ-3 where molecular (π - π) interactions could explain the observed enhancement of BZ-3 adsorption (De Oliveira *et al.*, 2017). The equilibrium optimal contact time for the adsorption of BZ-3 onto the three adsorbents was found to be 24 h.

3.5. Adsorption isotherm experiments

Adsorption experiments of BZ-3 onto OS_L, Lap and Mt were conducted at pH 10, 38 °C and equilibrium reached within 24 h. The isotherm for the adsorption of BZ-3 on OS_L, Lap and

Mt showed in Fig. 5 exhibited a L-shaped (Langmuir) type isotherm and more precisely L2 according to Giles classification (Giles *et al.*, 1960).

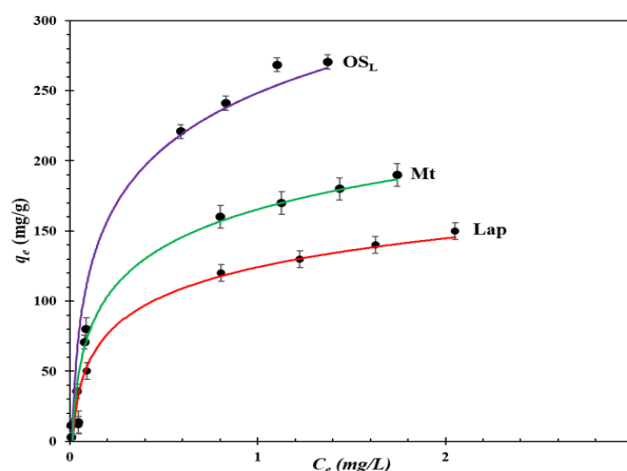


Fig. 5. Adsorption isotherm profiles of BZ-3 onto OS_L, Lap and Mt (pH 10, temperature 38 °C, and contact time 24 h). Where q_e (mg/g) is the adsorbed amount of adsorbate at equilibrium (mg/g) and C_e (mg/g) is the concentration of BZ-3 at equilibrium.

Based on the adsorption data for the three adsorbents, the adsorption amount of BZ-3 was higher for OS_L than for Lap and Mt, probably because of structural differences between the adsorption particles. The purpose of this study is to better understand the adsorption capacities of the OS_L and compare it to Lap and Mt adsorption capacities. Langmuir (Epstein *et al.*, 2015), Freundlich (Araújo *et al.*, 2018), and Temkin (Abdelnaeim *et al.*, 2016) models were used, equations and isotherm constant parameters were calculated to better predict adsorption capacities. For all the adsorbents, the same experiments were carried out at the same conditions.

3.5.1. Langmuir adsorption isotherm model

The Langmuir adsorption isotherm model is mainly related to chemisorption occurring at energy-equivalent adsorption sites without considering surface coverage and interactions between BZ-3 molecules (Vinati *et al.*, 2015).

In another words, an equilibrium saturation point is reached when all adsorption sites are occupied (Foo and Hameed, 2010). The linearized form of the Langmuir model can be given via Eq. 4 (Abbas *et al.*, 2017):

$$\frac{C_e}{q_e} = \frac{1}{q_{max}K_L} + \frac{C_e}{q_{max}} \quad (4)$$

where K_L (L/mg) is the Langmuir equilibrium constants. q_{max} is the theoretical monolayer capacity (mg/g), C_e (mg/L) is BZ-3 concentration at equilibrium.

All experimental data were plotted in terms of C_e/q_e vs C_e whereas K_L and q_{max} can be calculated from intercept and slope of linear plot. The linearized forms of Langmuir adsorption isotherm model for the adsorption of BZ-3 onto OS_L, Lap and Mt particles are shown in Fig. 6 (a).

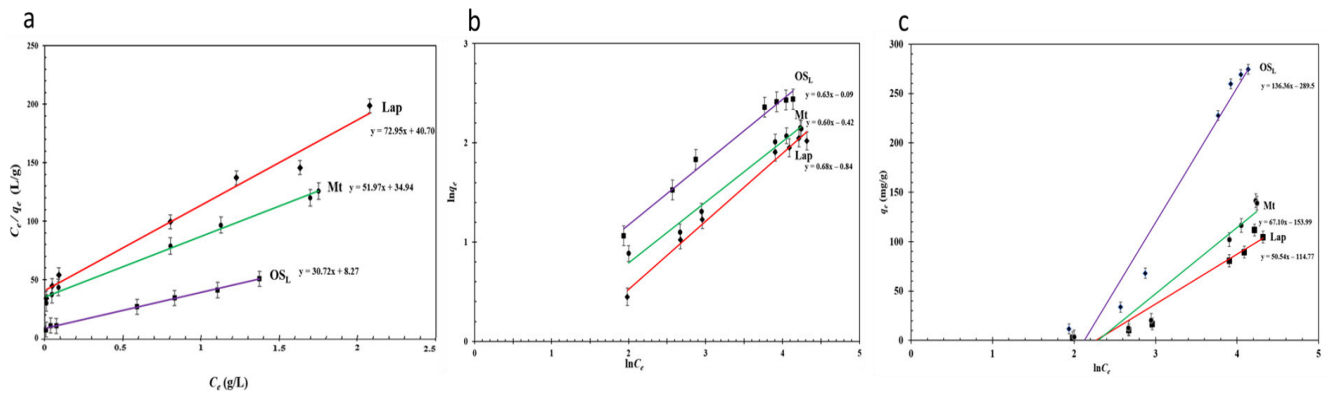


Fig. 6. Linearized form of (a) Langmuir, (b) Freundlich and (c) Temkin adsorption isotherm model for the adsorption of BZ-3 on OS_L, Lap and Mt (pH 10, temperature 38 °C, adsorbents at 20 g/L, contact time 24 h).

The Langmuir isotherm model can be expressed in other forms which are based on a dimensionless separation factor (R_L) (Nafees and Waseem, 2014) defined by Weber and Chakravorti (Weber and Chakravorti, 1974). The separation factor (R_L) is given via Eq. 5:

$$R_L = \frac{1}{1 + K_L C_0} \quad (5)$$

where R_L is a dimensionless separation factor or equilibrium parameter and C_0 (mg/L) is the initial concentration of BZ-3. This latest form is interesting since the value of R_L is arranged as $R_L=0$ (irreversible process), $0 < R_L < 1$ (favorable process) and $R_L > 1$ (unfavorable process). Thus, the determination of R_L provided a good theoretical proof whether the adsorption was favorable or not. Based on this study, it seemed that the adsorbed amount of BZ-3 was higher onto OS_L (340 mg/g) than onto Mt (192.3 mg/g) and Lap (137 mg/g) (Table 1).

Table 1. Langmuir, Freundlich and Temkin isotherm parameters for adsorption of BZ-3 onto OS_L, Lap and Mt.

Isotherm models	OS _L	Lap	Mt
Langmuir isotherm model			
q_m (mg/g)	340.00	137	185
K_L (L/mg)	0.035	0.018	0.015
R_L	0.10 - 0.98	0.17 - 0.98	0.21 - 0.98
R^2	0.997	0.981	0.992
χ^2	1.7	1.7	1.25
Freundlich isotherm model			
K_F (mg ^(1-1/n) L ^{1/n} /g)	0.9	0.4	0.7
$1/n$	0.63	0.68	0.61
R^2	0.983	0.991	0.986
χ^2	4.250	1.250	12.00
Temkin isotherm model			
B_i (L/mg)	136	50	67
K_T (L/mg)	0.12	0.103	0.101
R^2	0.959	0.932	0.936
χ^2	78	40	18.5

The adsorption properties of all adsorbents could be linked to the chemical nature of BZ-3 (De Oliveira *et al.*, 2017), the two aromatic rings could interact through donation of π electrons (Ngulube *et al.*, 2017).

For BZ-3 adsorption, all adsorbents described a successful adsorption with the Langmuir model according to the calculated coefficient of linearity ($R^2=0.983 - 0.997$). R_L for all adsorbents (0.98 - 0.21) would suggest a favorable process.

3.5.2. Thermodynamic analysis

The thermodynamic constants, Gibbs free energy change (ΔG°), enthalpy change (ΔH°), and entropy change (ΔS°) were calculated to evaluate the thermodynamic feasibility and the spontaneous nature of the adsorption process of BZ-3 on the three adsorbents. These thermodynamic constants as given in Eq. 6:

$$\Delta G^\circ = -RT \ln K_L^\circ \quad (6)$$

where ΔG° (kJ/mol), R is the universal gas constant (8.314 J/mol/K), K_L° the thermodynamic equilibrium constant (L/mg) and T is the absolute temperature (K). Values of K_L° may be calculated from isotherm data as (Mouni *et al.*, 2018). All concentrations have been changed to molar form considering the standard state $C^\circ = 1$ mol/L (Salvestrini *et al.*, 2014) as given via Eq. 7:

$$K_L^\circ = K_L \text{ (L/g)} \times 1000 \text{ (mg/g)} \times M_{BZ-3} \text{ (g/mol)} \times C^\circ \text{ (mol/L)} \quad (7)$$

where $M_{BZ-3} = 228$ g/mol is the BZ-3 molar mass, and the factor 1000 allows converting g to mg.

The enthalpy (ΔH°) (KJ/mol) and entropy (ΔS°) (J/mol K) parameters were estimated from classical relationship as given via Eq. 8 and 9:

$$\ln K^\circ = (\Delta S^\circ/R) - (\Delta H^\circ/RT) \quad (8)$$

$$\Delta G^\circ = \Delta H^\circ - T\Delta S^\circ \quad (9)$$

ΔH° and ΔS° can be obtained from the slope and intercept of Van't Hoff plot of $\ln K^\circ$ vs. $1/T$ (Fig. S5 in the Supplementary Information file).

The values of ΔG° were calculated from ΔH° and ΔS° (Table 2). The observed positive values of ΔH° for all adsorbents further confirmed the endothermic nature of the adsorption process which was consistent with the previously described increased amount of adsorbed BZ-3 at 38 °C. The positive values of ΔS° confirmed, for all adsorbents, the increased randomness at the solid–liquid interface and suggested that the internal structure of the adsorbents remained unchanged during adsorption. The negative ΔG° values confirmed the spontaneous nature and feasibility of the adsorption process (Mouni *et al.*, 2018).

Table 2. Thermodynamic parameters for BZ-3 adsorption onto OS_L, Lap and Mt.

Temperature (K)	K_L (L/mg)	K_L° (dimensionless)	ΔG° (KJ/mol)	ΔH° (K/mol)	ΔS° (J/mol K)
OS_L-BZ3					
279	0.002	456	-14.14		
293	0.012	2736	-19.25	62.5	277
311	0.035	7980	23.27		
Lap-BZ3					
Temperature (K)	K_L (L/mg)	K_L° (dimensionless)	ΔG° (KJ/mol)	ΔH° (K/mol)	ΔS° (J/mol K)
279	0.03	-120.3	-15.02		
293	0.005	-68.5	-18.51	40	194.7
311	0.018	-30.9	-12.46		
Mt-BZ3					
Temperature (K)	K_L (L/mg)	K_L° (dimensionless)	ΔG° (KJ/mol)	ΔH° (K/mol)	ΔS° (J/mol K)
279	0.004	-120.3	-15.71		
293	0.009	-68.5	-18.85	39.2	197.5
311	0.025	-30.9	-22.23		

3.5.3. Freundlich adsorption isotherm model

Freundlich isotherm model might be used to describe the sorption of heterogeneous surface and multilayer sorption formation (Vinati *et al.*, 2015). According to such model, BZ-3 would be first linked to the strongest binding until adsorption equilibrium and then the energy exponentially would decrease at the end of the adsorption process (Foo and Hameed, 2010). The expression of the Freundlich model is given via Eq. 10:

$$q_e = K_F C_e^{1/n} \quad (10)$$

and the linearized equation is presented via Eq. 11:

$$\log q_e = \log K_F + \frac{1}{n} \log C_e \quad (11)$$

where $1/n$ and K_F ($mg^{(1-1/n)} L^{1/n}/g$) are the rate constant related to the adsorption intensity and capacity, respectively. The plot of $\log q_e$ vs $\log C_e$ should give a straight line. Values of $1/n$ and K_F can be both obtained from slop and intercept, respectively. The value of $1/n$ reflects the adsorbent-adsorbate interaction (Gereli *et al.*, 2006) The linearized form of Freundlich adsorption isotherm model for the adsorption of BZ-3 onto OS_L, Lap and Mt is shown in Fig. 6 (b). Value of $1/n$ can reveal favorable or unfavorable adsorption conditions (Koyuncu *et al.*, 2011). For BZ-3 adsorption, all adsorbents described a successful adsorption with the Freundlich model (R^2 value 0.983-0.991) since value of $1/n$ was found to lie between zero and one in the case of OS_L, Lap and Mt (Table 1) indicating that BZ-3 is favorably adsorbed by these adsorbents. In addition, Lap adsorption seemed to slightly better fit with the Freundlich model.

3.5.4. Temkin adsorption isotherm model

Temkin isotherm model was first reported in the adsorption of hydrogen onto platinum electrodes in acidic solutions.

This model reflects the adsorbent–adsorbate interactions. Although Temkin equation is usually not appropriate to the liquid-phase adsorption isotherm models to be represented (Foo and Hameed, 2010), the results showed that OS_L adsorption fitted as well with this model. Temkin isotherm equation is given *via* Eq. 12

$$q_e = B_1 (\ln K_T + \ln C_e) \quad (12)$$

where B_1 and K_T (L/mg) are the Temkin constant and the equilibrium binding constant, respectively (Melo *et al.*, 2018). The linearized forms of Temkin adsorption isotherm model for the adsorption of BZ-3 on OS_L, Lap and Mt are shown in Fig. 6 (c).

For BZ-3 adsorption, all adsorbents described a good adsorption with the Temkin model with R^2 value of 0.932 - 0.958, with a slightly less fit with the data than for Langmuir and Freundlich isotherm models, according to the R^2 value (Table 1).

In this study, the adsorption isotherm for BZ-3 onto OS_L and Mt were shown to best fit the Langmuir model (R^2 values 0.982 and 0.996, respectively), the degree of affinity between BZ-3 and both OS_L and Mt seemed to be the same (De Oliveira *et al.*, 2017). The adsorption of BZ-3 onto Lap has shown to best fit the Freundlich model (R^2 value 0.990) (Table 1).

3.6. Particles size distribution measurements

Our purpose is to seek to understand the adsorption mechanism of OS_L that has not yet been described as adsorbing agent. The adsorption may be related to the chemical nature of the starting silanes and therefore to the final structural organization of the organosilicate (Guégan *et al.*, 2015). An increase in the particle's size was observed when comparing the adsorbent - BZ-3 complex to the particle size analysis of the adsorbent (Fig. S6 in the Supplementary Information file).

This observation may be correlated with the agglomeration of particles after the adsorption and further investigation related to SEM and XRD (d_{001} -value) as well as the study of the porosity may explain this difference. The analysis of the size distribution showed that OS_L - BZ-3, Lap - BZ-3 and Mt - BZ-3 had a unimodal distribution with average size of 1.5 μm , 0.6 μm and 0.2 μm , respectively.

3.7. Specific surface area (SSA) determination

The SSA determination by the Brunauer-Emmett-Teller (BET) method (S_{BET}) method is based on the adsorption-desorption of N₂ molecule on the surface of the dry adsorbent particles (Liu *et al.*, 2014). The results (Table S1 in the Supplementary Information file) was compared to previous described results (Herrera *et al.*, 2005, and Macht *et al.*, 2011). Lap had the highest SSA value (364.7 m²/g) when compared to Mt (75.2 m²/g) and OS_L (6.8 m²/g). The penetration of nitrogen can be correlated to the regularity of the gallery structure of the particles (Hegyesi *et al.*, 2017). OS_L have organic moieties (PEO chains) and hydrophobic tailored side chains (octyl) which can explain the decrease in the SSA measured for these particles (De Oliveira *et al.*, 2017). This suggested that BZ-3 adsorption capacity can be correlated to the monolayer coverage as well as the contribution of other complexation processes. The presence of organic moiety within the inorganic structure of organoclays helped improving the efficiency of the adsorption of numerous chemicals, especially hydrophobic molecules (Melo *et al.*, 2018). It is noteworthy to mention that other parameters could also affect the SSA value such as the interlayer micropores availability and the microporosity characteristics (Deng *et al.*, 2017).

3.8. Infra-Red spectroscopy measurements

The absorption bands from ATR-FTIR spectrum of BZ-3 as shown in Fig. 7 (a) were assigned as follows: 3434 cm^{-1} for O-H; 1591 cm^{-1} for C=O; 1599 cm^{-1} , 1572 cm^{-1} , 1506 cm^{-1} , and 1443 cm^{-1} for the C=C aromatic of BZ-3; 1259 cm^{-1} for C-O of the $\text{CH}_3\text{-O}$ group; 1204 cm^{-1} for C-O of the phenol group; and 820 cm^{-1} , 700 cm^{-1} , and 597 cm^{-1} for C-H (Li *et al.*, 2014).

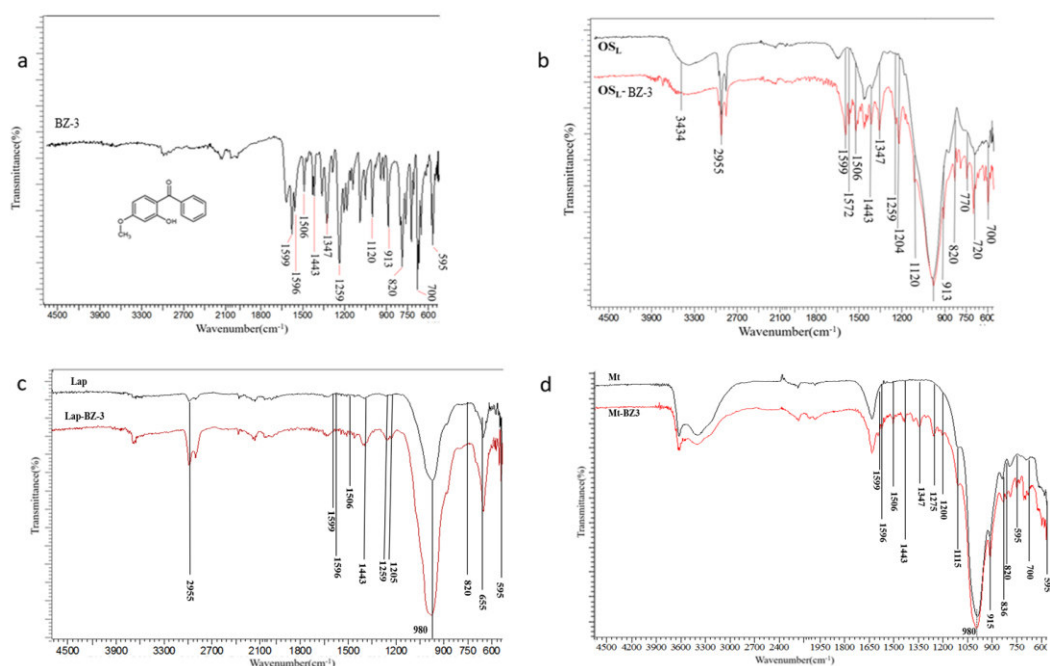


Fig. 7. ATR-FTIR Spectra of (a) BZ-3, (b) OS_L and OS_L - BZ-3 complex, (c) Lap and Lap - BZ-3 complex and (d) Mt and Mt - BZ-3 complex.

The ATR-FTIR spectrum of OS_L and OS_L - BZ-3 complex in Fig. 7 (b), showed typical features characteristics of the organic moieties with four distinct peaks in the high-frequency region at 2955 and 2920 cm^{-1} assigned to $-\text{CH}_3$ and $-\text{CH}_2$ asymmetric stretching, and at 2872 and 2853 cm^{-1} assigned to $-\text{CH}_3$ and $-\text{CH}_2$ symmetric stretching, respectively. In addition, the sharp peak observed around 1200 cm^{-1} for both samples and assigned to Si-C asymmetric scissoring confirmed the covalent binding of alkyl chains in the samples. All these results agree with the assumption of the effective contribution of the alkyl organic moiety in the interlayer space of the materials.

The obtained results highlight the low frequency of the (Si-O-Si) stretching band at 982 cm^{-1} which is usually obtained in silicate tetrahedral (Lorentz *et al.*, 2014). Lap - BZ-3 complex and Lap ATR - FTIR spectrum shown in Fig. 7 (c) presented the characteristic bands at 1010 and 655 cm^{-1} due to the stretching of Mg-O and Si-O, respectively (González *et al.*, 2017). In the case of Lap - BZ-3 spectra, intense bands attributed to BZ-3 were observed. For both Mt and Lap, the characteristic bands of BZ-3 (1591 cm^{-1} for C=O and 1259 cm^{-1} for C-O of the CH₃-O group) were found after the adsorption but with lower intensity of the OH band which could be related to the difference in the adsorption capacity. Mt and Mt - BZ-3 complex ATR-FTIR spectra as shown in Fig. 7 (d) revealed the characteristic peaks at 1115 and 1035 cm^{-1} which may be due to Si-O stretching (out-of-plane) and Si-O stretching (on-plane) vibration for layered silicate, respectively (Meng *et al.*, 2009). Bands at 915 , 875 and 836 cm^{-1} are attributed to Al-Al-OH, Al-Fe-OH and Al-Mg-OH bending vibration, respectively (Patel *et al.*, 2007).

3.9. Thermal analysis

The TGA thermograms of OS_L, BZ-3 and OS_L-BZ3 prepared at pH 10 and $38\text{ }^{\circ}\text{C}$ are shown in Fig. 8 (a). Two peaks were obtained in differential thermogravimetry (DTG) of OS_L: the first one occurred before $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ and can be due to the evaporation of adsorbed water whereas the second at 470°C corresponded to the decomposition of organic moieties. Maximum mass loss of BZ-3 occurred at about $300\text{ }^{\circ}\text{C}$, as indicated by DTG curve Fig. 8 (b).

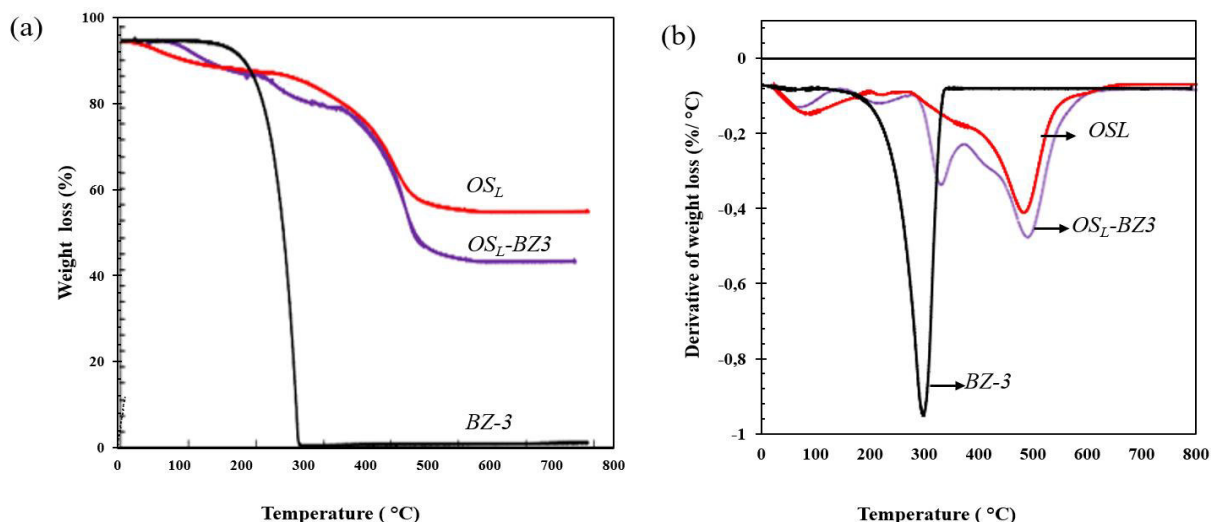


Fig. 8: Thermograms of (a) TGA of OS_L, BZ-3, OS_L-BZ3, (b) DTG of OS_L, BZ-3 and OS_L-BZ3.

This loss can be attributed to the decomposition of BZ-3. Similar, DTG curve of OS_L-BZ3 complex revealed that besides dehydration and organic decomposition peaks there was a mass loss reached at about 340 °C corresponding to decomposition of BZ-3 in OS_L, which was higher than that of free BZ-3. The result can be attributed to the protective effect of OS_L network structure and confirmed that BZ-3 was intercalated within OS_L interlayer space, which consequently made it more thermally stable than free BZ-3.

4. Conclusion

In this study, batch adsorption experiments were carried out to study the BZ-3 adsorption onto synthesized lipophilic organosilicate (OS_L), Laponite (Lap) and montmorillonite (Mt) from ethanolic solutions. The adsorption characteristics were studied at different pH values, temperature, initial BZ-3 concentration and contact time. Thus, the results obtained can be summarized as follows: the optimal pH is 10 and the temperature is 38 °C to obtain the highest adsorption capacity of adsorbents. The amount of adsorbed BZ-3 increased with increasing BZ-3 initial concentration, the optimum initial BZ-3 concentration is 2.5 g/L.

The optimum contacting time for BZ-3 adsorption onto the three adsorbents is 24 h. At optimal conditions of pH, temperature, initial BZ-3 concentration and contacting time, the adsorbed amounts of BZ-3 were 340 mg/g, 137 mg/g and 192.3 mg/g for OS_L, Lap and Mt, respectively. BZ-3 isotherm adsorption experiments showed that OS_L and Mt fitted the best with Langmuir isotherm model. BZ-3 adsorption onto Lap fitted the best with the Freundlich isotherm model. OS_L showed promising adsorption efficiency versus Mt and Lap, which could be due to the presence of pendent lipophilic organic moiety on OS_L structure. However, further investigations would better elucidate the interaction mechanism of BZ-3 and OS_L as potentially new adsorbents by X ray diffraction patterns (XRDP) analysis (d_{001} -value) and the study of the OS_L porosity. Preliminary studies have been currently given that showed a macroporosity between 5 and 10 μm which could be assigned to the interparticular porosity, these results are conducted to further examination. These methods would better explain the observed difference in the adsorption capacity of OS_L. Thus, studies of the adsorption kinetics and modeling are currently studied followed by desorption experiments to have an overview of the potential reversible release of bioactive molecules within defined limits of $\log P$.

Conflict of interest

The authors declare that they have no competing interest.

Acknowledgements

The authors would like to thank the “Ecole de Biologie Industrielle” (EBI) for the full funding of this study. The authors would like to thank Dr. Vianney Fréville for the study of the BZ-3 solubility parameters with the HSP software, Mrs. Rozalia Czak for her English language review and Mrs Séna Hamadi for the TGA analysis and Mr. Mohammad Guerrouache for the preliminary porosity measurements.

References

Abbas, A., Sallam, A.S., Usman, A.R., Al-Wabel, M.I., 2017. Organoclay-based nanoparticles from montmorillonite and natural clay deposits: Synthesis, characteristics, and application for MTBE removal. *Appl. Clay Sci.* 142, 21-29. <https://doi.org/10.1016/j.clay.2016.11.028>.

Abdelnaeim, M.Y., El Sherif, I.Y., Attia, A.A., Fathy, N.A., El-Shahat, M.F., 2016. Impact of chemical activation on the adsorption performance of common reed towards Cu (II) and Cd (II). *Int. J. Miner. Process.* 157, 80-88. <https://doi.org/10.1016/j.minpro.2016.09.013>.

Almeida, C.A.P., Debacher, N.A., Downs, A.J., Cottet, L., Mello, C.A.D., 2009. Removal of methylene blue from colored effluents by adsorption on montmorillonite clay. *J. Colloid Interface Sci.* 332, 46-53. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2008.12.012>.

Altin, O., Özbelge, H.Ö., Dogu, T., 1999. Effect of pH in an aqueous medium on the surface area, pore size distribution, density, and porosity of montmorillonite. *J. Colloid Interface Sci.* 217, 19-27. <https://doi.org/10.1006/jcis.1999.6271>.

Araújo, C.S., Almeida, I.L., Rezende, H.C., Marcionilio, S.M., Léon, J.J., de Matos, T.N., 2018. Elucidation of mechanism involved in adsorption of Pb (II) onto lobeira fruit (*Solanum lycocarpum*) using Langmuir, Freundlich and Temkin isotherms. *Microchem. J.* 137, 348-354. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2017.11.009>.

Arellano-Cárdenas, S., López-Cortez, S., Cornejo-Mazón, M., Mares-Gutiérrez, J.C., 2013. Study of malachite green adsorption by organically modified clay using a batch method. *Appl. Surf. Sci.* 280, 74-78. <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2013.04.097>.

Badshah, S., Airoidi, C., 2013. Layered inorganic-organic hybrid with talc-like structure for cation removal at the solid/liquid interface. *Thermochim. Acta.* 552, 28-36. <https://doi.org/10.1016/j.tca.2012.11.005>.

Castro, G.T., Blanco, S.E., Giordano, O.S., 2000. Determination of the pKa of benzophenones in ethanol-water. *Molecules.* 5, 426-427. [https://doi.org/10.1016/S0166-1280\(03\)00079-4](https://doi.org/10.1016/S0166-1280(03)00079-4).

- Castro, G.T., Giordano, O.S., Blanco, S.E., 2003. Determination of the pKa of hydroxy-benzophenone in ethanol-water mixtures. Solvent effects. *J. Mol. Struct. (Theochem)*. 626, 167-178. [https://doi.org/10.1016/S0166-1280\(03\)00079-4](https://doi.org/10.1016/S0166-1280(03)00079-4).
- De Oliveira, T., Guégan, R., Thiebault, T., Le Milbeau, C., Muller, F., Teixeira, V., Giovanela, M., Boussafir, M., 2017. Adsorption of diclofenac onto organoclays: effects of surfactant and environmental (pH and temperature) conditions. *J. Hazard. Mater.* 323, 558-566. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2016.05.001>.
- Deng, L., Yuan, P., Liu, D., Annabi-Bergaya, F., Zhou, J., Chen, F., Liu, Z., 2017. Effects of microstructure of clay minerals, montmorillonite, kaolinite and halloysite, on their benzene adsorption behaviors. *Appl. Clay Sci.* 143, 184-191. <https://doi.org/10.1016/j.clay.2017.03.035>.
- Dey, R.K., Patnaik, T., Singh, V.K., Swain, S.K., de Melo Jr, M.A., Airoidi, C., 2010. Al-centered functionalized inorganic-organic hybrid sorbent containing N and S donor atoms for effective removal of cadmium. *Solid State Sci.* 12, 440-447. <https://doi.org/10.1016/j.solidstatesciences.2009.12.005>.
- Doğan, M., Alkan, M., Türkyilmaz, A., Özdemir, Y., 2004. Kinetics and mechanism of removal of methylene blue by adsorption onto perlite. *J. Hazard. Mater.* 109, 141-148. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2004.03.003>.
- Epstein, J., Michael, J., Mandona, C., Marques, F., Dias-Cabral, A.C., Thrash, M., 2015. Modeling Langmuir isotherms with the Gillespie stochastic algorithm. *J. Chromatogr. A*. 1380, 81-87. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2014.12.059>.
- Foo, K.Y., Hameed, B.H., 2010. Insights into the modeling of adsorption isotherm systems. *Chem. Eng. J.* 156, 2-10. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2009.09.013>.
- Freundlich, H.M.F., 1906. Over adsorption in solutions. *J. Phys. Chem.* 57, 385-470.

- Fukushima, Y., Tani, M., 1995. An organic/inorganic hybrid layered polymer: methacrylate-magnesium (nickel) phyllosilicate. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 0, 241-242. <https://www.doi.org/10.1039/C39950000241>.
- Gereli, G., Seki, Y., Kuşoğlu, İ.M., Yurdakoç, K., 2006. Equilibrium and kinetics for the sorption of promethazine hydrochloride onto K10 montmorillonite. *J. Colloid Interface Sci.* 299, 155-162. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2006.02.012>.
- Ghadiri, M., Hau, H., Chrzanowski, W., Agus, H., Rohanizadeh, R., 2013. Laponite clay as a carrier for in situ delivery of tetracycline. *RSC Adv.* 3, 20193-20201. <https://doi.org/10.1039/C3RA43217C>.
- Giles, C.H., MacEwan, T.H., Nakhwa, S.N., Smith, D., 1960. 786. Studies in adsorption. Part XI. A system of classification of solution adsorption isotherms, and its use in diagnosis of adsorption mechanisms and in measurement of specific surface areas of solids. *J. Chem. Soc. (resumed)*. 0, 3973-3993. <https://doi.org/10.1039/JR9600003973>.
- González, B., da Silva, T.H., Ciuffi, K.J., Vicente, M.A., Trujillano, R., Rives, V., de Faria, E.H., Korili, S.A., Gil, A., 2017. Laponite functionalized with biuret and melamine - application to adsorption of antibiotic trimethoprim. *Micropor. Mesopor. Mater.* 253, 112-122. <https://doi.org/10.1016/j.micromeso.2017.06.047>.
- Guégan, R., Giovanela, M., Warmont, F., Motelica-Heino, M., 2015. Nonionic organoclay: A ‘Swiss army knife’ for the adsorption of organic micro-pollutants? *J. Colloid Interface Sci.* 437, 71-79. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2014.09.043>.
- Hegyesi, N., Vad, R.T., Pukánszky, B., 2017. Determination of the specific surface area of layered silicates by methylene blue adsorption: the role of structure, pH and layer charge. *Appl. Clay Sci.* 146, 50-55. <https://doi.org/10.1016/j.clay.2017.05.007>.

- Herrera, N.N., Letoffe, J.M., Reymond, J.P., Bourgeat-Lami, E., 2005. Silylation of Laponite clay particles with monofunctional and trifunctional vinyl alkoxysilanes. *J. Mater. Chem.* 15, 863-871. <https://doi.org/10.1039/B415618H>.
- Jung, H., Kim, H.M., Choy, Y.B., Hwang, S.J., Choy, J.H., 2008. Laponite-based nanohybrid for enhanced solubility and controlled release of itraconazole. *Int. J. Pharm.* 349, 283-290. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2007.08.008>.
- Kasichayanula, S., House, J.D., Wang, T., Gu, X., 2005. Simultaneous analysis of insect repellent DEET, sunscreen oxybenzone and five relevant metabolites by reversed-phase HPLC with UV detection: application to an in vivo study in a piglet model. *J. Chromatogr. B.* 822, 271-277. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2005.06.015>.
- Kim, A., Ryu, S.J., Lee, J., Jung, H., 2018. Development of latent fingerprints on nonporous and semiporous substrates using photoluminescent Eu(Phen)₂ complex intercalated clay hybrids with enhanced adhesion. *J. Forensic Sci.* 63, 1718-1726. <https://doi.org/10.1111/1556-4029.13766>.
- Kim, S., Choi, K., 2014. Occurrences, toxicities, and ecological risks of benzophenone-3, a common component of organic sunscreen products: a mini-review. *Environ. Int.* 70, 143-157. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2014.05.015>.
- Koyuncu, H., Yıldız, N., Salgın, U., Köroğlu, F., Çalıklı, A., 2011. Adsorption of o-, m- and p-nitrophenols onto organically modified bentonites. *J. Hazard. Mater.* 185, 1332-1339. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2010.10.050>.
- Langmuir I., 1918. The adsorption of gases on plane surfaces of glass, mica and platinum. *J. Am. Chem. Soc.* 40, 1361-1403. <https://doi.org/10.1021/ja02242a004>.
- Lhéritier, A.M., Holtzinger, G., Issa, S., Rahali, Y., Bensouda, Y., 2017. Method for preparing clays having novel physico-chemical properties. E.P. Patent No. 2,567,940 B1.

Li, C.C., Chen, Y.T., Lin, Y.T., Sie, S.F., Chen-Yang, Y.W., 2014. Mesoporous silica aerogel as a drug carrier for the enhancement of the sunscreen ability of benzophenone-3. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 115, 191-196. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2013.11.011>.

Li, X., Li, H., Yang, G., 2017. Electric fields within clay materials: how to affect the adsorption of metal ions. *J. Colloid Interface Sci*. 501, 54-59. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2017.04.040>.

Liu, D.D., Miao, D.R., Liu, F., 2014. Evaluation of the As, Cu and Pb immobilizing efficiency by Tessier, TCLP and SBET method. *Adv. Mat. Res.* 878, 520-531. <https://doi.org/10.4028/www.scientific.net/AMR.878.520>.

Liu, X., Thomas, J.K., 1991. Study of surface properties of clay Laponite using pyrene as a photophysical probe molecule. *Langmuir*. 7, 2808-2816. <https://doi.org/10.1021/la00059a065>.

López-Galindo, A., Viseras, C., Cerezo, P., 2007. Compositional, technical and safety specifications of clays to be used as pharmaceutical and cosmetic products. *Appl. Clay Sci*. 36, 51-63. <https://doi.org/10.1016/j.clay.2006.06.016>.

Lorentz, R., Rahali, Y., Issa, S., Bensouda, Y., Holtzinger, G., Aoussat, A., Pensé-Lhéritier, A.M., 2014. One-pot synthesis of sub-micron organosilicate particles for the formulation of Pickering emulsions. *Powder Technol.* 264, 446-457. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2014.05.035>.

Lv, P., Liu, C., Rao, Z., 2017. Review on clay mineral-based form-stable phase change materials: preparation, characterization and applications. *Renew. Sust. Energ. Rev.* 68, 707-726. <https://doi.org/10.1016/j.rser.2016.10.014>.

Macht, F., Eusterhues, K., Pronk, G.J., Totsche, K.U., 2011. Specific surface area of clay minerals: comparison between atomic force microscopy measurements and bulk-gas (N₂) and-liquid (EGME) adsorption methods. *Appl. Clay Sci.* 53, 20-26. <https://doi.org/10.1016/j.clay.2011.04.006>.

Mathur, S., Moudgil, B.M., 1997. Adsorption mechanism (s) of poly (ethylene oxide) on oxide surfaces. *J. Colloid Interface Sci.* 196, 92-98. <https://doi.org/10.1006/jcis.1997.5192>.

Melo, B.C., Paulino, F.A., Cardoso, V.A., Pereira, A.G., Fajardo, A.R., Rodrigues, F.H., 2018. Cellulose nanowhiskers improve the methylene blue adsorption capacity of chitosan-g-poly (acrylic acid) hydrogel. *Carbohydr. Polym.* 181, 358-367. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2017.10.079>.

Meng, N.L., Zhou, S., Zhang, Q., Shen, J., 2009. Controlled release and antibacterial activity chlorhexidine acetate (CA) intercalated in montmorillonite. *Int. J. Pharm.* 382, 45-49. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2009.08.004>.

Moraes, J.D.D., Bertolino, S.R.A., Cuffini, S.L., Ducart, D.F., Bretzke, P.E., Leonardi, G.R., 2017. Clay minerals: Properties and applications to dermocosmetic products and perspectives of natural raw materials for therapeutic purposes - a review. *Int. J. Pharm.* 534, 213-219. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.10.031>.

Moscofian, A.S., Silva, C.R., Airoidi, C., 2008. Stability of layered aluminum and magnesium organosilicate. *Micropor. Mesopor. Mater.* 107, 113-120. <https://doi.org/10.1016/j.micromeso.2007.05.047>.

Mouni, L., Belkhiri, L., Bollinger, J.C., Bouzaza, A., Assadi, A., Tirri, A., Dahmoune, F., Madani, K., Remini, H., 2018. Removal of methylene blue from aqueous solutions by adsorption on kaolin: kinetic and equilibrium studies. *Appl. Clay Sci.* 153, 38-45. <https://doi.org/10.1016/j.clay.2017.11.034>.

Murray, H.H., 2006. *Developments in Clay Science, Applied Clay Mineralogy, Occurrences, Processing and Application of Kaolins, Bentonites, Palygorskite-Sepiolite, and Common Clays: Structure and composition of the clay minerals and their physical and chemical properties*, from Elsevier Science, Vol. 2, 1st Edition pp. 7-31 (Chapter 2).

Nafees, M., Waseem, A., 2014. Organoclays as sorbent material for phenolic compounds: a review, *CLEAN - Soil, Air. Water.* 42, 1500-1508. <https://doi.org/10.1002/clen.201300312>.

Ngulube, T., Gumbo, J.R., Masindi, V., Maity, A., 2017. An update on synthetic dyes adsorption onto clay-based minerals: a state-of-art review. *J. Environ. Manage.* 191, 35-57. <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2016.12.031>.

Oubagaranadin, J.U.K., Murthy, Z.V.P., 2010. Isotherm modeling and batch adsorber design for the adsorption of Cu (II) on a clay containing montmorillonite. *Appl. Clay Sci.* 50, 409-413. <https://doi.org/10.1016/j.clay.2010.09.008>.

Park, Y., Ayoko, G.A., Frost, R.L., 2011. Application of organoclays for the adsorption of recalcitrant organic molecules from aqueous media. *J. Colloid Interface Sci.* 354, 292-305. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2010.09.068>.

Patel, H.A., Somani, R.S., Bajaj, H.C., Jasra, R.V., 2007. Preparation and characterization of phosphonium montmorillonite with enhanced thermal stability. *Appl. Clay Sci.* 35, 194-200. <https://doi.org/10.1016/j.clay.2006.09.012>.

Salvestrini, S., Leone, V., Iovino, P., Canzano, S., Capasso, S., 2014. Considerations about the correct evaluation of sorption thermodynamic parameters from equilibrium isotherms. *J. Chem. Thermodynamics.* 68, 310-316. <https://doi.org/10.1016/j.jct.2013.09.013>.

Technical Information B-RI 21, Laponite, Performance Additives, BYK Additives & Instruments, Jan. 2014, available on internet at https://www.byk.com/fileadmin/byk/additives/product_groups/rheology/former_rockwood_additives/technical_brochures/byk_b-ri21_Laponite_EN.pdf, viewed on Jun. 26, 2018.

Temkin, M., Levich, V., 1946. Adsorption equilibrium on heterogeneous surfaces. *J. Phys. Chem.* 20, 1441.

Tomás, H., Alves, C.S., Rodrigues, J., 2018. Laponite®: A key nanoplatform for biomedical applications? *Nanomedicine.* 14, 2407–2420. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2017.04.016>.

- Vinati, A., Mahanty, B., Behera, S.K., 2015. Clay and clay minerals for fluoride removal from water: a state-of-the-art review. *Appl. Clay Sci.* 114, 340-348. <https://doi.org/10.1016/j.clay.2015.06.013>.
- Wang, C.C., Juang, L.C., Lee, C.K., Hsu, T.C., Lee, J.F., Chao, H.P., 2004. Effects of exchanged surfactant cations on the pore structure and adsorption characteristics of montmorillonite. *J. Colloid Interface Sci.* 280, 27-35. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2004.07.009>.
- Weber, T.W., Chakravorti, R.K., 1974. Pore and solid diffusion models for fixed-bed adsorbers. *AIChE J.* 20, 228-238. <https://doi.org/10.1002/aic.690200204>.
- Wu, Q., Li, Z., Hong, H., Yin, K., Tie, L., 2010. Adsorption and intercalation of ciprofloxacin on montmorillonite. *Appl. Clay Sci.* 50, 204-211. <https://doi.org/10.1016/j.clay.2010.08.001>.
- Xu, D., Hodges, C., Ding, Y., Biggs, S., Brooker, A., York, D., 2010. A QCM study on the adsorption of colloidal Laponite at the solid/liquid interface. *Langmuir.* 26, 8366-8372. <https://doi.org/10.1021/la904784a>.
- Zhao, Z., Wang, X., Zhao, C., Zhu, X., Du, S., 2010. Adsorption and desorption of antimony acetate on sodium montmorillonite. *J. Colloid Interface Sci.* 345, 154-159. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2010.01.054>

A comparative adsorption study of benzophenone-3 onto synthesized lipophilic organosilicate, Laponite and montmorillonite

Saddam Charaabi^{a,b}, Lucien Tchara^a, Christelle Marminon^b, Zouhair Bouaziz^b, Gérard Holtzinger^a, Anne-Marie Pensé-Lhéritier^a, Marc Le Borgne^b, and Samar Issa^{a*}

^a*Ecole de Biologie Industrielle, EBInnov[®], 49 Avenue des Genottes CS90009 95895 Cergy-Pontoise, France.*

^b*Université de Lyon, Université Lyon 1, Faculté de Pharmacie - ISPB, EA 4446 Bioactive Molecules and Medicinal Chemistry, SFR Santé Lyon-Est CNRS UMS3453 - INSERM US7, 69373 Lyon cedex 8, France.*

*Corresponding author: Email address: s.issa@hubebi.com

Tel: +33 (1) 85 76 67 04

Solvent choice

The evaluation of the adsorptive capacity of OS_L particles was the main point of the study. Ethanol could easily disperse the three adsorbents involved in the adsorption study (OS_L, Lap and Mt). However, a preliminary *in silico* analysis was carried out to find the optimal solvent for simultaneously dissolving BZ-3 and dispersing the adsorbents. For this purpose, the Hansen Solubility Parameters in Practice (HSPiP) software was used. HSPiP is based on a semi-empirical description of the Hansen solubility parameters (δ_P for polarity, δ_H for hydrogen bonding, and δ_D for dispersion) according to the similarity principle. Benazzouz *et al.* also described the construction of a 3D-space known as the Hansen space, thus enabling the location of optimal solvents to dissolve the analyzed compounds (Benazzouz *et al.*, 2014). Then BZ-3 could be visualized as a point surrounded by a volume called “solubility sphere”, and all solvents located inside this volume could solubilize the solute. Among a list of 76 solvents available on HSPiP software, the results depicted on Fig. S1 showed that BZ-3 was likely to be soluble in DMSO, acetic acid, formic acid, ethyl acetate, formaldehyde, chloroform and methanol. Likewise, acetonitrile or ethanol could be considered as possible. In conclusion, the use of ethanol in the batch adsorption experimentations was done as the best compromise between solubility and easily dispersing the three adsorbents involved in the adsorption study (OS_L, Lap and Mt).

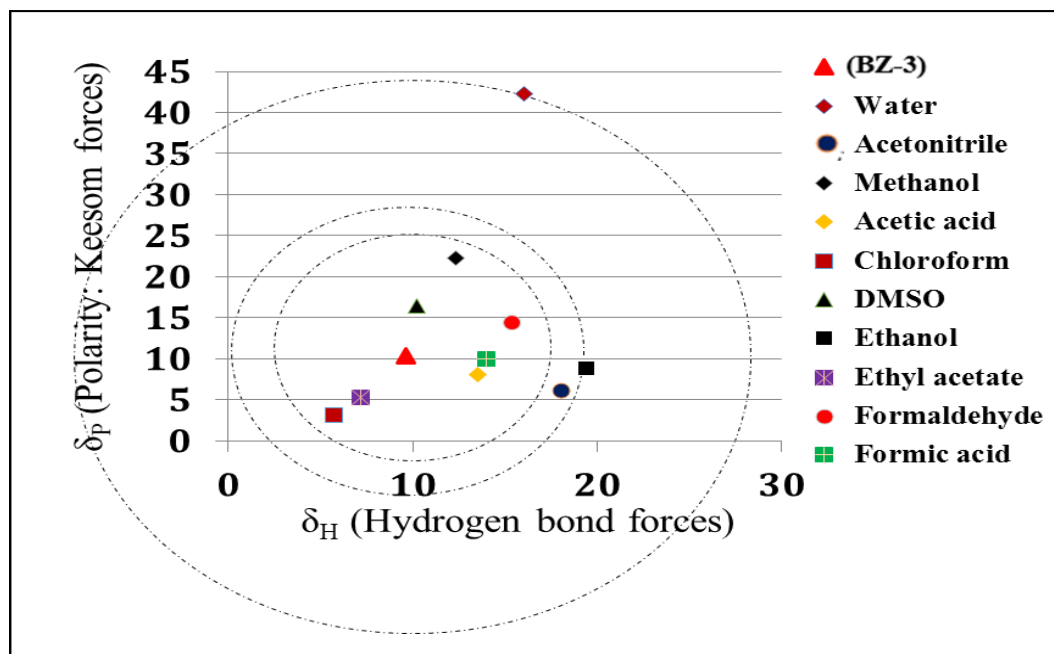


Fig. S1. Hansen solubility parameters (HSP) card. Software HSPiP 3.1 for BZ-3.

Assay precision and accuracy

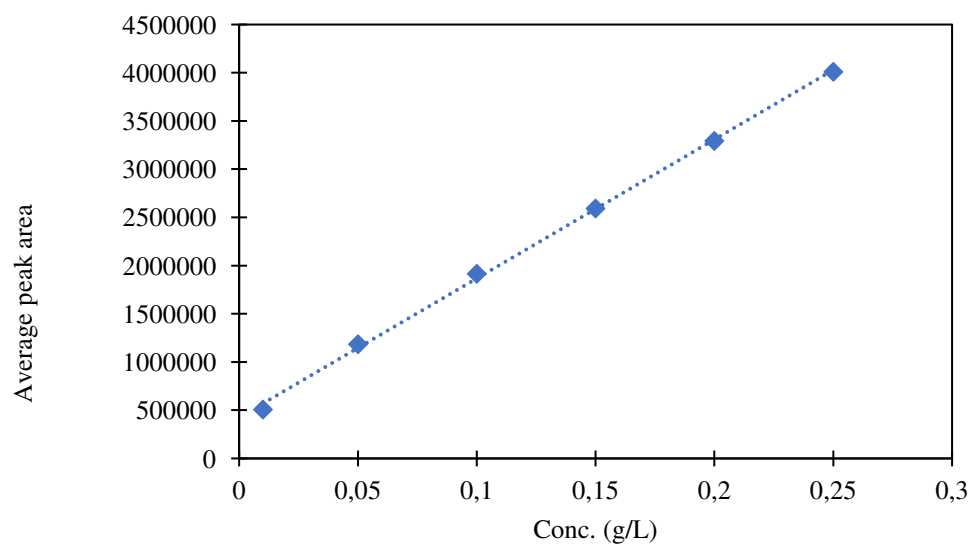


Fig. S2. Linearity curve of BZ-3.

pH Effect

Difference between initial and final pH values in adsorption of BZ-3

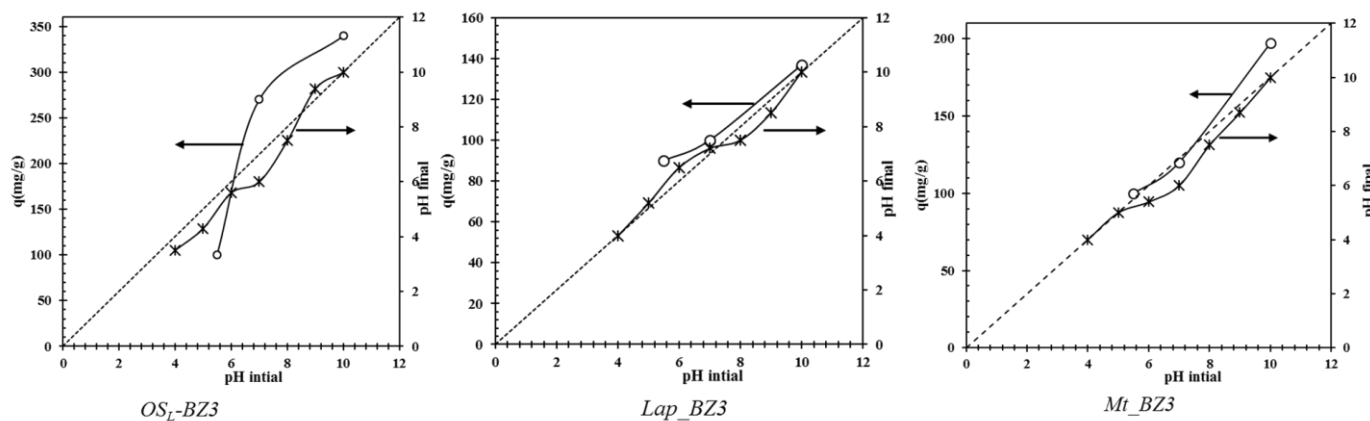


Fig. S3. Difference between initial [○] and final pH [×] in adsorption of BZ-3 on OS_L , Lap and Mt.

Control test for the effect of pH on the measurement of BZ-3 concentration without adsorbents

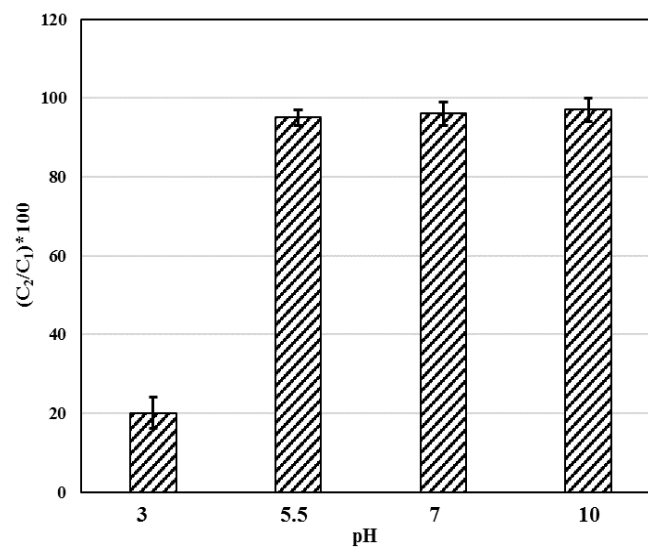


Fig. S4. Control test for the effect of pH on the measurement of BZ-3 concentration without adsorbents where C_1 is the concentration measured before pH modification and C_2 is the concentration measured after pH modification. Control tests were conducted at BZ-3 initial concentration of 2.5 g/L.

Van't Hoff plot of $\ln K_L^0$ vs $1/T$

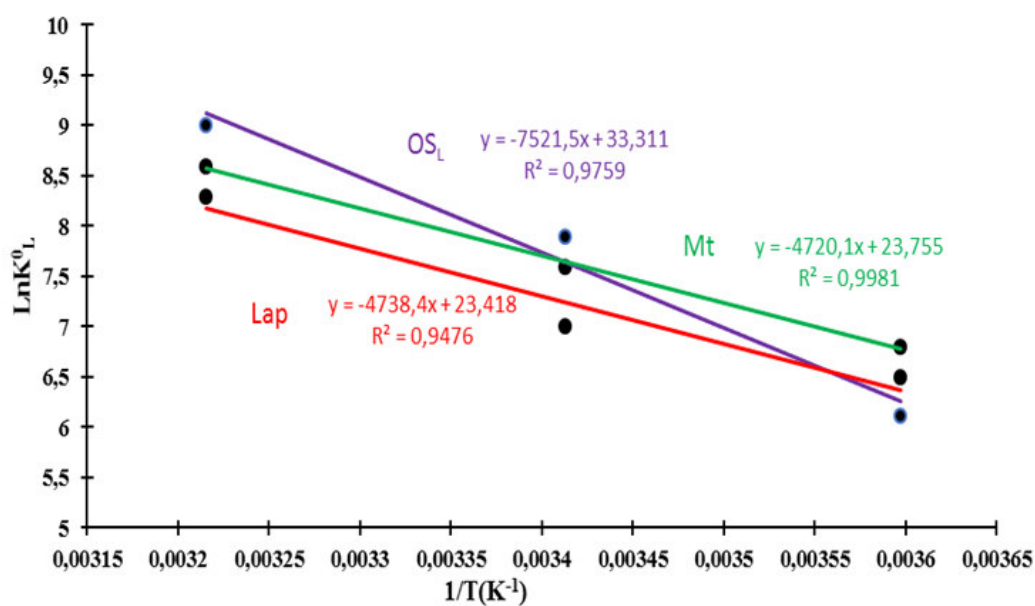


Fig. S5. Plot of $\ln K_L^0$ vs $1/T$ for the adsorption of BZ-3 onto the three adsorbents.

Particle size distribution

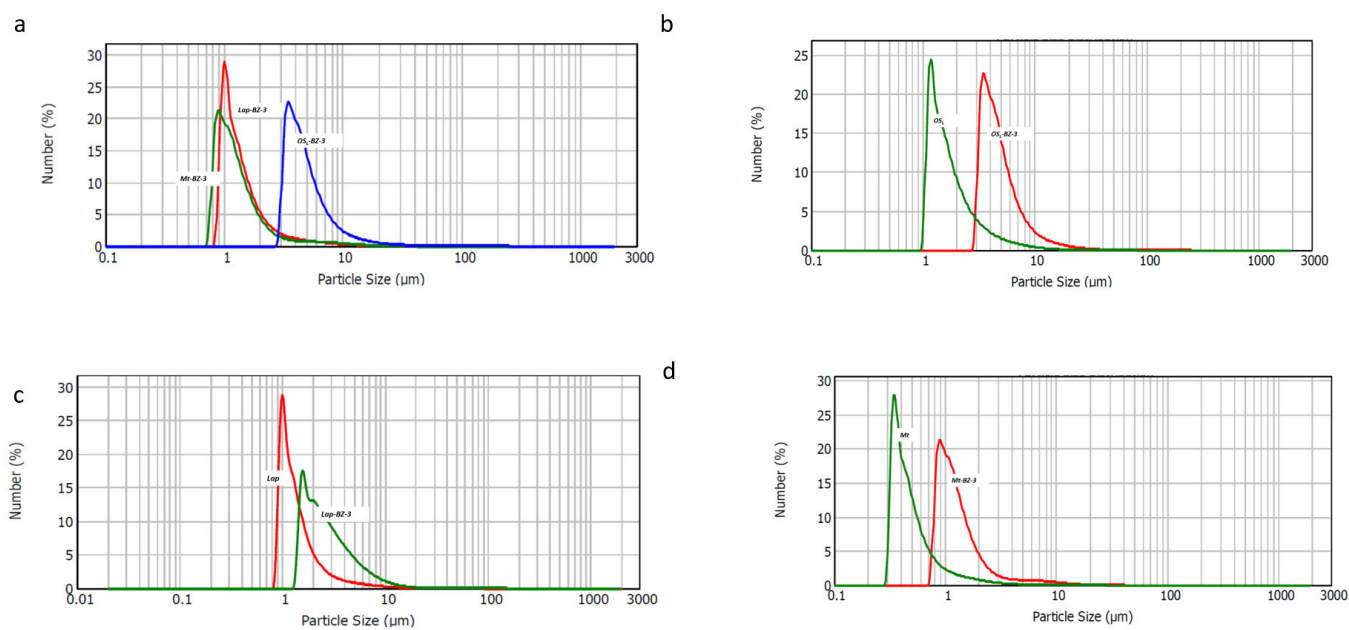


Fig. S6. (a) Particle size distribution of adsorbent complexes, (b) *OS_L* and *OS_L - BZ-3* complex, (c) *Lap* and *Lap - BZ-3* complex and (d) *Mt* and *Mt - BZ-3* complex.

Specific surface measurements

Table S1. S_{BET} results for OS_L , *Lap* and *Mt*.

<i>Adsorbent</i>	S_{BET} (m^2/g)	<i>According to reference</i>
<i>OS_L</i>	6.8	<i>Not previously described</i>
<i>Lap</i>	364.7	370 m^2/g (<i>Herrera et al., 2005</i>)
<i>Mt</i>	75.2	71 m^2/g (<i>Macht et al., 2011</i>)

References

- Benazzouz, A., Moity, L., Pierlot, C., Molinier, V., Aubry, J.M., 2014. Hansen approach versus COSMO-RS for predicting the solubility of an organic UV filter in cosmetic solvents. *Colloids Surf. A Physicochem. Eng. Asp.* 458, 101-109.
- Herrera, N.N., Letoffe, J.M., Reymond, J.P., Bourgeat-Lami, E., 2005. Silylation of Laponite clay particles with monofunctional and trifunctional vinyl alkoxysilanes. *J. Mater. Chem.* 15, 863-871.
- Macht, F., Eusterhues, K., Pronk, G.J., Totsche, K.U., 2011. Specific surface area of clay minerals: comparison between atomic force microscopy measurements and bulk-gas (N₂) and-liquid (EGME) adsorption methods. *Appl. Clay Sci.* 53, 20-26.

2.6. Conclusion et perspectives

A travers ce chapitre, nous avons pu démontrer la capacité des particules OS_L à adsorber une molécule organique modèle, à savoir la BZ-3, avec une capacité d'adsorption de 350 mg/g. L'étude des effets des paramètres sur le phénomène d'adsorption a permis de fixer les conditions optimales pour avoir une capacité maximale d'adsorption.

De plus, le modèle de Langmuir est le modèle qui décrit le mieux l'adsorption de BZ-3 sur les OS_L, indiquant alors un phénomène qui se déroule en monocouche.

L'étude comparative entre les OS_L (340 mg. g⁻¹), la Lap (150 mg.g⁻¹) et la Mt (250 mg.g⁻¹) a démontré une meilleure capacité d'adsorption pour les OS_L que les deux autres argiles.

Au vu de ces résultats, le complexe OS_L-BZ-3 pourrait être proposé comme un complexe intéressant pour de futures formulations galéniques, comme la préparation de crèmes solaires. Néanmoins, certaines limites peuvent être mises en évidence, la principale consistant en l'utilisation d'une molécule modèle hydrophobe et de deux argiles hydrophiles comme comparateurs. Ainsi, cette observation tend à poser la question de la représentativité globale de la technologie et de sa pertinence pour nos secteurs d'intérêt. Pour répondre à ces questions, nous soutenons que cette expérimentation avait pour objectif principal de démontrer l'intérêt de phyllosilicate hybride par apport au phyllosilicate totalement inorganique et d'autre part la comparaison de nos particules OS_L avec deux argiles parmi les plus utilisées.

La deuxième limite est la modélisation de l'isotherme d'adsorption. En effet, pour une étude complète d'un phénomène d'adsorption, l'étude d'isotherme d'adsorption doit être couplée à l'étude de la cinétique. Le chapitre suivant présente une réponse à cette limite puisque nous allons présenter une étude de modélisation de la cinétique d'adsorption de BZ-3 sur les particules OS_L, la Lap et la Mt.

2.7. Références

Abdel-Ghani, N. T., El-Chaghaby, G. A., Rawash, E. S. A., Lima, E. C. 2019. Magnetic activated carbon nanocomposite from *Nigella sativa* L. waste (MNSA) for the removal of Coomassie brilliant blue dye from aqueous solution: Statistical design of experiments for optimization of the adsorption conditions. J. Adv. Res. 17, 55-63. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2018.12.004>.

- Arellano-Cárdenas, S., López-Cortez, S., Cornejo-Mazón, M., Mares-Gutiérrez, J.C., 2013. Study of malachite green adsorption by organically modified clay using a batch method. *Appl. Surf. Sci.* 280, 74–78. <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2013.04.097>.
- Awad, A.M., Shaikh, S.M.R., Jalab, R., Gulied, M.H., Nasser, M.S., Benamor, A., Adham, S., 2019. Adsorption of organic pollutants by natural and modified clays: A comprehensive review. *Sep. Purif. Technol.* 228, 115719. <https://doi.org/10.1016/j.seppur.2019.115719>.
- Ayawei, N., Ebelegi, A. N., & Wankasi, D. (2017). Modelling and interpretation of adsorption isotherms. *Journal of Chemistry*, 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/3039817>.
- Belhachemi, M., Addoun, F., 2011. Comparative adsorption isotherms and modeling of methylene blue onto activated carbons. *Appl. Water Sci.* 1, 111–117. <https://doi.org/10.1007/s13201-011-0014-1>.
- Calafat, A.M., Wong, L.-Y., Ye, X., Reidy, J.A., Needham, L.L., 2008. Concentrations of the sunscreen agent benzophenone-3 in residents of the United States: National Health and Nutrition Examination Survey 2003–2004. *Environ. Health Perspect.* 116, 893–897. <https://doi.org/10.1289/ehp.11269>.
- Crini, G., Lichtfouse, E., Wilson, L.D., Morin-Crini, N., 2018. Adsorption-oriented processes using conventional and non-conventional adsorbents for wastewater treatment, in: Crini, G., Lichtfouse, E. (Eds.), *Green adsorbents for pollutant removal: fundamentals and design, environmental chemistry for a sustainable world*. Springer International Publishing, Cham, pp. 23–71. https://doi.org/10.1007/978-3-319-92111-2_2.
- Crini, G. (2005). Recent developments in polysaccharide-based materials used as adsorbents in wastewater treatment. *Progress in polymer science*, 30(1), 38-70.
- Dastkhooon, M., Ghaedi, M., Asfaram, A., Ahmadi Azqhandi, M.H., Purkait, M.K., 2017. Simultaneous removal of dyes onto nanowires adsorbent use of ultrasound assisted adsorption to clean waste water : Chemometrics for modeling and optimization, multicomponent adsorption and kinetic study. *Chem. Eng. Res. Des.* 124, 222–237. <https://doi.org/10.1016/j.cherd.2017.06.011>.
- Foo, K.Y., Hameed, B.H., 2010. Insights into the modeling of adsorption isotherm systems. *Chem. Eng. J.* 156, 2–10. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2009.09.013>.

- Giles, C.H., MacEwan, T.H., Nakhwa, S.N., Smith, D., 1960. 786. Studies in adsorption. Part XI. A system of classification of solution adsorption isotherms, and its use in diagnosis of adsorption mechanisms and in measurement of specific surface areas of solids. *J. Chem. Soc. (resumed)*, 3973-3993.
- Hamdaoui, O., Naffrechoux, E., 2007. Modeling of adsorption isotherms of phenol and chlorophenols onto granular activated carbon: Part I. Two-parameter models and equations allowing determination of thermodynamic parameters. *J. Hazard. Mater.* 147, 381–394. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2007.01.021>
- Jiang, R., Benson, H.A., Cross, S.E., Roberts, M.S., 1998. In vitro human epidermal and polyethylene membrane penetration and retention of the sunscreen benzophenone-3 from a range of solvents. *Pharm. Res.* 15, 1863–1868. <https://doi.org/10.1023/a:1011958006973>
- Kim, S., Choi, K., 2014. Occurrences, toxicities, and ecological risks of benzophenone-3, a common component of organic sunscreen products: A mini-review. *Environ. Int.* 70, 143–157. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2014.05.015>.
- Langmuir, I., 1918. The adsorption of gases on plane surfaces of glass, mica and platinum. *J. Am. Chem. Soc.* 40, 1361–1403. <https://doi.org/10.1021/ja02242a004>.
- Lheritier, A., Holtzinger, G., Issa, S., Rahali, Y., Bensouda, Y., 2017. Method for preparing clays having novel physico-chemical properties. EP2567940.
- Lorentz, R., 2014. Formalisation d'un modèle de conception et d'innovation dans le domaine des bio-industries : cas des particules d'argile. (Thèse). Paris, ENSAM.
- Lorentz, R., Rahali, Y., Issa, S., Bensouda, Y., Holtzinger, G., Aoussat, A., Pensé-Lhéritier, A.-M., 2014. One-pot synthesis of sub-micron organosilicate particles for the formulation of Pickering emulsions. *Powder Technol.* 264, 446–457. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2014.05.035>.
- Lowell, S., Shields, J.E., Thomas, M.A., Thommes, M., 2004. Characterization of porous solids and powders: surface area, pore size and density, particle technology series. Springer Netherlands.
- Ng, C., Losso, J.N., Marshall, W.E., Rao, R.M., 2002. Freundlich adsorption isotherms of agricultural by-product-based powdered activated carbons in a geosmin–water system. *Bioresour. Technol.* 85, 131–135. [https://doi.org/10.1016/S0960-8524\(02\)00093-7](https://doi.org/10.1016/S0960-8524(02)00093-7).
- Ngulube, T., Gumbo, J.R., Masindi, V., Maity, A., 2017. An update on synthetic dyes adsorption onto clay based minerals : A state-of-art review. *J. Environ. Manage.* 191, 35–57. <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2016.12.031>.

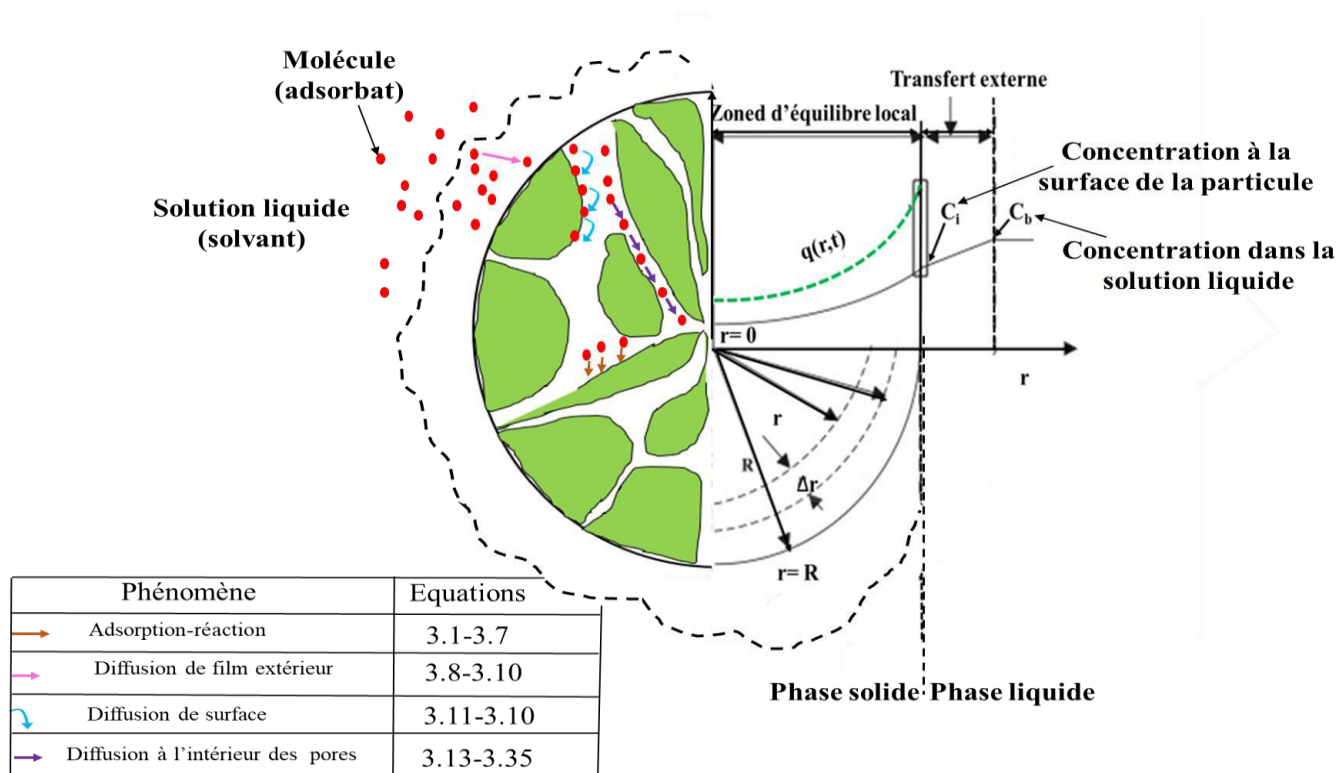
- Rajapaksha, A. U., Premarathna, K. S. D., Gunarathne, V., Ahmed, A., Vithanage, M. 2019. Sorptive removal of pharmaceutical and personal care products from water and wastewater. In *Pharmaceuticals and Personal Care Products: Waste Management and Treatment Technology* (pp. 213-238). Butterworth-Heinemann. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816189-0.00009-3>.
- Russo, V., Masiello, D., Trifuoggi, M., Di Serio, M., Tesser, R., 2016. Design of an adsorption column for methylene blue abatement over silica: From batch to continuous modeling. *Chem. Eng. J.* 302, 287–295. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2016.05.020>.
- Sips, R. 1948. The Structure of a Catalyst Surface. *The Journal of Chemical Physics*, 16, 490-495. <http://dx.doi.org/10.1063/1.1746922>.
- Timmer, N., Gore, D., Sanders, D., Gouin, T., Droge, S.T.J., 2019. Toxicity mitigation and bioaccessibility of the cationic surfactant cetyltrimethylammonium bromide in a sorbent-modified biodegradation study. *Chemosphere* 222, 461–468. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.01.152>.
- Vargas Schmitz, J., Kriesten, M., Hartmann, M., Kaspereit, M., 2019. Model development for the separation of a strongly adsorbing gas mixture on a semi-pilot scale adsorber. *Sep. Purif. Technol.* 217, 48–61. <https://doi.org/10.1016/j.seppur.2019.02.004>.
- Wang, S.Q., Burnett, M.E., Lim, H.W., 2011. Safety of oxybenzone: putting numbers into perspective. *Arch. Dermatol.* 147, 865–866. <https://doi.org/10.1001/archdermatol.2011.173>.
- West, J. R. (1945). Some industrial aspects of adsorption. *J. Chem. Educ.*, 22(8), 398. <https://doi.org/10.1021/ed022p398>.
- Xu, D., Hodges, C., Ding, Y., Biggs, S., Brooker, A., York, D., 2010. A QCM study on the adsorption of colloidal laponite at the solid/liquid interface. *Langmuir* 26, 8366–8372. <https://doi.org/10.1021/la904784a>.

***Chapitre 3. Modélisation de la cinétique
d'adsorption de BZ-3 sur différents
adsorbants***

Description des paramètres du Chapitre 3

Paramètre	Description, Unités
C_t	Concentration de l'adsorbat en solution aqueuse au temps t , mg L^{-1} .
C_0	Concentration initiale ou influente de l'adsorbat dans le réacteur en batch, mg L^{-1} .
C_b	Concentration de l'adsorbat de la solution de mélange, mg L^{-1} .
C_i	Concentration de l'adsorbat de la solution à l'interface, mg L^{-1} .
D_s	Coefficient de diffusion de surface $\text{cm}^2 \text{min}^{-1}$.
C	Constante du modèle Weber-Morris, mg g^{-1} .
k_a	Constante d'adsorption, $\text{L mg}^{-1} \text{min}^{-1}$.
k_1	Constante du modèle de pseudo-premier-ordre, min^{-1} .
k_2	Constante de vitesse de pseudo-second-ordre, $\text{g mg}^{-1} \text{min}^{-1}$.
k_f	Coefficient de transfert de masse, $\text{cm}^2 \text{min}^{-1}$.
k_L	Constante de Langmuir à l'équilibre, L mg^{-1} .
m	Masse de l'adsorbant, g.
q_e	Quantité adsorbée à l'équilibre, mg g^{-1} .
$q_{\max}$	Capacité maximale de sorption de Langmuir maximum, mg g^{-1} .
q_t	Quantité adsorbée de BZ-3 au temps t , mg g^{-1} .
q'_0	Quantité initiale du BZ-3 dans les complexes adsorbent-BZ-3, mg g^{-1} .
R^2	Coefficient de détermination.
t	Temps, min.
V	Volume de la solution, L.
<i>Symboles grecques</i>	
ρ_p	Densité du système d'adsorption, g L^{-1} .

3.1. Résumé graphique



3.2. Introduction

Dans un sens scientifique général, un modèle est une représentation ou une description, bien définie et bien organisée, d'un aspect du monde réel, d'un phénomène physique ou biologique, auquel on s'intéresse. Un modèle permet d'évaluer des hypothèses, en fournissant des éléments de compréhension et/ou de prédiction d'un phénomène complexe comme l'adsorption (Anastopoulos *et al.*, 2016) et peut apporter des réponses variées (Qiu *et al.*, 2009). Ce modèle peut :

- Apporter la connaissance et la compréhension de mécanismes de manière quantitative,
- Valider des hypothèses,
- Prédire un comportement,
- Aider au dimensionnement d'un système.

Formalisant un phénomène complexe, tel que l'adsorption, un modèle permet d'en étudier les différents paramètres, et les relations qui existent entre ces paramètres, de façon quantitative. L'application d'un modèle mathématique à la cinétique d'adsorption permet également d'approfondir la compréhension des mécanismes régissant la fixation du soluté sur l'adsorbant

3.3. Importance de la modélisation des cinétiques

Wang et Guo ont décrit la cinétique de transfert de masse par adsorption selon trois phases (Figure 2.1) (Guo and Wang, 2019):

1. La diffusion externe : l'adsorbat est transféré à travers le film liquide autour de l'adsorbant. La différence de concentration entre la solution et la surface de l'adsorbant est la force motrice de la diffusion externe.
2. La diffusion interne : la diffusion interne décrit la diffusion de l'adsorbat dans les macropores et les mésopores du grain d'adsorbant, généralement de sa surface jusqu'à l'entrée des micropores de l'adsorbant.
3. L'adsorption de l'adsorbat dans les sites actifs de l'adsorbant : Cette étape est très rapide pour l'adsorption physique.

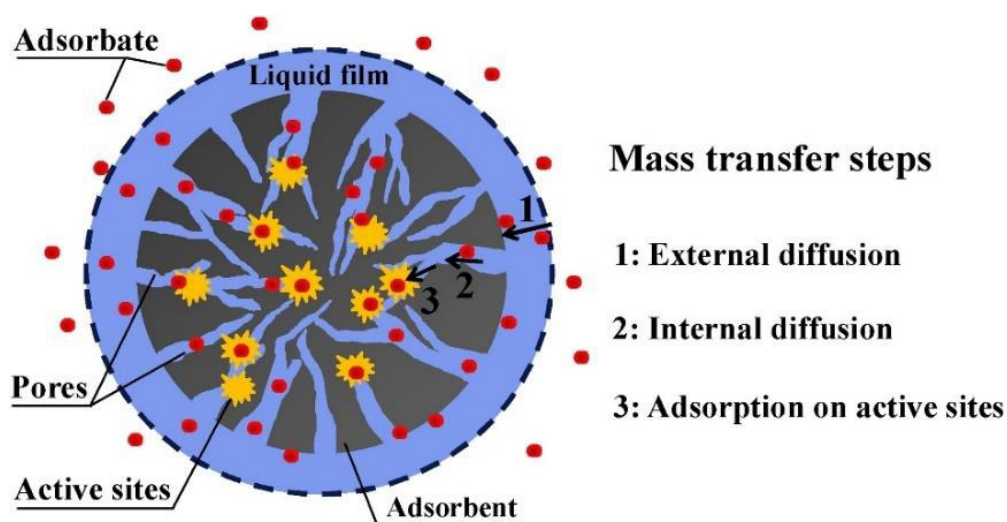


Figure 3.1. Les 3 phases selon Wang et Guo 2019 (Guo and Wang, 2019).

Après avoir présenté au Chapitre 2 l'adsorption de manière générale, les études thermodynamiques et l'étude des modèles d'isothermes d'adsorption, nous présentons dans ce chapitre les modèles de la cinétique qui devaient être également étudiés pour mieux comprendre les mécanismes de l'adsorption. À l'exception de la capacité d'adsorption, les performances cinétiques d'un adsorbant donné ont également une grande importance pour définir ultérieurement une application d'utilisation. En effet, la description de la cinétique d'adsorption est un problème beaucoup plus compliqué que la description théorique des équilibres d'adsorption. Ceci est dû au fait que les expressions décrivant les quantités thermodynamiques à l'équilibre ne sont que des formes limitatives de celles décrivant l'évolution temporelle de ces quantités dans des conditions de non équilibre (Plazinski *et al.*, 2009). À partir de l'analyse cinétique, le taux d'absorption d'un soluté, qui détermine le temps de séjour nécessaire à l'achèvement de la réaction d'adsorption, peut être établi. Généralement, la cinétique d'adsorption constitue la base permettant de déterminer les performances des systèmes en batch à lit fixe ou de tout autre système comme évoqué au Chapitre 2.

3.4. Modèles cinétiques d'adsorption

Dans un système d'adsorption discontinue par lots (en batch), le profil cinétique est fondamental puisqu'il fournit des informations sur la vitesse de l'adsorption, le temps d'équilibre et l'efficacité de l'adsorbant. En outre, sur la base de la courbe cinétique, il est possible de déduire les mécanismes de transfert de masse, qui sont les étapes limitantes de la vitesse du processus d'adsorption (Qiu *et al.*, 2009).

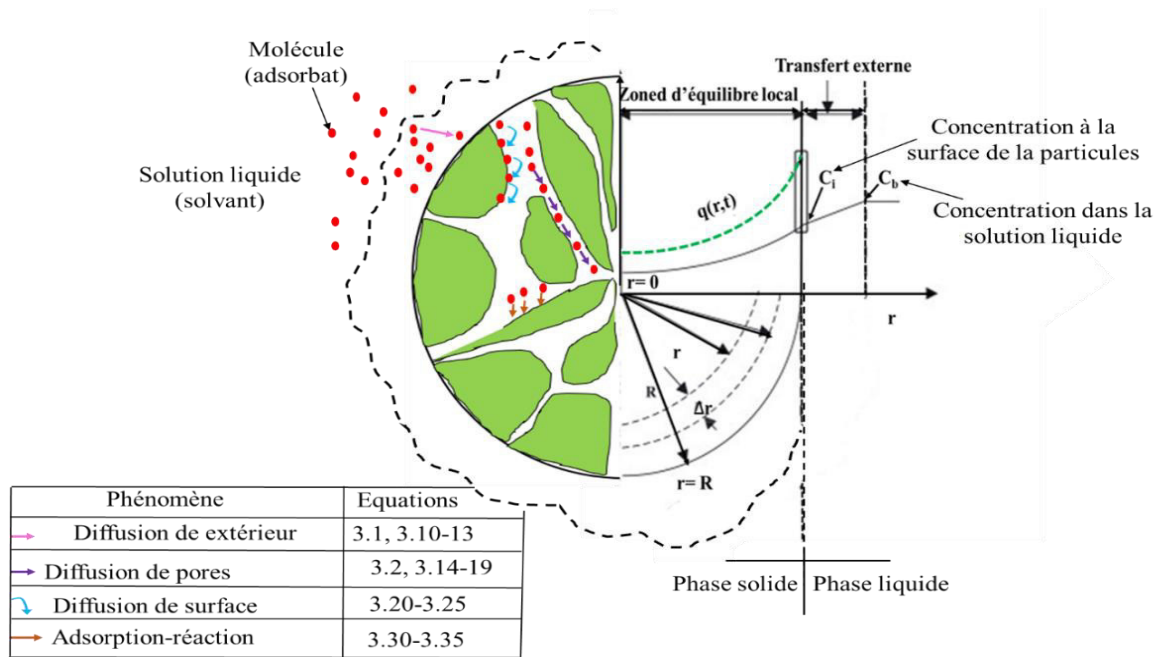


Figure 3.2. Illustration schématique de phénomène d'adsorption et équations pour chaque phénomène.

Le profil cinétique dans un système d'adsorption en batch est normalement représenté par les courbes de la concentration d'adsorbat dans la solution liquide en fonction du temps de contact ou de la quantité d'adsorbat adsorbée sur l'adsorbant (q_t) en fonction du temps. Afin d'obtenir des informations sur le processus d'adsorption à partir de ces courbes, plusieurs modèles mathématiques ont été proposés pour décrire les données sur l'adsorption, qui peuvent généralement être classés soit comme modèles d'adsorption par réaction ou soit comme modèles d'adsorption par diffusion (Dotto *et al.*, 2017). Une illustration schématique des deux types de phénomène qui peuvent être impliqués lors de l'adsorption ainsi que les équations des modèles décrivant chaque phénomène est présentée (Figure 3.2). Les équations seront présentées en détail dans les sections suivantes. Les modèles d'adsorption par diffusion sont toujours construits sur la base de trois étapes consécutives : (1) diffusion à travers le film liquide entourant les particules d'adsorbant, c'est-à-dire diffusion externe ou diffusion de film ; (2) la diffusion dans le liquide contenu dans les pores et / ou le long des parois des pores, appelée diffusion interne ou diffusion intra-particulaire; et (3) l'adsorption et la désorption entre l'adsorption et les sites actifs, c'est-à-dire l'action de masse.

Cependant, les modèles de réaction d'adsorption issus de la cinétique de réaction chimique sont basés sur l'ensemble du processus d'adsorption sans prendre en compte les étapes mentionnées.

3.4.1. Modèles d'adsorption-diffusion

La figure 3.3 présente les principaux mécanismes de transfert de masse qui se produisent lors de l'adsorption en batch. Dans ce cas, la particule absorbante de rayon R est définie comme volume de contrôle.

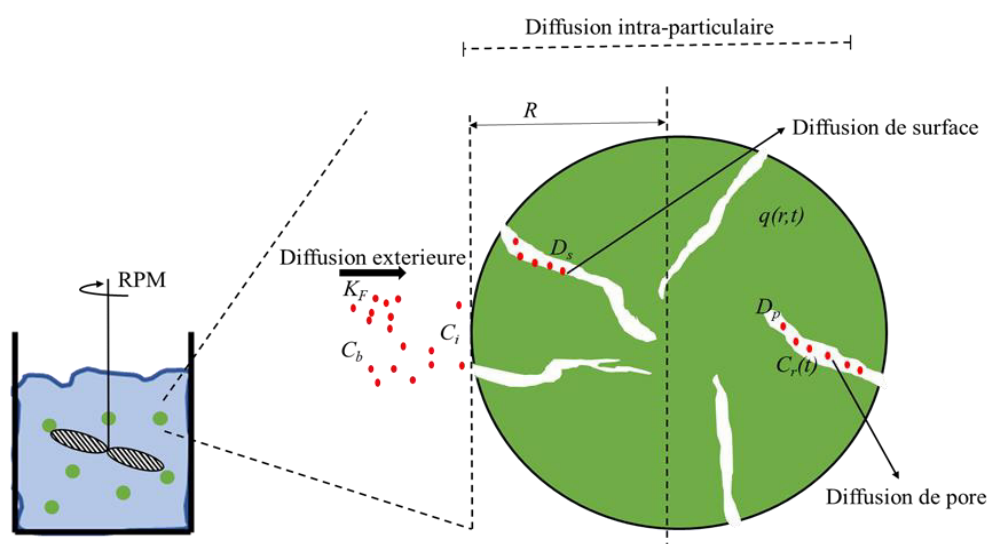


Figure 3.3. Représentation des principaux mécanismes de transfert de masse qui se produisent pendant l'adsorption dans système en batch adapté de Dotto et al., 2017.

Dans ce système, trois étapes consécutives de transfert de masse sont considérées : transfert de masse externe, diffusion intraparticulaire et adsorption sur des sites actifs. Le mécanisme de transfert de masse externe est relatif au mouvement de l'adsorbat de la solution liquide (avec une concentration C_b) vers la surface externe de la particule absorbante (avec une concentration C_s). Cette étape de transfert de masse est régie par le coefficient de transfert de masse externe (K_F) (différente de la constante de l'isotherme de Freundlich). Le mécanisme de diffusion intraparticulaire est à son tour relatif au mouvement de l'adsorbat, à l'intérieur de la particule absorbante. Le mécanisme de diffusion intraparticulaire se produit par la diffusion efficace du volume des pores, la diffusion de surface ou une combinaison des deux mécanismes.

La diffusion du volume poreux décrit le transport de l'adsorbat dans la phase liquide à l'intérieur de la particule et est représentée par le coefficient de diffusion du volume poreux D_p . La diffusion de surface est relative au transport de l'adsorbat sur la surface des particules d'adsorbant, des sites à haute énergie vers les sites à basse énergie. Ce mécanisme est représenté

par le coefficient de diffusion de surface D_s . Enfin, l'adsorption sur les sites actifs est relative à l'interaction de l'adsorbat avec les sites actifs de l'adsorbant.

En effet la particule présentée sous forme sphérique est une forme idéalisée de la réalité puisque les particules d'argile et des organosilicates ne sont pas totalement sphériques. En effet, plusieurs études utilisent cette approximation afin de faciliter la modélisation de la cinétique d'adsorption en supposant que les particules des argiles (Souza *et al.*, 2019) et d'organosilicates sont sphérique (Ocampo-Perez *et al.*, 2011). Si on considère la structure d'une smectite (montmorillonite) (Figure 3.4) trois niveaux peuvent être considérés : l'échelle macroscopique, les mésopores et les micropores (Lagaly et Bergaya, 2006; Sedighi et Thomas

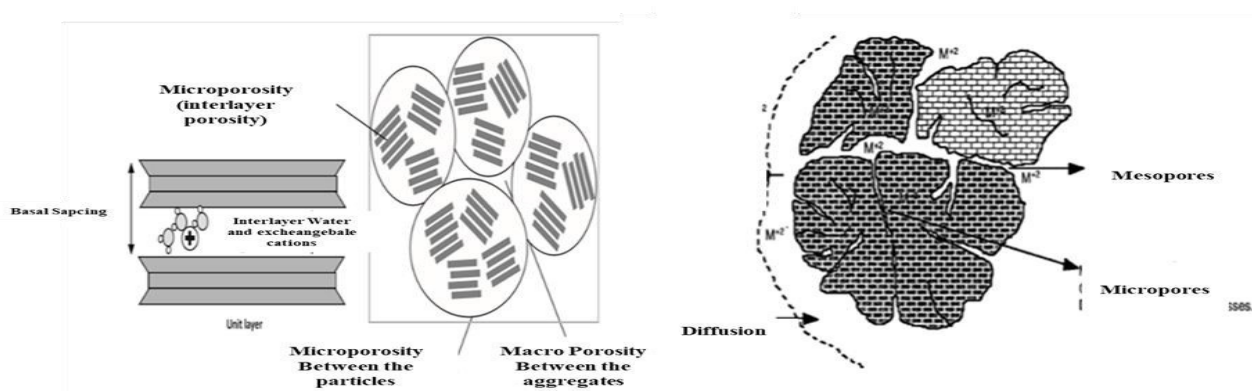


Figure 3.4. Macro et microporosité dans une structure de Montmorillonite (Lagaly et Bergaya, 2006; Sedighi et Thomas, 2014).

Durant le mécanisme d'adsorption, les macropores agissent comme un chemin pour que l'adsorbat atteigne l'intérieur de la particule. Le transfert de masse dans les macropores est typiquement dominé par la diffusion moléculaire et est appelé diffusion des pores. Dans les micropores, l'adsorbat migre à la surface de l'adsorbant et le mécanisme est appelé diffusion de surface.

3.4.1.1. Modèle de diffusion poreuse et surfacique (PVSDM)

L'un des modèles de diffusion les plus complets est le modèle de diffusion poreuse et surfacique (PVSDM). Ce modèle repose sur les hypothèses suivantes : l'adsorption du système

par lot se produit à température constante ; les particules sont sphériques ; le transport de masse par convection dans les pores est négligeable ; la diffusion intra-particulaire peut avoir lieu par diffusion du volume des pores et diffusion en surface, ou les deux ; les valeurs du coefficient de diffusion effectif du volume des pores (D_p) et du coefficient de diffusion effectif de la surface (D_s) sont constantes ; le taux d'adsorption sur un site actif est instantané

Ce modèle est défini par les équations suivantes :

$V \frac{dC_A}{dt} = -mSK_F(C_b - C_r r = R)$	(3.1)
$t = 0, C_A = C_{A0}$	(3.2)
$\varepsilon_p \frac{\partial C_r}{\partial t} + \rho_p \frac{\partial q}{\partial t} = \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left[r^2 \left(D_p \frac{\partial C_r}{\partial r} + \rho_p D_s \frac{\partial q}{\partial r} \right) \right]$	(3.3)
$t=0, 0 \leq r \leq R, C_r = 0$	(3.4)
$\left(\frac{\partial C_r}{\partial t} \right) \Big _{r=0} = 0$	(3.5)
$D_p \left(\frac{\partial C_r}{\partial r} \right) \Big _{r=R} + \left(\rho_p D_s \frac{\partial q}{\partial r} \right) \Big _{r=R} = K_F(C_b - C_r r = R)$	(3.6-8)

Avec :

V (L) est le volume de la solution.

m (g) est la masse d'adsorbant.

ε_p est la fraction de vide de l'adsorbant.

ρ_p (g mL⁻¹) est la densité apparente de l'adsorbant.

S (cm²) est la surface externe par masse de l'adsorbant.

C_0 (mg L⁻¹) est la concentration initiale en adsorbat dans la solution en vrac.

C_A (mg L⁻¹) est la concentration de BZ-3 à un instant t .

C_r (mg L⁻¹) concentration d'adsorbat dans la particule à la distance r .

q (mg g⁻¹) est la masse d'adsorbat par masse d'adsorbant variant avec la position et l'heure, respectivement.

K_F (cm s⁻¹) Coefficient de transfert extérieur.

D_s (cm² s⁻¹) Coefficient de diffusion de surface.

D_p (cm² s⁻¹) Coefficient de diffusion du volume des pores.

Pour résoudre ce modèle, nous considérons qu'il existe un équilibre local entre la concentration en adsorbat de la solution poreuse, C_r , et la masse d'adsorbat adsorbée sur la surface des pores, q . Cette relation d'équilibre entre C_r et q est représentée par l'isotherme d'adsorption (McKay, 1998) correspondant à l'équation suivante :

$q = f(C_r)$	(3.9)
--------------	-------

Trois modèles peuvent être dérivés du modèle PVSDM : le modèle de transfert de masse externe ou *external masse transfer model* (EMTM), le modèle de diffusion du volume poreux ou *pore volume diffusion model* (PVDM) et le modèle de diffusion de surface ou *surface diffusion model* (SDM).

Le modèle de diffusion externe (EMTM) suppose que le mouvement du soluté de la phase liquide vers l'adsorbant est uniquement dû au transfert de masse externe. De cette façon, la diffusion intraparticulaire est instantanée, il n'y a donc pas de gradient de concentration à l'intérieur de la particule. Par conséquent, la résistance à la diffusion intraparticulaire est considérée comme insignifiante. Le modèle (MTME) est donné par les équations suivante (Dotto *et al.*, 2017) :

$V \frac{dC_b}{dt} = -mSK_F(C_b - C_r _{r=R})$	(3.10)
$t = 0, C_t = C_0$	(3.11)
$\frac{m\varepsilon_p}{\rho_p} \left(\frac{\partial C_r}{\partial t} \right)_{r=R} + m \frac{\partial q}{\partial t} = mSK_F(C_b - C_r _{r=R})$	(3.12)
$t = 0, C_t = C_0, q_t = 0$	(3.13)

Le modèle (PVDM) avec résistance externe est une simplification du modèle PVDSM, utilisé lorsque la diffusion intraparticulaire n'est contrôlée que par une diffusion efficace des pores ($D_p \neq 0$, $D_s = 0$) (Ocampo-Perez *et al.*, 2011). Cette simplification conduit à l'ensemble des équations (en plus des Eq. 3.10-11):

$\varepsilon_p \frac{\partial C_r}{\partial t} + \rho_p \frac{\partial q}{\partial t} = \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left[r^2 \left(D_p \frac{\partial C_r}{\partial r} \right) \right]$	(3.14)
$t=0, 0 \leq r \leq R, C_r = 0$	(3.15)
$\left(\frac{\partial C_r}{\partial t} \right) \Big _{r=0} = 0$	(3.16)
$D_p \left(\frac{\partial C_r}{\partial r} \right) \Big _{r=R} = K_F (C_b - C_r _{r=R})$	(3.17)

Basé sur la même analogie, le modèle SDM est utilisé lorsque le mécanisme de diffusion intra-particulaire est uniquement contrôlé par la diffusion en surface ($D_p = 0$, $D_s \neq 0$). Dans ce modèle, la diffusion du soluté à l'intérieur de la particule d'adsorbant (diffusion intraparticulaire) est considérée comme l'étape limitante. Dans cette étude, le modèle SDM a été développé en partant du principe que l'espèce adsorbée diffuse dans une sphère de surface d'adsorbant homogène dans le sens radial avec une diffusivité constante selon la loi de Fick.

Le modèle SDM et ses conditions initiale et limite sont représentés par les équations suivantes (en plus des Eq. 3.10-11, 3.14-16) :

$\rho_p D_p \left(\frac{\partial q}{\partial r} \right) \Big _{r=R} = K_F (C_b - C_r _{r=R})$	(3.18)
--	--------

Afin de résoudre les équations des modèles de diffusion présentées ci-dessus, plusieurs méthodes ont été utilisées. Des solutions numériques ont été développées à l'aide d'un code informatique développé avec des logiciels tel que MatLab® (Annexe). La méthode d'approximation aux différences finies peut être appliquée. Cette étape permet de remplacer les équations aux dérivées partielles du modèle de diffusion.

Cette approche d'utilisation de logiciel informatique peut générer plusieurs systèmes d'équations ainsi, pour éviter cette complexité, une méthode implicite peut être appliquée et, par conséquent, le système peut être résolu avec la routine intégrée MatLab® ode15s, un

résolveur d'ordre variable basé sur les formules de différenciation numérique (NDF, numerical differentiation formulas).

Une solution exacte à cette équation pour la concentration moyenne dans le solide à un moment donné dans les cas où les particules peut être obtenue avec les suppositions suivante(Crank, 1979). Les adsorbants sont initialement exempts de soluté, et la concentration du soluté à la surface d'adsorbant reste constante. Ceci correspond à l'équation suivante :

$\frac{q_t}{q_{max}} = 1 - \frac{6}{\pi^2} \sum_{i=1}^{\infty} \frac{1}{i^2} \exp\left(-\frac{D_s \pi^2 i^2 t}{R^2}\right)$	(3.19)
---	--------

Avec :

q_{max} (mg g⁻¹) : la quantité maximale de soluté pouvant s'adsorber,

R (cm) : le rayon de la particule d'adsorbant.

À la fin de l'adsorption, on peut faire une approximation de l'équation (3.20) en notant uniquement le premier terme de la série (Chatterjee and Schiewer, 2014) pour obtenir l'équation suivante :

$\frac{q_t}{q_e} \approx 1 - \frac{6}{\pi^2} \exp\left(-D_s \frac{\pi^2 t}{R^2}\right)$	(3.20)
---	--------

La linéarisation de l'équation (3.21) donne :

$\ln\left(1 - \frac{q_t}{q_e}\right) = -D_s \frac{\pi^2 t}{R^2} + \ln \frac{6}{\pi^2}$	(3.21)
--	--------

La valeur de D_s à partir peut être déterminée en traçant $\ln\left(1 - \frac{q_t}{q_e}\right)$ vs t (Qiu *et al.*, 2009).

3.3.4.2. Modèle de Weber-Morris

Weber et Morris ont constaté que, dans de nombreux cas, l'adsorption du soluté varie presque proportionnellement à $t^{0.5}$ plutôt qu'avec le temps de contact t ce qui donne l'équation suivante (Weber and Morris, 1963) :

$q_t = k_{WM}t^{0.5} + C$	(3.22)
---------------------------	--------

Avec :

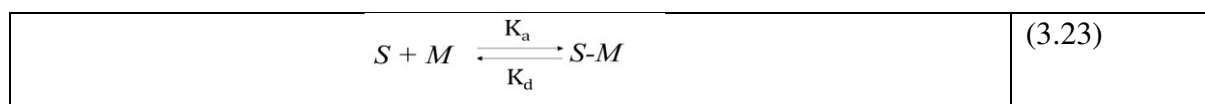
K_{WM} ($\text{mg g}^{-1}\text{min}^{-0.5}$) : constante du taux de diffusion intra-particulaire.

C : Constante de model de Weber-Morris.

Selon l'équation (3.22), une courbe de q_t vs $t^{0.5}$ devrait être une ligne droite avec une pente K_{WM} quand la diffusion intra-articulaire est une étape limitante.

3.4.2. Modèles d'adsorption par réaction

Les modèles de réaction d'adsorption issus de la cinétique des réactions chimiques (Equation 3.23) sont basés sur l'adsorption comme un phénomène unique, contrairement au modèle diffusif. Les modèles de réaction d'adsorption sont largement utilisés pour décrire le processus cinétique de l'adsorption.



Avec :

S : le site active d'adsorption

M : molécule (adsorbat)

K_a constate d'adsorption

K_d constante de désorption

Dans les systèmes discontinus, les modèles les plus appliqués sont le pseudo premier ordre, le pseudo deuxième ordre et l'équation d'Elovich (Qiu *et al.* 2009 ; Largitte et Pasquier

2016). Les modèles les plus courants utilisés pour simuler les cinétiques d'adsorption sont le modèle de pseudo-premier ordre et le modèle de pseudo-second ordre (Awad *et al.*, 2019).

3.4.2.1. Modèle de pseudo-premier ordre (PFO)

Lagergren (1898) a présenté une équation de vitesse du premier ordre décrivant le processus cinétique d'adsorption en phase liquide-solide de l'acide oxalique et de l'acide malonique sur du charbon, qui est considéré comme le modèle le plus ancien se rapportant au taux d'adsorption basé sur la capacité d'adsorption. Il peut être représenté par l'équation suivante :

$\frac{dq_t}{dt} = k_1 (q_e - q_t)$	(3.24)
-------------------------------------	--------

Avec :

q_e et q_t (mg g⁻¹) sont les capacités d'adsorption à l'équilibre et temps t (min), respectivement .

k_1 (min⁻¹) est la constante de vitesse du PFO.

Cette équation peut être intégrée en utilisant la condition initiale $q_t = 0$ lorsque $t = 0$, et l'équation résultante est représentée par :

$q_t = q_e (1 - \exp(-k_1 t))$	(3.25)
--------------------------------	--------

Le modèle du pseudo-premier ordre est la première équation développée qui explique l'équilibre réversible entre le soluté et l'adsorbant. Il suppose également que le taux d'occupation des sites est exactement égal au nombre de sites vacants.

3.4.2.2. Modèle du pseudo second ordre (PSO)

Ce modèle a été présenté pour la première fois par Ho pour décrire un processus cinétique d'adsorption d'ions métalliques divalents sur de la tourbe (Ho and McKay, 1999), dans lequel la liaison chimique entre les ions métalliques divalents et les groupes fonctionnels polaires de la tourbe, tels que les aldéhydes, les cétones, les acides et les composés phénoliques, sont responsables de la capacité d'échanges de cations de la tourbe.

Le modèle cinétique de pseudo-second ordre peut être représenté comme suivant :

$\frac{dq_t}{dt} = k_2 (q_e - q_t)^2$	(3.26)
---------------------------------------	--------

Avec :

k_2 (g mg⁻¹min⁻¹) est la constante de vitesse du PSO.

L'intégration de l'équation (3.27) aux conditions limites, c'est-à-dire où $q_t = 0$ à $t = 0$ et $q_t = q_t$ à $t = t$, donne (Duarte Neto *et al.*, 2018):

$q_t = q_e \frac{k_2 q_e t}{1 + k_2 q_e t}$	(3.27)
---	--------

Le modèle PSO a été appliquée avec succès sur plusieurs systèmes d'adsorption en batch. C'est le modèle le plus efficace des modèles utilisés pour le phénomène d'adsorption des polluants organiques et des métaux lourds sur les argiles naturelles et modifiées selon Awad et Uddin (Awad et al., 2019) (Uddin, 2017). Duarte Neto *et al.* ont étudié l'adsorption de la rhodamine B sur de la bentonite naturelle et de la bentonite obtenue après purification. Les résultats ont montré une amélioration des caractéristiques physico-chimiques de la bentonite après purification. La bentonite purifiée avait une capacité d'adsorption améliorée. Dans les deux cas le PSO s'est avéré le meilleur modèle pour décrire les résultats expérimentaux de la cinétique d'adsorption.

3.4.2.3. Modèle d'Elovich

L'équation d'Elovich est l'équation proposée par Roginsky et Zeldovich en 1934 pour décrire la cinétique d'adsorption du monoxyde de carbone sur le dioxyde de manganèse. L'équation du modèle d'Elovich est :

$\frac{dq_t}{dt} = \alpha \exp(-\alpha\beta t)$	(3.28)
---	--------

Avec :

α (mg g⁻¹) correspondant au taux d'adsorption initiale.

β (g mg⁻¹) la constante liée à la surface externe et à l'énergie d'activation de l'adsorption.

Le frome linéaire du modèle d'Elovich est :

$q_t = \frac{1}{\beta} \ln(\alpha\beta) + \frac{1}{\beta} \ln t$	(3.29)
--	--------

L'application de ce modèle a été étendue pour être applicable aux études l'adsorption de polluants organiques et inorganiques tels que des colorants chimique (Yeddou and Bensmaili, 2005) et des métaux lourds (Çoruh and Geyikçi, 2012).

3.4.2.4. Modèle de Langmuir

Le modèle de Langmuir peut être décrit selon l'équation :

$\frac{\partial q}{\partial t} = k_a (q_{max} - q_t)c_t - k_d q_t$	(3.30)
--	--------

Avec :

q_{max} (mg g⁻¹) La capacité d'adsorption maximale

q_t (mg g⁻¹) la capacité d'adsorption à temps t(min).

C_t (mg L⁻¹) est la concentration du soluté dans la phase liquide au contact de la surface solide. k_a et k_d sont respectivement les constantes de vitesse d'adsorption et de désorption, qui dépendent de la température et des caractéristiques énergétiques de l'adsorption et de la désorption.

Ce modèle a été utilisé par B. Likozar *et. al* pour décrire l'adsorption d'une molécule active (vancomycine) sur un adsorbant polymérique (la résine, AMBERLITE XAD) Les résultats ont montré que ce modèle décrit bien le phénomène d'adsorption. Malgré leur importance, les modèles dits d'adsorption par réaction ne considèrent pas les étapes limitant le taux et ne donnent aucune information sur le mécanisme cinétique réel consistant en un transfert de masse à travers la particule et le film les entourant.

3.5. Objectifs

Le premier objectif de ce travail est d'étudier le taux d'adsorption de BZ-3 sur des particules de OSL par rapport à une smectite synthétique (LAPONITE®) et à une smectite naturelle (MMT). L'étude bibliographique a montré que les modèles d'adsorption-réaction sont souvent utilisés pour d'écrire l'adsorption sur des argiles et des organosilicates. Cependant, les modèles dits d'adsorption-diffusion peuvent décrire la performance d'un adsorbant donné de façon plus précise, et aider à mieux comprendre le mécanisme d'adsorption. Ceci a donc motivé le choix de recourir également à deux modèles d'adsorption-diffusion. Les modèles utilisés dans cette étude sont résumés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 3.1. Modèles utilisés pour l'étude de l'adsorption de BZ-3

Modèles	Equations	Equations linéaires
Modèles d'adsorption-réaction		
Pseudo-premier ordre	$\frac{dq_t}{dt} = k_1 (q_e - q_t)$	$q_t = q_e(1 - \exp(-k_1 t))$
Pseudo-second ordre	$\frac{dq_t}{dt} = k_2 (q_e - q_t)^2$	$q_t = q_e \frac{k_2 q_e t}{1 + k_2 q_e t}$
Modèle d'Elovich	$\frac{dq_t}{dt} = \alpha \exp(-\alpha \beta t)$	$q_t = \frac{1}{\beta} \ln(\alpha \beta) + \frac{1}{\beta} \ln t$
Modèles d'adsorption-diffusion		
Weber-Morris	$q_t = k_{WM} t^{0,5} + C$	--
Diffusion de surface	$\frac{dq}{dt} = \frac{D_s}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial q}{\partial t} \right)$	--

3.6. Article: Adsorption studies of benzophenone-3 onto clays and organosilicates: kinetics and modeling.

Adsorption studies of benzophenone-3 onto clay minerals and organosilicates: kinetics and modeling.

Saddam Charaabi^{a,c}, Rafik Absi^b, Anne-Marie Pensé-Lhéritier^a, Marc Le Borgne^c, Samar Issa^a

^a *Ecole de Biologie Industrielle, EBInnov[®], 49 Avenue des Genottes CS90009 95895, Cergy-Pontoise, France.*

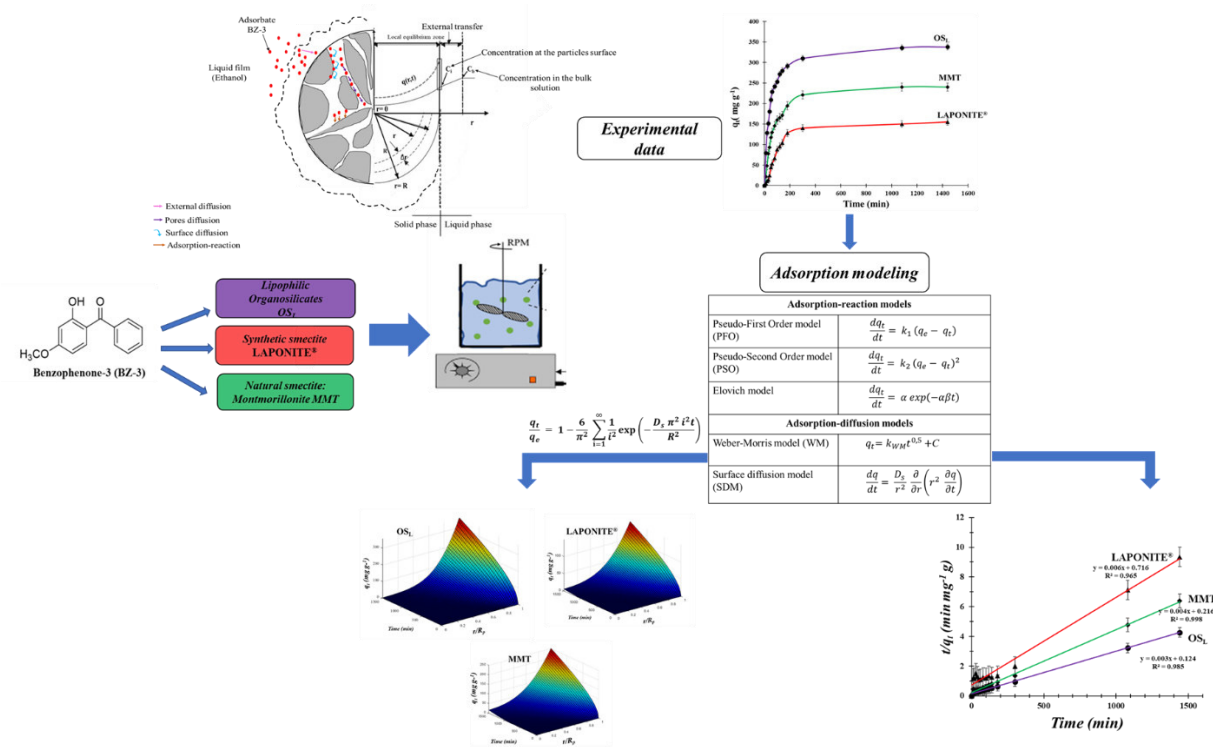
^b *ECAM-EPMI Graduate School of Engineering, 13 Boulevard de l'Hautil, 95092 Cergy-Pontoise Cedex France.*

^c *EA 4446 Bioactive Molecules and Medicinal Chemistry, Faculté de Pharmacie – ISPB, Université de Lyon, Université Lyon 1, SFR Santé Lyon-Est CNRS UMS3453 - INSERM US7, Lyon 69373, France.*

HIGHLIGHTS

- Organosilicates and clay minerals were complexed with benzophenone-3.
- Batch adsorption kinetics were described by three models.
- Adsorption site and surface diffusion were involved in the adsorption process.
- Organosilicates and clay minerals could be used as potential adsorbents.

GRAPHICAL ABSTRACT



ABSTRACT

This study is devoted to the experimental and the theoretical investigations of the adsorption kinetics of the benzophenone-3 (BZ-3) as a template molecule onto three adsorbents: lipophilic organosilicates (OS_L), clay minerals LAPONITE® and montmorillonite (MMT). To elucidate the adsorption phenomena, kinetic behavior was analyzed with reaction-adsorption models in batch system: pseudo-first-order (PFO) and pseudo-second-order (PSO) models. In the kinetic study, it was observed that the process came to equilibrium after 2 hours with 350 mg g^{-1} , 150 mg g^{-1} and 250 mg g^{-1} for OS_L , LAPONITE® and MMT respectively. PSO model represented the experimental data with great precision the adsorption process of the three adsorbents. According to this model, adsorption would be controlled by the adsorbed-adsorbent interaction confirming a chemisorption. Weber-Morris (WM) model and surface diffusion model (SDM) were also used as mechanism models. The multilinearity shown with the WM indicated that the adsorption phenomenon involved more than one step. The mechanism of BZ-3 on OS_L , LAPONITE® and MMT seemed to involve two stages: surface diffusion of BZ-3, followed by a π - π interaction between the aromatic nuclei of BZ-3 and the adsorbent. The organic molecule-adsorbent interaction was the kinetically limiting step in the case of OS_L and MMT while the surface diffusion was the kinetically limiting step in the case of LAPONITE®.

Keywords: Adsorption ; Modeling ; Kinetics ; Organosilicates ; Montmorillonite; LAPONITE®.

Nomenclature

<i>Parameter</i>	<i>Description, Unit</i>
ARE	Average relative error.
C	Intercept from the Weber-Morris (WM) model, mg g^{-1} .
C_b	BZ-3 concentration in bulk solution, mg L^{-1} .
C_e	BZ-3 concentration in bulk solution, mg L^{-1} .
C_i	BZ-3 concentration in the adsorbent-solution interface, mg L^{-1} .
C_0	Initial or influent BZ-3 concentration in batch reactor, mg L^{-1} .
C_t	Concentration of BZ-3 in aqueous phase at time t , mg L^{-1} .
D_s	Constant solid phase diffusion coefficient, $\text{cm}^2 \text{min}^{-1}$.
k_1	Pseudo-first order (PFO) model rate constant, min^{-1} .
k'_1	PFO release rate constant, min^{-1} .
k_2	Pseudo-second order (PSO) model rate constant, $\text{g mg}^{-1} \text{min}^{-1}$.
k_a	Adsorption coefficient kinetic constant, $\text{L mg}^{-1} \text{min}^{-1}$.
k_d	Desorption rate constant, min^{-1} .
K_E	Elovich equilibrium constant, L mg^{-1} .
k_f	Fluid film mass transfer coefficient, $\text{cm}^2 \text{min}^{-1}$.
K_L	Langmuir equilibrium constant, L mg^{-1} .
K_{WM}	Weber-Morris (WM) kinetic constant, $\text{mg g}^{-1} \text{min}^{-1}$.
M	Adsorbent mass, g .
q'_0	Initial quantity of BZ-3 in the adsorbent-BZ-3 complexes, mg g^{-1} .
q_e	Amount of adsorbed BZ-3 at equilibrium, mg g^{-1} .
q_m	Elovich maximum sorption capacity, mg g^{-1} .
q_{max}	Langmuir maximum sorption capacity, mg g^{-1} .
q_t	Adsorbed amount of BZ-3 at time t , mg g^{-1} .
R	Distance from the solid's center, cm .
r_0	The initial adsorption rate, $\text{mg g}^{-1} \text{min}^{-1}$.
R	Radius of adsorbent particle, cm .
R^2	Correlation coefficient.
T	Time, min .
V	Solution volume, L .
Greek symbols	
ρ_p	Density of the adsorption system, g L^{-1} .

1. Introduction

Adsorption is defined as a surface interaction reflecting specific interactions between the adsorbents and the adsorbed compounds [1]. Within the most frequently described systems applied in the solid-liquid adsorption processes, the batch adsorption presented the advantage to be an easy and controllable process through the adjustment and control of the solution's parameters [1]. Among the adsorbents, increasing interest for the adsorption capacity of layered materials such as clays and clay minerals has been reported in different applications due to their capacity to intercalate compounds in the interlayer space, and to their large specific surface area [2]. Clay and clay minerals have been considered as non-conventional adsorbents specially for metals and dyes [3,4] as well as for pollutants [5]. Montmorillonite (MMT) is one of the natural clay minerals most used in medicine and pharmaceuticals [3], as an effective adsorbent of herbicides [6], and different organic pollutants [7]. Laponite[®] is a synthetic hectorite-like clay with layered hydrous magnesium silicate [8], it is considered hydrophilic, with the negative charges on the top and bottom faces of the platelet, the charges on the borders are positive [9]. Laponite[®] has been used for the adsorption of components such as antibiotics (trimethoprim) [10] or ions (Cu²⁺) [11].

Lagergren [12] was the first author to describe the pseudo-first order kinetic (PFO) model, followed by the Ho-McKay pseudo-second order (PSO) model [13], and the Weber-Morris (WM) intra-particle diffusion model [14]. As reported recently by Simonin, the pseudo-second order is the most commonly cited empirical model in liquid adsorption studies [15] to predict the uptake rate of the adsorbate onto the adsorbent [16]. In the solid-liquid adsorption models, Crini *et al.* reported on the different occurring steps of the adsorbate migration, diffusion in the layers and into the pores before these compounds have the strictly defined physical and chemical occupation of the adsorptive sites [1].

Previous studies have described the adsorption mechanism of clay-like particles, lipophilic organosilicates (OS_L) evaluated as alternative adsorbents [17,18], in comparison to montmorillonite (MMT), and LAPONITE[®] [19]. Oxybenzone (USP) also called benzophenone-3 (International Nomenclature of Cosmetic Ingredients, INCI, BZ-3), marketed under several denominations (Eusolex[®] 4360, Uvinul[®] M-40) is the most used benzophenone derivative UV filter [20]. It absorbs most efficiently in UVB and UVA range with two absorption peaks (λ maximum, 288 and 325 nm) [21].

In the present study, the adsorption kinetics of BZ-3 onto innovative OS_L particles in comparison with LAPONITE[®] and MMT was investigated. Aware of the importance of understanding the adsorption phenomenon, both conventional reaction and diffusional mass transfer models have been used in order to select the appropriate kinetic model for each adsorbent. The adsorption modeling and validations of the goodness and efficiency of each model predictions were demonstrated through comparisons between mathematical models and experimental data.

2. Materials and methods

2.1. Chemicals and reagents

The lipophilic organosilicates OS_L were synthesized according to the process described by Lorentz *et al.* [22]. A synthetic hectorite-like clay mineral LAPONITE® XLG (LAPONITE®) was purchased from Rockwood Additives Ltd (United Kingdom) [19]. A natural white-pinkish montmorillonite CosWHITE™ (MMT) was kindly provided by Argile du Velay®-ARVEL (France). The mineralogical composition of all adsorbents has been previously described [17]. BZ-3 was purchased from Merck KGaA (Germany) under the commercial denomination Eusolex® 4360. HPLC Grade solvents such as ethanol (>99.9%), methanol, water, acetic acid and acetonitrile were purchased from Fisher Chemicals (USA). Milli-Q water (Millipore Corp.) with a specific resistivity of 18.2 MΩ.cm at 25 °C was used in this study.

2.2. Adsorption experiments

The first step of adsorption is related to the mass transfer of the dissolved adsorbate (BZ-3) from the liquid to the surface of the adsorbents. The second step of adsorption is related to diffusion, which can be divided into two types external and internal diffusion. The final step is the adsorption of BZ-3 on the active sites of the adsorbent [23]. In this study, the interaction between the adsorbate (BZ-3) and the adsorption sites (S) can be described by Eq (1):



K_a and K_d are the affinity and dissociation constants, respectively, describing the adsorption of BZ-3 on the theoretical adsorptive sites (S), the sorption rate is equal to $\frac{dq_t}{dt}$.

In a typical adsorption experiment, 0.5 g of OS_L, LAPONITE® or MMT was added in a conical flask containing 250 mL of BZ-3 solution with initial concentration of 2.5 g L⁻¹. The flasks capped with aluminum to protect BZ-3 from light degradation were placed under agitation for 24 h at 25 °C. Kinetic data were obtained by analyzing the adsorbed amount of BZ-3 from solution at different time intervals. Blanks without adsorbent were run to rule out possible BZ-3 losses due to degradation, volatilization, or adsorption on tube walls.

The amount of adsorption was calculated using Eq. (2):

$$q_t = (C_0 - C_t) \frac{V}{m} \quad (2)$$

where q_t (mg g⁻¹) is the adsorbed amount of adsorbate at time t (min), C_0 and C_t (mg L⁻¹) are the concentrations of BZ-3 at initial time and at equilibrium, respectively, V (L) is the volume of solution and m (g) is the mass of adsorbent.

2.3. Analysis of BZ-3 and Porosity determination

Samples were analyzed for BZ-3 residual concentration by High-Performance Liquid Chromatography (HPLC) and thermal analysis ([Supplementary material, Fig. S.1](#)) was performed according to the previous study described by Charaabi *et al.* [17]. Limit of determination (LOD) and limit of quantification (LOQ) values were 0.002 g L⁻¹ and 0.01 g L⁻¹, respectively.

The porosity of the three adsorbents was determined by mercury intrusion porosimetry (MIP) using an AutoPore IV 9500 porosimeter from Micromeritics (USA). The determination of this porosity feature is based on the Washburn equation [24] used for the conversion of the pressure differences between the applied pressure (from 1.03 to 206.8 MPa) and the pore diameter into which mercury was intruded [25]. Powder X-Ray diffraction (XRD) analysis was performed on an X'Pert PRO diffractometer (Pananalytical, The Netherlands) with Cu-K α radiation at 40 kV and 30 mA. OS_L-BZ-3 and OS_L samples were scanned from 3° to 65° 2 θ with the scanning speed of 10°/min. The thermal analysis, the porosity and the XRD measurements are described in the supplementary data ([Table 1. and supplementary material Fig. S.1-3](#)).

2.4. Adsorption kinetics

Adsorption kinetic models were studied to better understand the behavior of the adsorbent and to examine the mechanism of the adsorption process. Wang and Guo have recently shown in a review the physical meanings of the adsorption kinetic models. In this study, five models have been described according to each step of the adsorption [23]. As reported by Inglezakis *et al.*, adsorption mechanisms would involve the film diffusion first, followed by the intraparticle diffusion and finally physical/chemical adsorption on the solid's surface [26]. The models that rule the surface adsorption are defined as adsorption reaction and empirical models comprising the PFO, PSO and Elovich models. For the diffusion-based models, this comparative adsorption study is only mentioning the internal diffusion models of WM for the intraparticle diffusion and the SDM [22].

2.4.1. The adsorption reaction empirical models

2.4.1.1. The PFO model

The equation for PFO kinetics was introduced initially by Lagergren [12] for the adsorption of oxalic acid and malonic acid onto charcoal [27]. This kinetic model can be mathematically represented by Eq. (3) which expresses the adsorption rate of the PFO model:

$$\frac{dq_t}{dt} = k_1 (q_e - q_t) \quad (3)$$

Where k_1 is the PFO model rate constant (min^{-1}), and q_e (mg g^{-1}) is the adsorbed amount of adsorbate at equilibrium. The rate of the achieved adsorption equilibrium is expressed by k_1 , small value of k_1 and high value of $(q_e - q_t)$ are observed in slow adsorption [23]. Azizian has reported that k_1 is the combination of the adsorption (k_a) and desorption (k_d) rate constants in Eq (1) [28]. This equation can be integrated using the initial condition $q_t = 0$ when $t = 0$, and the resulting equation is represented by Eq. (4):

$$q_t = q_e (1 - e^{-k_1 t}) \quad (4)$$

2.4.1.2. The PSO model

The PSO has been described in three conditions: (1) when the value of the initial concentration C_0 was low, (2) when experimentation were conducted from the initial conditions to the equilibrium of the adsorption process, and finally (3) with adsorbents having high number of active sites [23]. This kinetic model can be mathematically represented by Eq. (5) and expressed the adsorption rate of the PSO model [13]:

$$\frac{dq_t}{dt} = k_2 (q_e - q_t)^2 \quad (5)$$

Where k_2 is the PSO rate constant ($\text{g mg}^{-1} \text{min}^{-1}$). The integration of Eq. (5) is given by the following Eq. (6):

$$q_t = \frac{k_2 q_e t}{1 + k_2 q_e t} \quad (6)$$

2.4.1.3. The Elovich model

Roginsky and Zeldovich [29] originally described the equation known now as the Elovich equation and applied in chemisorption [25]. This model is based on a kinetic principle which assumes that the activation energy increased with adsorption time and heterogeneous surface of the adsorbent [23]. Elovich and Larinov have expressed by the following Eq. (7) [30].

$$\frac{dq_t}{dt} = \alpha \exp(-\alpha \beta t) \quad (7)$$

where q_t (mg g⁻¹) is the amount of BZ-3 adsorbed at time t , α (mg g⁻¹ min⁻¹) is defined as the initial adsorption rate, β (g mg⁻¹) is the extent of surface coverage and activation energy for chemisorption, and t (min) is the contact time.

The solution to this differential equation.7 describes the activated chemisorptions is defined by as shown in Eq. (8) [31]:

$$q_t = \frac{1}{\beta} \ln(\alpha\beta) + \frac{1}{\beta} \ln t \quad (8)$$

2.4.2. The diffusion models

The PFO, PSO and Elovich model have been applied to describe the adsorption kinetic process but the mass transfer mechanism cannot be explained with such empirical models [23]. The phenomenological models could better explain the physical meanings underlying the adsorption kinetics. Wang and Guo have described the assumption for the internal diffusion models that the diffusion of the adsorbate in the film around the adsorbent was the slowest step, and that the adsorption on the active sites would be instantaneous [23].

2.4.2.1. The WM model

Weber and Morris have proposed this model to study the adsorption of alkyl benzene sulfonate by active carbon in batch reactor [14]. The WM model has been widely used to find out if the intraparticle diffusion would be the rate-limiting step [23], and the equation is shown by Eq. (9):

$$q_t = K_{WM} t^{0.5} + C \quad (9)$$

Where K_{WM} is the Weber-Morris kinetic constant (mg. g^{-0.5}. min⁻¹), and C the intercept from the WM model, (mg g⁻¹). The larger the constant C is, the greater the boundary layer effect would be [31].

2.4.2.2. The SDM

As reported by Inglezakis *et al.*, complete diffusion-based models are called heterogeneous pore and surface diffusion model (PSDM) the so-called the SDM [26]. In this model, the solute diffusion inside the adsorbent particle is considered as the rate limiting step. In this study the SDM model has been developed based on the conditions described by Souza *et al.* on bentonite clays, with batch adsorption models and assumptions including most importantly that BZ-3 diffused into a homogenous sorbent surface sphere in radial direction [33] and with constant diffusivity in the volume of the pore

according to Fick's second law [26]. With the radial coordinates, the SDM model, its initial and boundary conditions, are presented by Eq. (10) reflecting the constant diffusivity model [34]:

$$\frac{\partial q}{\partial t} = \frac{D_s}{r^2} \cdot \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \cdot \frac{\partial q}{\partial r} \right) \quad (10)$$

In Eq. (10), r (cm) is the distance from the solid's center, and D_s is the constant solid phase diffusion coefficient, ($\text{cm}^2 \text{ min}^{-1}$) [34]. The solid phase concentrations are local, in the material balance average load [26] of BZ-3 on each adsorbent at time t is given by Eq. (11).

$$q_t = \frac{3}{r^3} \int_0^R q r^2 dr \quad (11)$$

The solid phase Eq. (10) and the average load Eq. (11) together express the solid mass transfer rate in terms of the average solid concentration which can be used with the material balance [26]. With the conditions of $t=0$, and $q=0$ and due to the symmetry of the spherical model, the boundary condition at the center of the particle ($r=0$) [26] and the results in $\frac{\partial q}{\partial r} = 0$.

Considering that no accumulation at the solid surface occurred, the solid and fluid mass transfer resistances become equal and the boundary condition at the external surface of the particle ($r = R$) results [26] are given by Eq. (12):

$$q_t = \frac{3}{R^3} \int_0^R q \cdot r^2 dr \quad (12)$$

The external mass transfer resistance of BZ-3 through the external liquid film has been described as unidimensional diffusion [35] with a driving force between C_b and C_i corresponding to the BZ-3 concentration in bulk solution respectively and in the adsorbent-solution interface (mg L^{-1}). The boundary conditions for the SDM model indicate that C_i is related to the adsorbed phase concentration at the adsorbent surface and given by Eq. (13):

$$\rho_p D_s \frac{\partial q}{\partial r} = k_f (C_b - C_i) \quad (13)$$

ρ_p is the particle's density of the adsorption system (g L^{-1}), k_f is the fluid film mass transfer coefficient ($\text{cm}^2 \text{ min}^{-1}$). Based on the previously reported results, the intrinsic isotherm model was the Langmuir isotherm model for OS_L and MMT and the Freundlich isotherm model for LAPONITE® [17].

Instead of numerical resolution of the partial differential Eq. (13), thus, the estimation of k_f can be carried out as proposed by Yao and Chen [36], the adsorption rate is related to k_f by Eq. (14):

$$\frac{dq_t}{dt} = \frac{-V}{m} \frac{dC_b}{dt} = \frac{3k_f}{R\rho_p} (C_b - C_i) \quad (14)$$

Based on the Eq. (1) and the fact that at $t=0$, $C_b=C_0$ and $C_i=0$, the initial adsorption rate can be written as follows in Eq. (15):

$$r_0 = \left(\frac{dq}{dt} \right)_{t=0} = \frac{3k_f C_0}{R\rho_p} \quad (15)$$

The initial adsorption rate r_0 ($\text{mg g}^{-1} \text{min}^{-1}$) could be obtained by plotting the early-stage kinetic data in the form of t/q_t versus t (min) [36], k_f can be written in Eq. (16):

$$k_f = \frac{R\rho_p r_0}{3C_0} \quad (16)$$

In this case, the following series of solution is obtained by Eq. (17) [36]:

$$\frac{q_t}{q_e} = 1 - \frac{6}{\pi^2} \sum_{i=1}^{\infty} \frac{1}{i^2} \exp\left(-\frac{D_s \pi^2 i^2 t}{R^2}\right) \quad (17)$$

In the late stage of the adsorption, Eq. (17) can be approximated by rating only the first term in the series [35] to yield to Eq. (18):

$$\frac{q_t}{q_e} \approx 1 - \frac{6}{\pi^2} \exp\left(-D_s \frac{\pi^2 t}{R^2}\right) \quad (18)$$

Eq. (18) can be written in a different form in order to obtain a linear relation [36] as shown in Eq. (19):

$$\ln\left(1 - \frac{q_t}{q_e}\right) = -D_s \frac{\pi^2 t}{R^2} + \ln \frac{6}{\pi^2} \quad (19)$$

The value of D_s in the late stage of adsorption can be determined by plotting $\ln\left(1 - \frac{q_t}{q_e}\right)$ vs. t [37]. The complete solution of Eq. (19) requires numerical methods. The SDM is solved numerically by the *pdepe* function of Matlab® (MathWorks, R2020a) (Supplementary material data).

2.5 Regression analysis

All adsorption experiments were performed in triplicate assays for each condition and repeated at least twice. Regression analysis was used to evaluate the models that described best the adsorption process. To estimate the coefficients of both the reaction and diffusion model equations, the experimental data have been fitted to models with the use of the correlation coefficient (R^2) and average relative error (ARE) Eq. (20) [16] [38] were calculated using statistical functions of Microsoft Excel 2017 (version Office XP, Microsoft Corporation, USA):

$$ARE = \frac{100}{n} \sum_{1}^n \frac{q_{t,exp} - q_{t,mod}}{q_{t,mod}} \quad (20)$$

where $q_{t,exp}$ and $q_{t,mod}$ (mg L⁻¹) are the adsorption capacity values at time t (min) obtained experimentally (exp) or from each used model (mod) in this study.

3. Results and discussion

The batch adsorption experiments of BZ-3 (Fig. 1) were undergone in ethanol and optimal pH for OS_L, MMT and LAPONITE® was 10. For OS_L, the increased adsorption capacity was attributed to interactions other than electrostatic, and then pH 10 increased the external surface interactions. For MMT described as negatively charged, at pH 10, the micropore and mesopore surface increased [17]. LAPONITE® was described as hydrophilic with negatively charged faces and positively charged borders, and the pH 10 favored the adsorption. Optimal temperature for the three adsorbents was observed at 38 °C.

For OS_L, at this temperature a higher mobility of the octyl chain could explain the increased adsorption capacity [17]. For MMT, the optimal adsorption at 38 °C could be related to the increase in entropy and release of hydrated inorganic cations and explained by the endothermic adsorption process. For LAPONITE®, higher adsorption capacity is described beyond 38 °C. Increasing the temperature increased the guest BZ-3 molecule diffusion which improved the adsorption capacity as well as surface interactions within: (1) the external boundary layer of the adsorbent, and (2) the internal pores correlated with the decreased viscosity of ethanol at 38 °C. Then the energy of activation was reduced and could be related to physisorption (Fig. 1) [17].

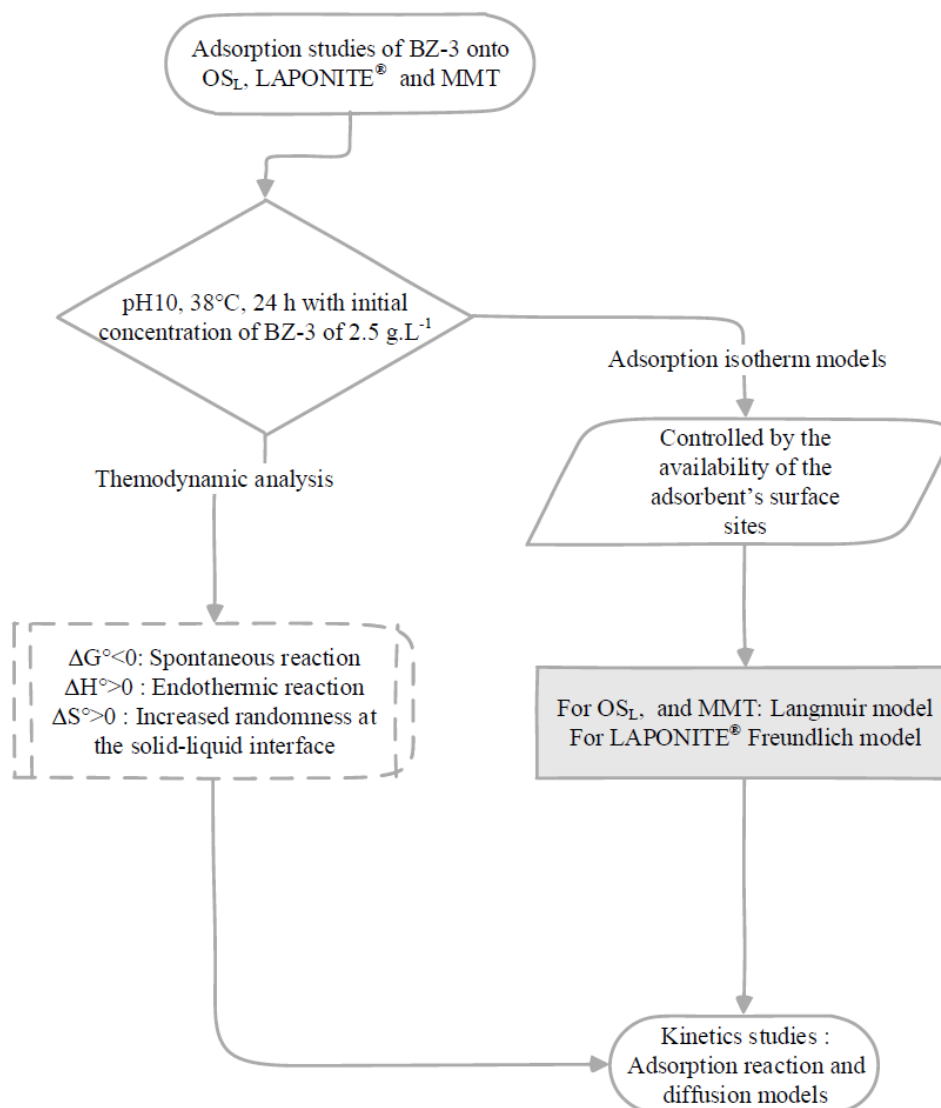


Fig. 1. Preview depicting the main adsorption isotherm equilibrium parameters for the three adsorbents according to Charaabi *et al.* [17].

3.1. Adsorption kinetics

The adsorption kinetics of BZ-3 adsorption onto OS_L, LAPONITE® and MMT were investigated in closed batch system at pH 10 and 38 °C, with the initial BZ-3 concentration of 2.5 g L⁻¹. At low concentrations of BZ-3, results showed that a change in the equilibrium could be related to a chemisorption process taking place first at the surface of adsorbents and followed by a second layer of adsorbed compounds due to a decrease in the mass transfer resistance between the BZ-3 ethanolic solution and the adsorbent. The occupation of the adsorbent's available binding sites when the concentration of BZ-3 increased could generate the dependence of the adsorption process to the initial concentration. At higher concentrations of BZ-3, the competition between BZ-3 and available binding sites increased. Results showed that for the three adsorbents, curves presented a similar behavior [39]

with a rapid initial removal then a gradual increase to finally reach a plateau when initial BZ-3 concentration exceeded 2.5 g L^{-1} (Fig. 1) [17]. The adsorption's contact time showed a rapid initial uptake for all three adsorbents occurred within the first 200 min (Fig. 2) and the adsorptive capacity was 300, 150 and 200 mg g^{-1} for OS_L, LAPONITE[®] and MMT, respectively.

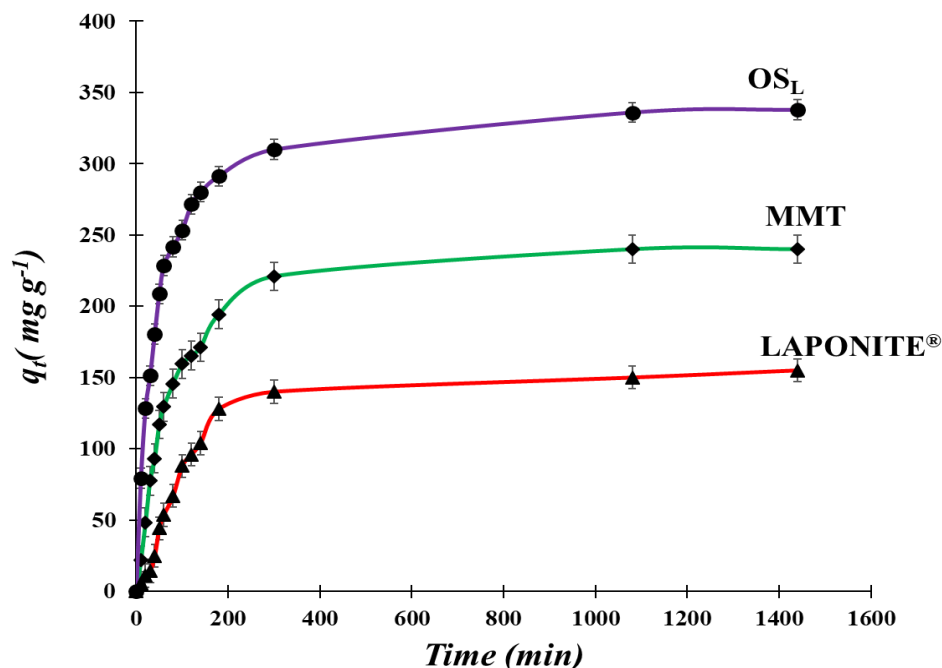


Fig. 2. Experimental adsorbed quantity of BZ-3 ($C_0 = 2.5 \text{ g L}^{-1}$) onto OS_L, LAPONITE[®] and MMT as a function of time in closed batch system at 38 °C, pH 10.

Based on the previous results [17], the equilibrium data onto the three adsorbents was modeled using the expression of Langmuir adsorption isotherm model to describe the interactions of BZ-3 onto OS_L and MMT, whereas LAPONITE[®] fitted best with the Freundlich model (Fig. 1). For all adsorbents, results indicated favorable kinetics and the adsorption process, determined the rate limiting step was the fundamental approach [26].

In order to determine the rate-limiting step in the adsorption process in this study, the experimental data of the kinetic adsorption were subjected to adsorption reaction empirical and diffusional models.

3.2. The adsorption-reaction empirical models

3.2.1. The PFO model

PFO model did not fit well with the experimental data for OS_L, LAPONITE[®] and MMT ($R^2 < 0.875$ and $ARE > 5\%$) as described in Fig. 3. According to the PFO assumptions, the adsorption occurred solely due the concentration gradient between bulk solution and adsorbent surface [40]. Marco-Brown *et al.* have obtained these results with the adsorption of crystal violet on MMT [41], and Cao *et al.* described the good fitting of Laponite[®] in the adsorption of Cu^{2+} [11], while González *et al.* showed

that the PFO was the predominant model when Laponite® was functionalized with the amine groups in the aqueous adsorption of trimethoprim [10].

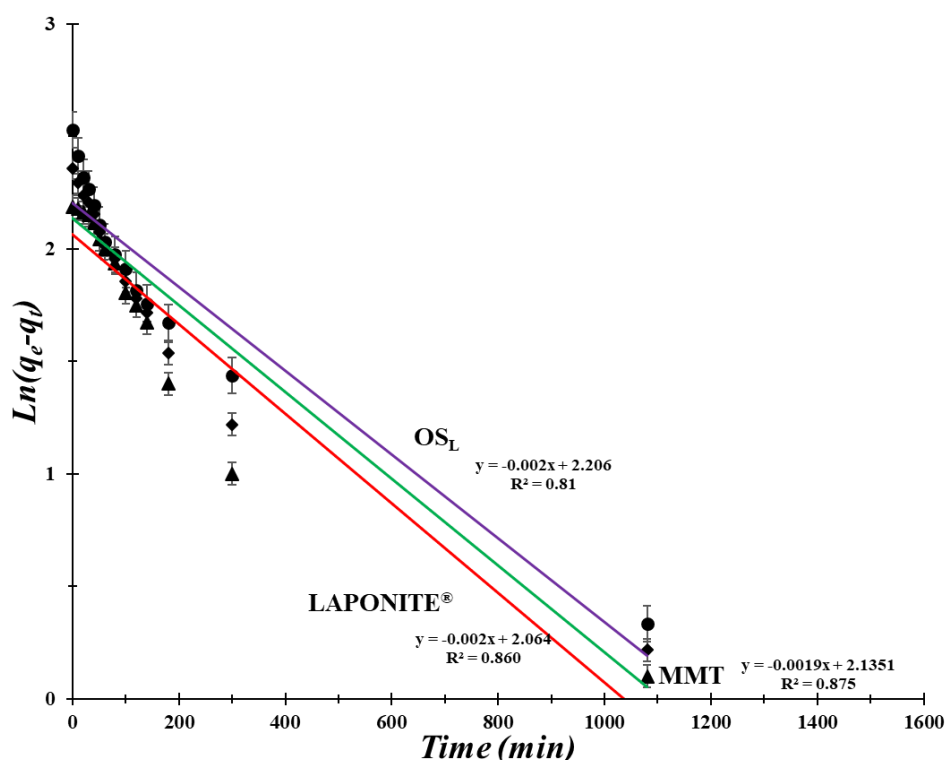


Fig. 3. PFO adsorption kinetics model of BZ-3 onto (a) OS_L, (b) LAPONITE® and (c) MMT with the adsorbent dosage of 5 g, and initial BZ-3 concentration 2.5 g L⁻¹ at 38°C, pH 10.

3.2.2. The PSO model

The PSO model assumed that the adsorption process involved various mechanisms including chemical and electrostatic interactions between adsorbate molecules and functional groups on the surface of adsorbent [42] and that the number of occupied sites would be proportional to BZ-3 concentration [41]. As it has been previously described for MMT [40], the PSO model showed a good fit with experimental data ($R^2 > 0.96$ and $ARE < 5\%$) (Table 1) and this model has been reported as well for 2:1 dioctahedral clay derivatives by Gulen and Demircivi in the adsorption of fluoroquinolones [43]. A good fitting of Laponite® in the adsorption of Cu²⁺ was described as well by Cao *et al.* [11].

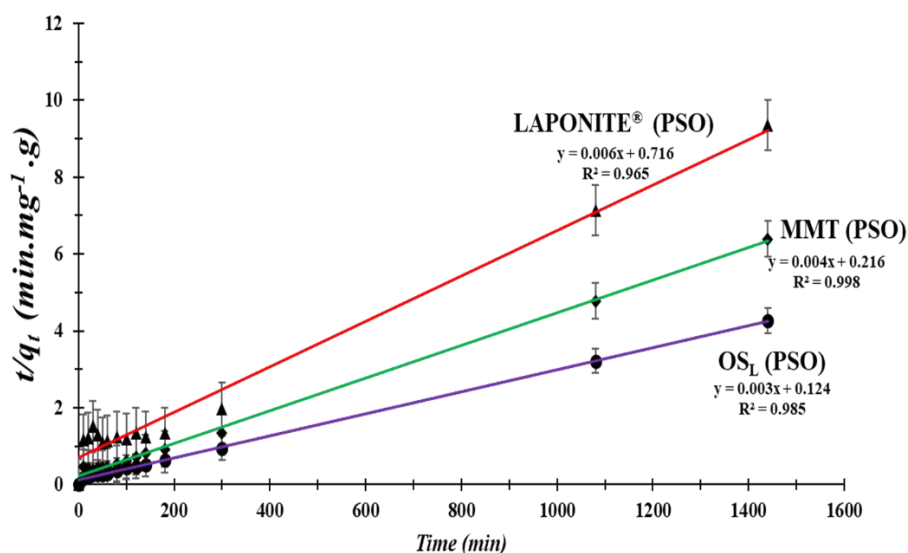


Fig. 4. PSO adsorption kinetics model of BZ-3 onto (a) OSL, (b) LAPONITE® and (c) MMT with the adsorbent dosage of 5 g, and initial BZ-3 concentration 2.5 g L^{-1} at 38°C , pH 10.

When comparing the mathematical PFO and PSO with the experimental data, it can be clearly observed that the PSO models best fitted with all the three adsorbents which confirmed that chemical reaction was significant in the rate-controlling step [13] [17] but other steps might be rate-determining steps which was studied with the WM intraparticle diffusion model and the SDM model to better understand the physical interaction of BZ-3 with the three adsorbents.

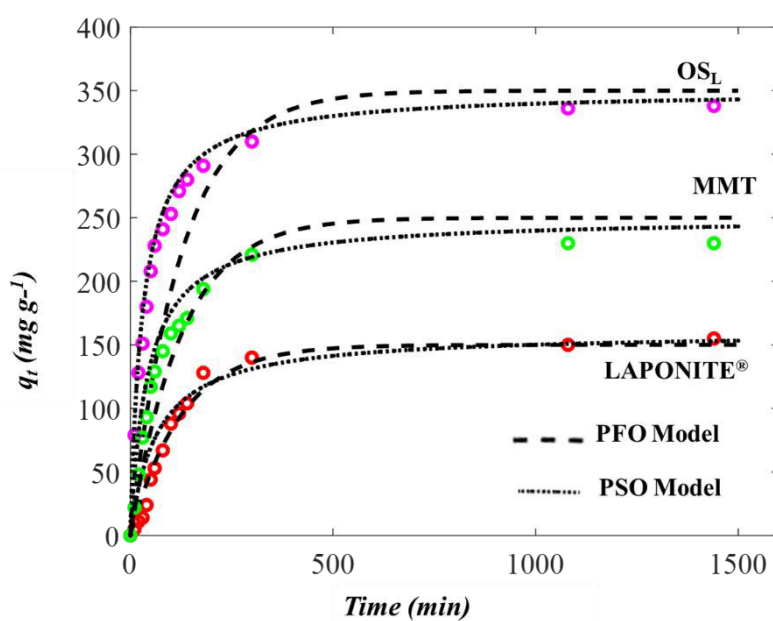


Fig. 5. Mathematical PSO and PFO adsorption kinetics models fitting with experimental data. Adsorption kinetics of BZ-3 on OSL, LAPONITE® and MMT with the adsorbent dosage of 5 g, and initial BZ-3 concentration 2.5 g L^{-1} at 38°C , pH 10.

3.2.3. The Elovich model

As reported by Inyang *et al.*, the Elovich model could be used to describe the kinetics of heterogeneous chemisorption more precisely of gases on solid surfaces [44]. The results of the Elovich kinetics model for the adsorption onto OS_L, LAPONITE® and MMT are described in Fig. 6.

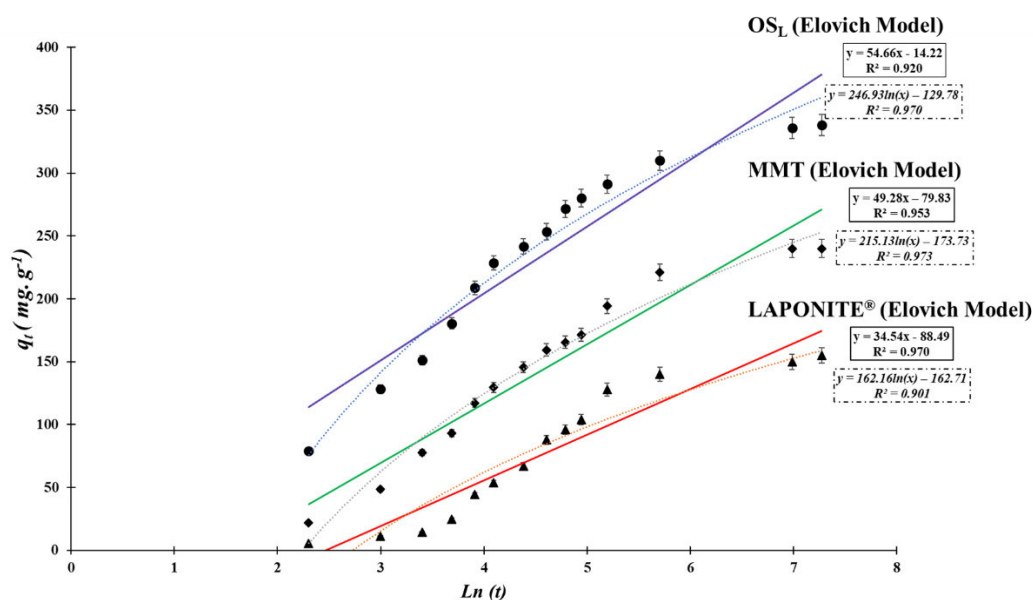


Fig. 6. Elovich kinetics model for the adsorption onto (a) OS_L, (b) LAPONITE® and (c) MMT with the adsorbent dosage of 5 g, and initial BZ-3 concentration 2.5 g L⁻¹ at 38°C, pH 10.

The results confirmed the monolayer aspect of the adsorption of BZ-3 on the surface of the three adsorbents with showed a good fit with experimental data ($R^2 > 0.9$) which was in the range described by Seifi *et al.* when describing the Elovich model for the adsorption of aromatic components by natural zeolite particles [45].

Table 1

Parameters of the kinetic models for the adsorption of BZ-3 adsorption onto the three adsorbents.

Models	OS _L	LAPONITE®	MMT
Adsorption reaction models			
Pseudo-first-order (PFO) model			
k_1 (min ⁻¹)	0.005	0.002	0.004
R^2	0.810	0.860	0.875
ARE	12.0	15.0	10.0
Pseudo-second-order (PSO) model			

k_2 (g mg ⁻¹ min ⁻¹)	0.007	0.001	0.002
R^2	0.985	0.965	0.998
ARE	1.0	2.0	2.5
Elovich model			
α (mg g ⁻¹ min ⁻¹)	3.8	6	5.4
β (mg g ⁻¹)	0.018	0.031	0.020
R^2	0.920	0.970	0.953
ARE	2.0	3.0	5.0
Diffusion models			
Weber-Morris (WM) model			
K_{WM} (mg g ⁻¹ min ^{-0.5})	25/11.6/1.4	10/0.6	17/1
C	22.8/139/286	-24/127	-11/200
R^2	0.940/0.980/0.970	0.890/0.560	0.964/0.580
ARE	1.30/8.30/2.80	0.80/2.50	2.07/3.60
Surface diffusion model (SDM)			
$k_f \times 10^4$ (cm ² min ⁻¹)	1.5	0.6	0.8
$D_s \times 10^5$ (cm ² min ⁻¹)	80	60	75
R^2	0.950	0.986	0.936
ARE	4.0	0.4	3.9

3.3. The diffusion models

3.3.1. The WM model

In this study, the Weber-Morris (WM) model was applied to identify the diffusion mechanism of the BZ-3 adsorption onto the three adsorbents. Fig. 7 displayed the data of q_t versus $t^{0.5}$ for the adsorption of the BZ-3 onto the three adsorbents. q_t versus $t^{0.5}$ should be a straight line in case only rate-limiting step is intraparticle-diffusion [46].

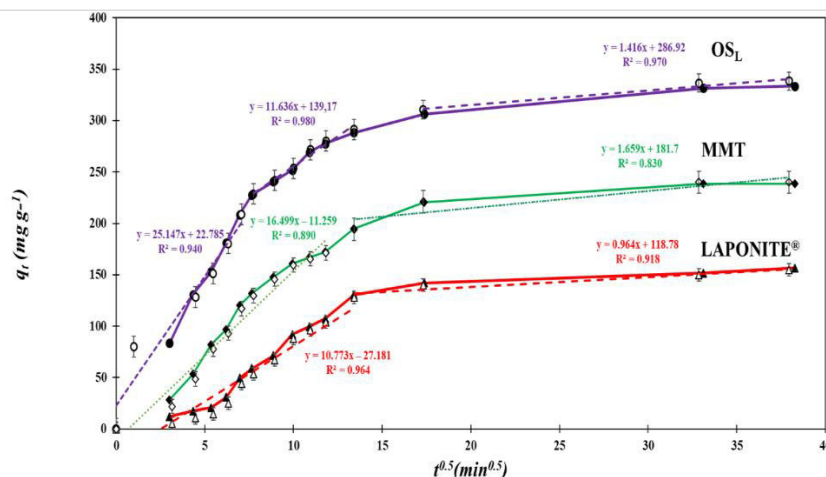


Fig. 7. Weber-Morris model for the adsorption of BZ-3 onto (a) OS_L, (b) LAPONITE® and (c) MMT with the adsorbent dosage of 5 g, and initial BZ-3 concentration 2.5 g L⁻¹, at 38°C and pH 10.

However, as it can be seen, the adsorption process can be divided into three linearities for OS_L and two for LAPONITE® and MMT. For OS_L particles, the multilinearity [43] indicated that the adsorption process occurred in three steps including (1) diffusion of the BZ-3 through the solvent to reach the external OS_L surface, (2) intraparticle diffusion and (3) rapid adsorption onto adsorption site of OS_L particles. For LAPONITE® and MMT, the multilinearity of the plot of $t^{0.5}$ vs. q_t (Fig.7) [47] can be divided into two steps indicating that two main mechanism are involved in the adsorption namely (1) external mass transfer and (2) intraparticle diffusion. For the three adsorbents, within the first phase ($t=0$ to, $t=100$, 400 and 225 min for OS_L, LAPONITE® and MMT, respectively) a good linearity with a steeper slope was observed, indicating that the adsorption rate (due to the external diffusion) was relatively rapid [35]. After this first phase, another linearities with a smoother slope were observed which suggests that both film diffusion and intraparticle diffusion contributed to the adsorption process [48].

In addition, the intra-particle diffusion plots of the three adsorbents provide a linear relationship; however, none of the lines passed through the origin [47], $I=0$.

This indicates that the intraparticle diffusion is involved in the adsorption process but not the only rate-controlling step and other mechanisms such as complexation or ion-exchange may also control the rate of adsorption. These results have been also described by Marco-Brown *et al.* for MMT in the adsorption of picloram [48]. In all cases, it is proven that intraparticle diffusion provided a high contribution to the adsorption mechanism onto the OS_L, LAPONITE® and MMT particles used as adsorbents in this investigation.

Table 2.

Adsorbents physical properties

Particles	Porosity (ϵ_p)	Pores diameter (μm)	SSA (S_{BET}) ($\text{m}^2 \text{g}^{-1}$)	Bulk ρ_p (g cm^{-3})	True ρ_p (g cm^{-3})	r_p (nm)
OS_L	16%	6.7	9	0.9	1.07	600
LAPONITE[®]	1%	11	350	0.99	1	500
MMT	57%	0.01/7	75	0.5	1.16	300

3.3.2. The SDM model

The surface diffusion model (SDM) is assumed to be the only intraparticle diffusion controlling mechanism [48]. In this study, the numerical pathway for resolving this model allowed to obtain optimal values of D_s . Fig. 8 showed the fitted experimental data with the predicted adsorption profile obtained by SDM model using the best D_s value. As shown in Fig. 8, the agreement between the experimental data and theoretically predicted curves was quite good. The obtained value of R^2 and ARE (Table 1) confirmed the above observation. For the adsorption onto LAPONITE[®], the SDM was the best-fitting model from all the used model in this study due to the higher R^2 value and the lowest ARE values. The explanation could be related to the special arrangement of the Laponite[®] particles in house of cards. The functionalization of Laponite[®] by amino groups made the adsorption less efficient as described by Ghadiri et al. in the application of wound healing [49]. The SDM was not found to be the best fitting model for OS_L and MMT however the relative high value of R^2 and ARE for both OS_L and MMT suggested that the surface diffusion was involved in the adsorption mechanism of BZ-3 onto these two adsorbents.

The D_s estimated in this investigation were found to 80, 60 and 75 min^{-1} OS_L, LAPONITE[®] and MMT respectively. These results have been similarly described by Souza *et al.* in the SDM modeling of bentonite's dye adsorption where they demonstrated that internal resistance (pore or surface) could be neglected [50].

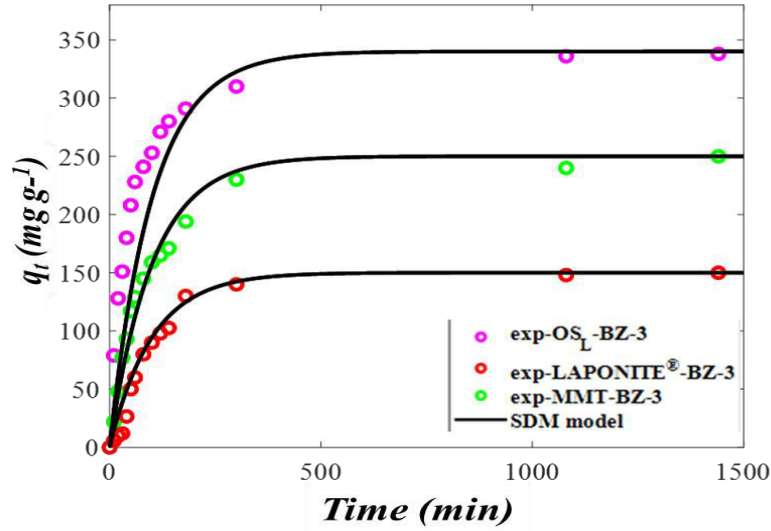


Fig. 8. Experimental data and mathematical modeling by SDM for the adsorption of BZ-3 on (a) OS_L, (b) LAPONITE[®] and (c) MMT with the adsorbent dosage of 5 g, and initial BZ-3 concentration 2.5 g L⁻¹, at 38°C and pH 10.

The difference in D_s value could be due to the difference in surface morphology and/or the interaction between BZ-3 and each of the three adsorbents. The graphs were plotted vs time and each adsorbent (Fig. 8) and as it can be observed, the amount of BZ-3 adsorbed at higher radial position was larger than at lower radial position. The different adsorbents had different specific physical characteristics (Table 2) which could not enable the harmonization of the 3D axis in Fig. 8. Moreover, the adsorption capacity of each adsorbent increased smoothly along the radius r and over time (t) until equilibrium was achieved. Yao and Chen have demonstrated that the early stages of the adsorption were related to the adsorbed amount from zero to about half of the equilibrium value and that the late adsorption stage covered the remaining 70 to 100% of the adsorption equilibrium value [36].

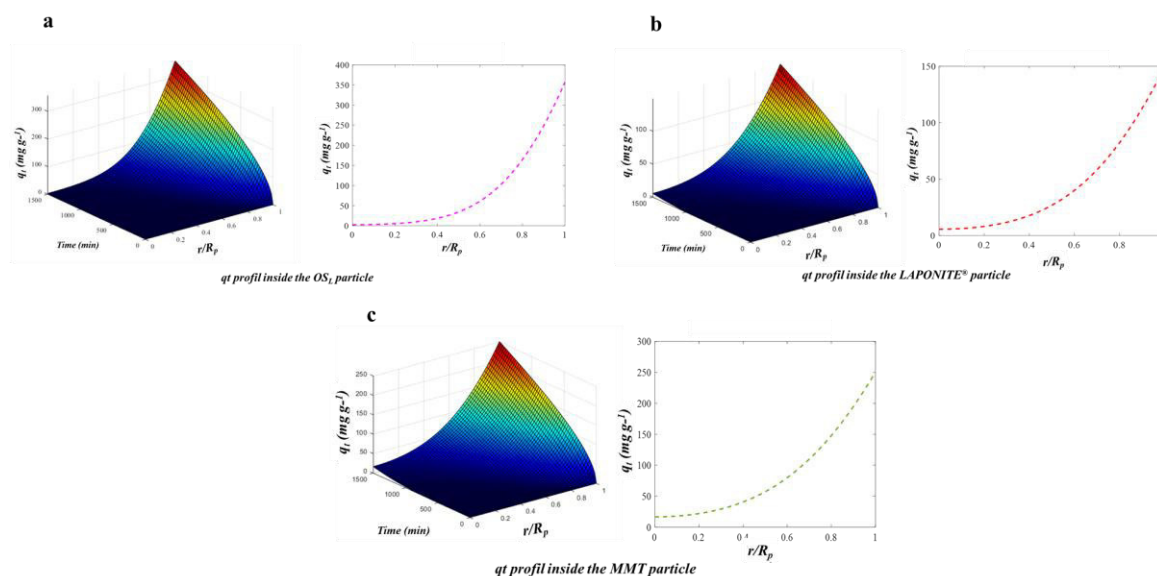


Fig. 9. Surface plot for the solution to the SDM model for (a) OS_L, (b) LAPONITE® and (c) with the adsorbent dosage of 5 g, and initial BZ-3 concentration 2.5 g L⁻¹, at 38°C and pH 10.

4. Conclusion

The adsorption of BZ-3 onto OS_L, LAPONITE® and MMT, was investigated using two types of kinetic models. On the one hand, three reaction-adsorption models namely the pseudo-first order (PSO), the pseudo-second order (PSO) and the Elovich models. On the other hand, two mechanism models, the Weber-Morris (WM) and the surface diffusion (SDM) models. The modeling study thus made it possible to better describe the adsorption process of BZ-3 on the three adsorbents. Since the adsorption data were subjected to a phenomenological modeling with different models, this approach allowed to complete the results obtained during the previous study of adsorption equilibrium [17] and thus to have a deeper comprehension of the adsorption phenomenon. OS_L, LAPONITE® and MMT have shown favorable kinetics resulting in an exponential increase in adsorption capacity in the first two hours. In addition, it has been found that the PSO described the adsorption process of BZ-3 onto OS_L, LAPONITE® and MMT with high accuracy. According to this model, adsorption would be controlled by the adsorbed-adsorbent interaction. It is therefore a chemisorption. PSO is one of the most described kinetic models for the adsorption of organic molecule on natural or modified clays [40] [43]. Furthermore, the mass transfer in the adsorption onto the three adsorbents was mostly based on surface diffusion and the SDM can be used to provide useful prediction of kinetic behavior of the three adsorbents especially for LAPONITE®. The mechanism of BZ-3 onto OS_L, LAPONITE® and MMT appeared to implicate more than one phenomenon. Among the difficulties related to clay derivatives, the swelling or structural change that could explain why the modeling of the kinetic process was complicated [51].

The mechanism of BZ-3 on OS_L, LAPONITE® and MMT seemed to involve two stages: surface diffusion of BZ-3, followed by a π - π interaction between the aromatic nuclei of BZ-3 and the adsorbent. The organic molecule-adsorbent interaction was the kinetically limiting step in the case of OS_L and

MMT while the surface diffusion was the kinetically limiting step in the case of LAPONITE®. The proposed methodology has proven to be an essential tool for studying the phenomenon involved in adsorption systems. Therefore, such a finding can be used for the implementation of scaling up the process. BZ-3 desorption tests are currently being carried out to study the ability of OS_L particles to act as a carrier of active molecules. In addition, the BZ-3 will be replaced by another bioactive molecule with the same range of *pKa* and *LogP* to study the possibility of developing hybrids, OS_L-molecule with improved biological activities.

Conflict of interest

The authors declare that they have no competing interest.

Acknowledgements

The authors would like to thank the “Ecole de Biologie Industrielle” (EBI) for the full funding of this study. The authors would like to thank Dr. Mohamed Guerrouache for the porosity measurements.

References

1. G. Crini, E. Lichtfouse, L.D. Wilson, N. Morin-Crini, Adsorption-Oriented Processes Using Conventional and Non-conventional Adsorbents for Wastewater Treatment, in: G. Crini, E. Lichtfouse (Eds.), Green Adsorbents Pollut. Remov. Fundam. Des., Springer International Publishing, Cham, (2018) 23-71. https://doi.org/10.1007/978-3-319-92111-2_2.
2. C. Aguzzi, P. Cerezo, C. Viseras, C. Caramella, Use of clays as drug delivery systems: Possibilities and limitations, Appl. Clay Sci. 36 (2007) 22-36. <https://doi.org/10.1016/j.clay.2006.06.015>.
3. K.G. Bhattacharyya, S.S. Gupta, Adsorption of a few heavy metals on natural and modified kaolinite and montmorillonite: a review. Adv. Colloid. Int. Sci. 140 (2008)114-131. <https://doi.org/10.1016/j.cis.2007.12>.
4. T. Ngulube, J.R. Gumbo, V. Masindi, A. Maity, An update on synthetic dyes adsorption onto clay based minerals: a state-of-art review. J. Environ. Manag. 191 (2017) 35-57. <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2017.12.031>.
5. M. K, Uddin. A review on the adsorption of heavy metals by clay minerals, with special focus on the past decade. Chem. Eng. J. 308 (2017) 438-462. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2016.09.029>.
6. J. L., Marco-Brown, M. M., Areco, R. M. T. Sánchez, M. dos Santos Afonso. Adsorption of picloram herbicide on montmorillonite: kinetic and equilibrium studies. Colloids Surf. A Physicochem. Eng. Asp. 449 (2014) 121-128. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2014.02.038>.

7. A. M. Awad, S. M. Shaikh, R. Jalab, M. H. Gulied, M. S. Nasser, A. Benamor, S. Adham. Adsorption of organic pollutants by natural and modified clays: a comprehensive review. *Sep. Purif.* (2019) 115719. <https://doi.org/10.1016/j.seppur.2019.115719>.
8. H. Tomás, C.S. Alves, J. Rodrigues, Laponite®: A key nanoplatform for biomedical applications?, *Nanomedicine Nanotechnol. Biol. Med.* 14 (2018) 2407-2420. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2017.04.016>.
9. D. Xu, C. Hodges, Y. Ding, S. Biggs, A. Brooker, D. York. A QCM study on the adsorption of colloidal laponite at the solid/liquid interface. *Langmuir*, 26 (2010), 8366-8372. <https://doi.org/10.1021/la904784a>.
10. B. González, T. H. da Silva, K. J. Ciuffi, M. A. Vicente, R. Trujillano, V. Rives, A. Gil. Laponite functionalized with biuret and melamine—Application to adsorption of antibiotic trimethoprim. *Micropor. Mesopor. Mat.* 253 (2017) 112-122. <https://doi.org/10.1016/j.micromeso.2017.06.047>.
11. J. Cao, H. Cao, Y. Zhu, S. Wang, D. Qian, G. Chen, W. Huang. Rapid and effective removal of Cu²⁺ from aqueous solution using novel chitosan and laponite-based nanocomposite as adsorbent. *Polymers*, 9 (2017) 5. doi: 10.3390/polym9010005.
12. S. Lagergren, Zur theorie der sogenannten adsorption gelöster stoffe (About the theory of so-called adsorption of soluble substances). *Kungliga Svenska Vetenskapsakademiens Handlingar* 4 (1898) 1-39.
13. Y.S. Ho, G. McKay, Pseudo-second order model for sorption processes, *Process Biochem.* 34 (1999) 451-465. [https://doi.org/10.1016/S0032-9592\(98\)00112-5](https://doi.org/10.1016/S0032-9592(98)00112-5).
14. W.J. Weber, J.C. Morris, Kinetics of Adsorption on Carbon from Solution, *J. Sanit. Eng. Div.* 89 (1963) 31–60. [https://doi.org/10.1016/S0009-2509\(02\)00306-8](https://doi.org/10.1016/S0009-2509(02)00306-8).
15. J.P. Simonin, On the comparison of pseudo-first order and pseudo-second order rate laws in the modeling of adsorption kinetics, (2016). <https://hal.sorbonne-universite.fr/hal-01311325> (accessed November 27, 2019).
16. K. Y. Foo, B.H. Hameed. Insights into the modeling of adsorption isotherm systems. *Chem. Eng. J.* 156(1) (2010) 2-10.
17. S. Charaabi, L. Tchara, C. Marminon, Z. Bouaziz, G. Holtzinger, A.M. Pensé-Lheritier, M. Le Borgne, S. Issa. A comparative adsorption study of benzophenone-3 onto synthesized lipophilic organosilicate, Laponite and montmorillonite. *Appl. Clay Sci.* 170 (2019) 114-124. <https://doi.org/10.1016/j.clay.2019.01.005>.
18. S. Charaabi, P.E. Tchara, Z. Bouaziz, C. Marminon, G. Holtzinger, A.M. Pensé-Lheritier, M. Le Borgne, S. Issa. Ebisilc® organosilicate particles for innovative galenic formulation. *Ann. Pharmacol. Pharm.* 2 (2017) 1103. HAL Id: hal-01806454 <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01806454>.

19. Additives, B. Y. K. (2014). Instruments. Laponite Performance Additives, Technical Information B-RI 21.
20. S. Kim, K. Choi Occurrences, toxicities, and ecological risks of benzophenone-3, a common component of organic sunscreen products: A mini-review. *Env. Int.* 70 (2014) 143-57.
21. P. Kullavanijaya, H.W. Lim. Photoprotection. *J. Am. Acad. Dermatol.* 52 (2005) 937-58.
22. R. Lorentz, Y. Rahali, S. Issa, Y. Bensouda, G. Holtzinger, A. Aoussat, A.-M. Pensé-Lhéritier, One-pot synthesis of sub-micron organosilicate particles for the formulation of Pickering emulsions, *Powder Technol.* 264 (2014) 446-457. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2014.05.035>.
23. J. Wang, X., Guo. Adsorption kinetic models: Physical meanings, applications, and solving methods. *J. Hazard. Mater.* (2020) 122156. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2020.122156>.
24. E.W. Washburn. The dynamics of capillary flow. *Phys. Rev.*, 17 (1921), p. 374. <https://doi.org/10.1103/PhysRev.17.273>.
25. M. E. Houben, G. Desbois, J. L. Urai. Pore morphology and distribution in the Shaly facies of Opalinus Clay (Mont Terri, Switzerland): Insights from representative 2D BIB–SEM investigations on mm to nm scale. *Appl. Clay Sci.* 71 (2013) 82-97. <https://doi.org/10.1016/j.clay.2012.11.006>.
26. V. J. Inglezakis, M. M. Fyrillas, J. Park. Variable diffusivity homogeneous surface diffusion model and analysis of merits and fallacies of simplified adsorption kinetics equations. *J. Hazard. Mater.* 367 (2019) 224-245. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2018.12.023>.
27. H. N. Tran, S. J. You, A. Hosseini-Bandegharai, H. P. Chao. Mistakes and inconsistencies regarding adsorption of contaminants from aqueous solutions: a critical review. *Water Res.* 120 (2017) 88-116. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2017.04.014>.
28. S. Azizian. Kinetic models of sorption: a theoretical analysis. *J Colloid Interf. Sci.* 276 (2004) 47–52. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2004.03.048>.
29. S. Roginsky, Y. B. Zeldovich. The catalytic oxidation of carbon monoxide on manganese dioxide. *Acta Phys. Chem. USSR*, 1(554) (1934) 2019.
30. D.E.P. Sumalapao, J.R. Distor, I.D. Ditan, N.T.S. Domingo, L.F. Dy, N.R. Villarante, Biosorption Kinetic Models on the Removal of Congo red onto Unripe Calamansi (Citrus microcarpa) peels, *Orient. J. Chem.* 32 (2016) 2889–2900.
31. C.W. Cheung, J.F. Porter, G. McKay, Sorption kinetic analysis for the removal of cadmium ions from effluents using bone char, *Water Res.* 35 (2001) 605–612. [https://doi.org/10.1016/s0043-1354\(00\)00306-7](https://doi.org/10.1016/s0043-1354(00)00306-7).
32. H. Qian, Y.-L. Lin, B. Xu, L.-P. Wang, Z.-C. Gao, N.-Y. Gao. Adsorption of haloforms onto GACs: Effects of adsorbent properties and adsorption mechanisms, *Chem. Eng. J.* 349 (2018) 849–859. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2018.05.131>.

33. P. R. Souza, G. L. Dotto, N. P. G. Salau. Detailed numerical solution of pore volume and surface diffusion model in adsorption systems. *Chem. Eng. Res. Des.* 122 (2017) 298-307. <https://doi.org/10.1016/j.cherd.2017.04.021>.
34. R. Ocampo-Pérez, R. Leyva-Ramos, E. Padilla-Ortega. Equilibrium and kinetic adsorption of organic compounds onto organobentonite: application of a surface diffusion model. *Adsorpt. Ci. Technol.* 29(10) (2011) 1007-1024. <https://doi.org/10.1260/0263-6174.29.10.1007>.
35. S.P.D. Monte Blanco, F.B. Scheufele, A.N. Módenes, F.R. Espinoza-Quñones, P. Marin, A.D. Kroumov, C.E. Borba, Kinetic, equilibrium and thermodynamic phenomenological modeling of reactive dye adsorption onto polymeric adsorbent, *Chem. Eng. J.* 307 (2017) 466–475. doi:10.1016/j.cej.2016.08.104.
36. C. Yao, T. Chen. A new simplified method for estimating film mass transfer and surface diffusion coefficients from batch adsorption kinetic data. *Chem. Eng. J.* 265 (2015) 93-99. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2014.12.005>.
37. H. Qiu, L. Lv, B. C. Pan, Q. J. Zhang, W. M. Zhang, Q. X. Zhang. Critical review in adsorption kinetic models. *J. Zhejiang Univ. Sci. A*, 10(5) (2009) 716-724. [https://doi-org.faraway.parisnanterre.fr/10.1631/jzus.A0820524](https://doi.org/faraway.parisnanterre.fr/10.1631/jzus.A0820524).
38. G. L. Dotto, L. A. A. Pinto. Adsorption of food dyes acid blue 9 and food yellow 3 onto chitosan: Stirring rate effect in kinetics and mechanism. *J. Hazard. Mater.* 187(1-3) (2011) 164-170. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2011.01.016>.
39. G. S. Maia, J. R. de Andrade, M. G. da Silva, M. G. Vieira. Adsorption of diclofenac sodium onto commercial organoclay: kinetic, equilibrium and thermodynamic study. *Powder Technol.* 345 (2019) 140-150. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2018.12.097>.
40. L. Wei, T. Hong, X. Li, M. Li, Q. Zhang, T. Chen, New insights into the adsorption behavior and mechanism of alginic acid onto struvite crystals, *Chem. Eng. J.* 358 (2019) 1074–1082. doi:10.1016/j.cej.2018.10.110.
41. J. L. Marco-Brown, L. Guz, M.S. Olivelli, B. Schampera, R.T. Sánchez, G. Curutchet, R. Candal. New insights on crystal violet dye adsorption on montmorillonite: kinetics and surface complexes studies. *Chem. Eng. J.* 333 (2018) 495-504. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2017.09.172>.
42. A. Chatterjee, S. Schiewer, Multi-resistance kinetic models for biosorption of Cd by raw and immobilized citrus peels in batch and packed-bed columns, *Chem. Eng. J.* 244 (2014) 105–116. doi:10.1016/j.cej.2013.12.017.
43. B. Gulen, P. Demircivi. Adsorption properties of fluoroquinolone type antibiotic ciprofloxacin into 2: 1 dioctahedral clay structure: Box-Behnken experimental design. *J. Mol. Struct* (2020) 127659. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2019.127659>.

44. H. I. Inyang, A. Onwawoma, A., S. Bae. The Elovich equation as a predictor of lead and cadmium sorption rates on contaminant barrier minerals. *Soil Till. Res.* (2016) 155, 124-132. <https://doi.org/10.1016/j.still.2015.07.013>.
45. L. Seifi, A. Torabian, H. Kazemian, G. N. Bidhendi, A. A. Azimi, F Farhadi, S. Nazmara. Kinetic study of BTEX removal using granulated surfactant-modified natural zeolites nanoparticles. *Water Air Soil Pollut.* 219(1-4) (2011) 443-457. 10.1007/s11270-010-0719-z.
46. A. Alshameri, H. He, J. Zhu, Y. Xi, R. Zhu, L. Ma, Q. Tao, Adsorption of ammonium by different natural clay minerals: Characterization, kinetics and adsorption isotherms, *Appl. Clay Sci.* 159 (2018) 83–93. doi:10.1016/j.clay.2017.11.007.
47. D. Podstawczyk, A. Witek-Krowiak. Novel nanoparticles modified composite eco-adsorbents- A deep insight into kinetics modelling using numerical surface diffusion and artificial neural network models. *Chem. Eng. Res. Des.* (2016) 109, 1-17.
48. J. L. Marco-Brown, M. M. Areco, R. M. T. Sánchez, M. dos Santos Afonso. Adsorption of picloram herbicide on montmorillonite: kinetic and equilibrium studies. *Colloids Surf. A Physicochem. Eng. Asp.* 449 (2014) 121-128. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2014.02.038>.
49. M. Ghadiri, W. Chrzanowski, W.H. Lee, R. Rohanizadeh. Layered silicate clay functionalized with amino acids: wound healing application. *RSC Adv.* 4(67) (2014) 35332-35343. 10.1039/c4ra05216a.
50. L. Wei, T. Hong, X. Li, M. Li, Q. Zhang, T. Chen, New insights into the adsorption behavior and mechanism of alginic acid onto struvite crystals, *Chem. Eng. J.* 358 (2019) 1074–1082. doi:10.1016/j.cej.2018.10.110.
51. P. R. Jeon, J. Choi, T. S. Yun, C. H. Lee. Sorption equilibrium and kinetics of CO₂ on clay minerals from subcritical to supercritical conditions: CO₂ sequestration at nanoscale interfaces. *Chem. Eng. J.* (2014) 255, 705-715. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2014.06.090>.

3.8. Conclusion et perspectives

L'étude de la modélisation cinétique de l'adsorption de BZ-3 sur l'OSL, Lap et MMT a été réalisée à l'aide des modèles suivants de type pseudo-premier ordre, pseudo-second ordre, Elovich, modèle de Weber-Morris et modèle de diffusion en surface (SDM). L'étude de modélisation a permis de mieux décrire le processus d'adsorption de BZ-3 sur les trois adsorbants. OSL, Lap et MMT ont montrés une cinétique favorable. Le transfert de masse de BZ-3 sur les trois adsorbants était principalement basé sur la diffusion en surface et le SDM peut être utilisé pour fournir une prédiction utile du comportement cinétique des trois adsorbants, en particulier pour Lap. Le mécanisme de BZ-3 sur OSL, Lap et MMT semblait impliquer plus d'un phénomène. Deux étapes pourraient être principalement impliquées dans l'adsorption : la diffusion en surface de BZ-3, suivie d'une interaction de type π - π entre les noyaux aromatiques de la BZ-3 et l'adsorbant. La diffusion en surface est l'étape cinétiquement limitante dans le cas de Lap tandis que l'interaction molécule organique-adsorbant est l'étape cinétiquement limitante dans le cas de l'OSL et de la MMT. La méthodologie proposée s'est avérée un outil incontournable pour l'étude du phénomène impliqué dans les systèmes d'adsorption. Par conséquent, une telle constatation peut être utilisée pour la mise en œuvre de la transposition d'échelle du processus.

3.9. Références

- Li, Z., Liu, Y., Wang, H., Tsai, C. J., Yang, X., Xing, Y., ... & Webley, P. A. (2018). A numerical modelling study of SO₂ adsorption on activated carbons with new rate equations. *Chem En J*, 353, 858-866.
- Bhattacharyya, K. G., & Gupta, S. S. (2008). Adsorption of a few heavy metals on natural and modified kaolinite and montmorillonite: a review. *Ad in Coll and Inter Sc*, 140, 114-131.
- Aguzzi, C., Cerezo, P., Viseras, C., Caramella, C., 2007. Use of clays as drug delivery systems: Possibilities and limitations. *Appl. Clay Sci., Clays and Health* 36, 22–36. <https://doi.org/10.1016/j.clay.2006.06.015>
- Ahmad, Z.U., Yao, L., Wang, J., Gang, D.D., Islam, F., Lian, Q., Zappi, M.E., 2019. Neodymium embedded ordered mesoporous carbon (OMC) for enhanced adsorption of

- sunset yellow: Characterizations, adsorption study and adsorption mechanism. *Chem. Eng. J.* 359, 814–826. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2018.11.174>.
- Al-Rashdi, B., Tizaoui, C., Hilal, N. 2012. Copper removal from aqueous solutions using nano-scale diboron trioxide/titanium dioxide (B₂O₃/TiO₂) adsorbent. *Chem. Eng. J.*, 183, 294-302
- Alshameri, A., He, H., Zhu, J., Xi, Y., Zhu, R., Ma, L., Tao, Q., 2018. Adsorption of ammonium by different natural clay minerals: Characterization, kinetics and adsorption isotherms. *Appl. Clay Sci., Small Size – Big Science: The 3rd Asian Clay Conference* 159, 83–93. <https://doi.org/10.1016/j.clay.2017.11.007>.
- Anastopoulos, I., Bhatnagar, A., Lima, E.C., 2016. Adsorption of rare earth metals: A review of recent literature. *J. Mol. Liq.* 221, 954–962. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2016.06.076>.
- Awad, A.M., Shaikh, S.M.R., Jalab, R., Gulied, M.H., Nasser, M.S., Benamor, A., Adham, S., 2019. Adsorption of organic pollutants by natural and modified clays: A comprehensive review. *Sep. Purif. Technol.* 228, 115719. <https://doi.org/10.1016/j.seppur.2019.115719>.
- Charaabi, S., Tchare, L., Marminon, C., Bouaziz, Z., Holtzinger, G., Pensé-Lhéritier, A.-M., Le Borgne, M., Issa, S., 2019a. A comparative adsorption study of benzophenone-3 onto synthesized lipophilic organosilicate, Laponite and montmorillonite. *Appl. Clay Sci.* 170, 114–124. <https://doi.org/10.1016/j.clay.2019.01.005>.
- Charaabi, S., Tchare, L., Marminon, C., Bouaziz, Z., Holtzinger, G., Pensé-Lhéritier, A.-M., Le Borgne, M., Issa, S., 2019b. A comparative adsorption study of benzophenone-3 onto synthesized lipophilic organosilicate, Laponite and montmorillonite. *Appl. Clay Sci.* 170, 114–124. <https://doi.org/10.1016/j.clay.2019.01.005>.
- Chatterjee, A., Schiewer, S., 2014. Multi-resistance kinetic models for biosorption of Cd by raw and immobilized citrus peels in batch and packed-bed columns. *Chem. Eng. J.* 244, 105–116. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2013.12.017>.
- Corbett, J.F., 1972. Pseudo first-order kinetics. *J. Chem. Educ.* 49, 663. <https://doi.org/10.1021/ed049p663>
- Çoruh, S., Geyikçi, F., 2012. Adsorption of copper (II) ions on montmorillonite and sepiolite clays: equilibrium and kinetic studies. *Desalination Water Treat.* 45, 351–360. <https://doi.org/10.1080/19443994.2012.692058>
- Crank, J. (1979). *The mathematics of diffusion*. Oxford university press.

- Crini, G., Badot, P.-M., 2008. Application of chitosan, a natural aminopolysaccharide, for dye removal from aqueous solutions by adsorption processes using batch studies: A review of recent literature. *Prog. Polym. Sci.* 33, 399–447. <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2007.11.001>
- Crini, G., Lichtfouse, E., Wilson, L.D., Morin-Crini, N., 2018. Adsorption-Oriented Processes Using Conventional and Non-conventional Adsorbents for Wastewater Treatment, in: Crini, G., Lichtfouse, E. (Eds.), *Green Adsorbents for Pollutant Removal: Fundamentals and Design, Environmental Chemistry for a Sustainable World*. Springer International Publishing, Cham, pp. 23–71. https://doi.org/10.1007/978-3-319-92111-2_2.
- Dotto, G.L., Pinto, L.A.A., 2011. Adsorption of food dyes acid blue 9 and food yellow 3 onto chitosan: Stirring rate effect in kinetics and mechanism. *J. Hazard. Mater.* 187, 164–170. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2011.01.016>.
- Dotto, G.L., Salau, N.P.G., Piccin, J.S., Cadaval, T.R.S., de Pinto, L.A.A., 2017. Adsorption Kinetics in Liquid Phase: Modeling for Discontinuous and Continuous Systems, in: Bonilla-Petriciolet, A., Mendoza-Castillo, D.I., Reynel-Ávila, H.E. (Eds.), *Adsorption Processes for Water Treatment and Purification*. Springer International Publishing, Cham, pp. 53–76. https://doi.org/10.1007/978-3-319-58136-1_3.
- Duarte Neto, J.F., Pereira, I.D.S., Silva, V.C. da, Ferreira, H.C., Neves, G. de A., Menezes, R.R., Duarte Neto, J.F., Pereira, I.D.S., Silva, V.C. da, Ferreira, H.C., Neves, G. de A., Menezes, R.R., 2018. Study of equilibrium and kinetic adsorption of rhodamine B onto purified bentonite clays. *Cerâmica* 64, 598–607. <https://doi.org/10.1590/0366-69132018643722429>.
- Giles, C.H., MacEwan, T.H., Nakhwa, S.N., Smith, D., 1960. 786. Studies in adsorption. Part XI. A system of classification of solution adsorption isotherms, and its use in diagnosis of adsorption mechanisms and in measurement of specific surface areas of solids. *J. Chem. Soc. Resumed* 3973–3993. <https://doi.org/10.1039/JR9600003973>.
- Gosset, T., Trancart, J.-L., Thévenot, D.R., 1986. Batch metal removal by peat. Kinetics and thermodynamics. *Water Res.* 20, 21–26. [https://doi.org/10.1016/0043-1354\(86\)90209-5](https://doi.org/10.1016/0043-1354(86)90209-5).
- Ho, Y.S., McKay, G., 1999a. Pseudo-second order model for sorption processes. *Process Biochem.* 34, 451–465. [https://doi.org/10.1016/S0032-9592\(98\)00112-5](https://doi.org/10.1016/S0032-9592(98)00112-5).

- Inglezakis, V.J., Fyrrillas, M.M., Park, J., 2019. Variable diffusivity homogeneous surface diffusion model and analysis of merits and fallacies of simplified adsorption kinetics equations. *J. Hazard. Mater.* 367, 224–245. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2018.12.023>.
- Lagergren, S. (1898) Zur theorie der sogenannten adsorption gelöster stoffe, *Kungliga Svenska Vetenskapsakademiens. Handlingar*, 24, 1-39.
- Likozar, B., Senica, D., Pavko, A., 2012. Comparison of adsorption equilibrium and kinetic models for a case study of pharmaceutical active ingredient adsorption from fermentation broths: parameter determination, simulation, sensitivity analysis and optimization. *Braz. J. Chem. Eng.* 29, 635–652. <https://doi.org/10.1590/S0104-66322012000300020>.
- Lorentz, R., Rahali, Y., Issa, S., Bensouda, Y., Holtzinger, G., Aoussat, A., Pensé-Lhéritier, A.-M., One-pot synthesis of sub-micron organosilicate particles for the formulation of Pickering emulsions. *Powder Technol.* 264, 446–457. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2014.05.035>.
- Marin, P., Borba, C. E., Módenes, A. N., Espinoza-Quiñones, F. R., de Oliveira, S. P. D., & Kroumov, A. D. 2014. Determination of the mass transfer limiting step of dye adsorption onto commercial adsorbent by using mathematical models. *Environmental technology*, 35(18), 2356-2364.
- McKay, G., 1998. Application of Surface Diffusion Model to the Adsorption of Dyes on Bagasse Pith. *Adsorption* 4, 361–372. <https://doi.org/10.1023/A:1008854304933>.
- Monte Blanco, S.P.D., Scheufele, F.B., Módenes, A.N., Espinoza-Quiñones, F.R., Marin, P., Kroumov, A.D., Borba, C.E., 2017a. Kinetic, equilibrium and thermodynamic phenomenological modeling of reactive dye adsorption onto polymeric adsorbent. *Chem. Eng. J.* 307, 466–475. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2016.08.104>.
- Monte Blanco, S.P.D., Scheufele, F.B., Módenes, A.N., Espinoza-Quiñones, F.R., Marin, P., Kroumov, A.D., Borba, C.E., 2017b. Kinetic, equilibrium and thermodynamic phenomenological modeling of reactive dye adsorption onto polymeric adsorbent. *Chem. Eng. J.* 307, 466–475. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2016.08.104>.
- Ocampo-Perez, R., Leyva-Ramos, R., Alonso-Davila, P., Rivera-Utrilla, J., Sanchez-Polo, M., 2010. Modeling adsorption rate of pyridine onto granular activated carbon. *Chem. Eng. J.* 165, 133–141. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2010.09.002>.

- Ocampo-Perez, R., Leyva-Ramos, R., Mendoza-Barron, J., Guerrero-Coronado, R.M., 2011. Adsorption rate of phenol from aqueous solution onto organobentonite: Surface diffusion and kinetic models. *J. Colloid Interface Sci.* 364, 195–204. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2011.08.032>.
- Plazinski, W., Rudzinski, W., Plazinska, A., 2009. Theoretical models of sorption kinetics including a surface reaction mechanism: A review. *Adv. Colloid Interface Sci.* 152, 2–13. <https://doi.org/10.1016/j.cis.2009.07.009>.
- Podstawczyk, D., Witek-Krowiak, A., 2016. Novel nanoparticles modified composite eco-adsorbents—A deep insight into kinetics modelling using numerical surface diffusion and artificial neural network models. *Chem. Eng. Res. Des.* 109, 1–17. <https://doi.org/10.1016/j.cherd.2016.01.008>.
- Qian, H., Lin, Y.-L., Xu, B., Wang, L.-P., Gao, Z.-C., Gao, N.-Y., 2018. Adsorption of haloforms onto GACs: Effects of adsorbent properties and adsorption mechanisms. *Chem. Eng. J.* 349, 849–859. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2018.05.131>.
- Qiu, H., Lv, L., Pan, B., Zhang, Q., Zhang, W., Zhang, Q., 2009. Critical review in adsorption kinetic models. *J. Zhejiang Univ.-Sci. A* 10, 716–724. <https://doi.org/10.1631/jzus.A0820524>.
- Richardson, S.D., Fasano, F., Ellington, J.J., Crumley, F.G., Buettner, K.M., Evans, J.J., Blount, B.C., Silva, L.K., Waite, T.J., Luther, G.W., McKague, A.B., Miltner, R.J., Wagner, E.D., Plewa, M.J., 2008. Occurrence and Mammalian Cell Toxicity of Iodinated Disinfection Byproducts in Drinking Water. *Environ. Sci. Technol.* 42, 8330–8338. <https://doi.org/10.1021/es801169k>.
- Sedighi, M., Thomas, H.R., 2014. Micro porosity evolution in compacted swelling clays — A chemical approach. *Appl. Clay Sci.* 101, 608–618. <https://doi.org/10.1016/j.clay.2014.09.027>.
- Simonin, J.-P., 2016. On the comparison of pseudo-first order and pseudo-second order rate laws in the modeling of adsorption kinetics.
- Skodras, G., Diamantopoulou, I., Pantoleontos, G., Sakellaropoulos, G.P., 2008. Kinetic studies of elemental mercury adsorption in activated carbon fixed bed reactor. *J. Hazard. Mater.* 158, 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2008.01.073>.
- Souza, P.R., Dotto, G.L., Salau, N.P.G., 2019. Analysis of intraparticle diffusion on adsorption of crystal violet on bentonite. *Chem. Eng. Commun.* 206, 1463–1473. <https://doi.org/10.1080/00986445.2019.1570163>.

- Tomás, H., Alves, C.S., Rodrigues, J., 2018. Laponite®: A key nanoplatform for biomedical applications? *Nanomedicine Nanotechnol. Biol. Med.* 14, 2407–2420. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2017.04.016>.
- Uddin, M.K., 2017. A review on the adsorption of heavy metals by clay minerals, with special focus on the past decade. *Chem. Eng. J.* 308, 438–462. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2016.09.029>.
- Weber, W.J., Morris, J.C., 1963. Kinetics of Adsorption on Carbon from Solution. *J. Sanit. Eng. Div.* 89, 31–60.
- Wong, E. T., Chan, K. H., & Idris, A. 2015. Kinetic and equilibrium investigation of Cu (II) removal by Co (II)-doped iron oxide nanoparticle-immobilized in PVA–alginate recyclable adsorbent under dark and photo condition. *Chemical Engineering Journal*, 268, 311–324. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2015.01.078>.
- Xin, X.-D., Wang, J., Yu, H.-Q., Du, B., Wei, Q., Yan, L.-G., 2011. Removal of o-nitrobenzoic acid by adsorption on to a new organoclay: montmorillonite modified with HDTMA microemulsion. *Environ. Technol.* 32, 447–454. <https://doi.org/10.1080/09593330.2010.502187>.
- Yao, C., Chen, T., 2015. A new simplified method for estimating film mass transfer and surface diffusion coefficients from batch adsorption kinetic data. *Chem. Eng. J.* 265, 93–99. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2014.12.005>.
- Yeddou, N., Bensmaili, A., 2005. Kinetic models for the sorption of dye from aqueous solution by clay-wood sawdust mixture. *Desalination, Desalination and the Environment* 185, 499–508. <https://doi.org/10.1016/j.desal.2005.04.053>.

Adsorption studies of benzophenone-3 onto clay minerals and organosilicates: kinetics and modeling.

**Saddam Charaabi^{a,b}, Rafik Absi^b, Anne-Marie Pensé-Lhéritier^a, Marc Le Borgne^c, and
Samar Issa^{a*}**

^a *Ecole de Biologie Industrielle, EBInnov®, 49 Avenue des Genottes CS90009 95895, Cergy-Pontoise, France.*

^b *ECAM-EPMI Graduate School of Engineering, 13 Boulevard de l'Hautil, 95092 Cergy-Pontoise Cedex France.*

^c *EA 4446 Bioactive Molecules and Medicinal Chemistry, Faculté de Pharmacie – ISPB, Université de Lyon, Université Lyon 1, SFR Santé Lyon-Est CNRS UMS3453 - INSERM US7, Lyon 69373, France.*

*Corresponding author: Email address: s.issa@hubebi.com

Contents

1. Thermal analysis 203
2. Porosilty measurement 204
3. XRD analysis of the OSL-BZ-3 complex 204
4. Matlab coding 204
5. References 210

Thermal analysis

The TGA TDA thermograms of LAPONITE®-BZ-3 and MMT-BZ-3 ,complexes has been prepared at pH 10 and 38 °C. Only, the OS_L-BZ3 complex has been previously described [1]. The comparative study with the LAPONITE® and MMT were carried out. TGA curves can be separated into three regions Fig. S1. In the 50 to 100° C range, weight loss associated with an endothermic process corresponded to the elimination of water. On the thermogram of the complexes OS_L-BZ-3, LAPONITE®-BZ-3 and MMT-BZ-3, the degradation of BZ -3 took place at 350 °C for the BZ-3 adsorbed on the OS_L. This can be explained by the protective effect of BZ-3 by the OS_L matrix. Weight loss on the thermograms of the three complexes can be classified as follows OS_L-BZ-3> MMT-BZ-3> LAPONITE®-BZ-3, which confirmed that the adsorption capacity of OSL was higher than the adsorption capacity of the other adsorbents in the following order OS_L> MMT> LAPONITE®.

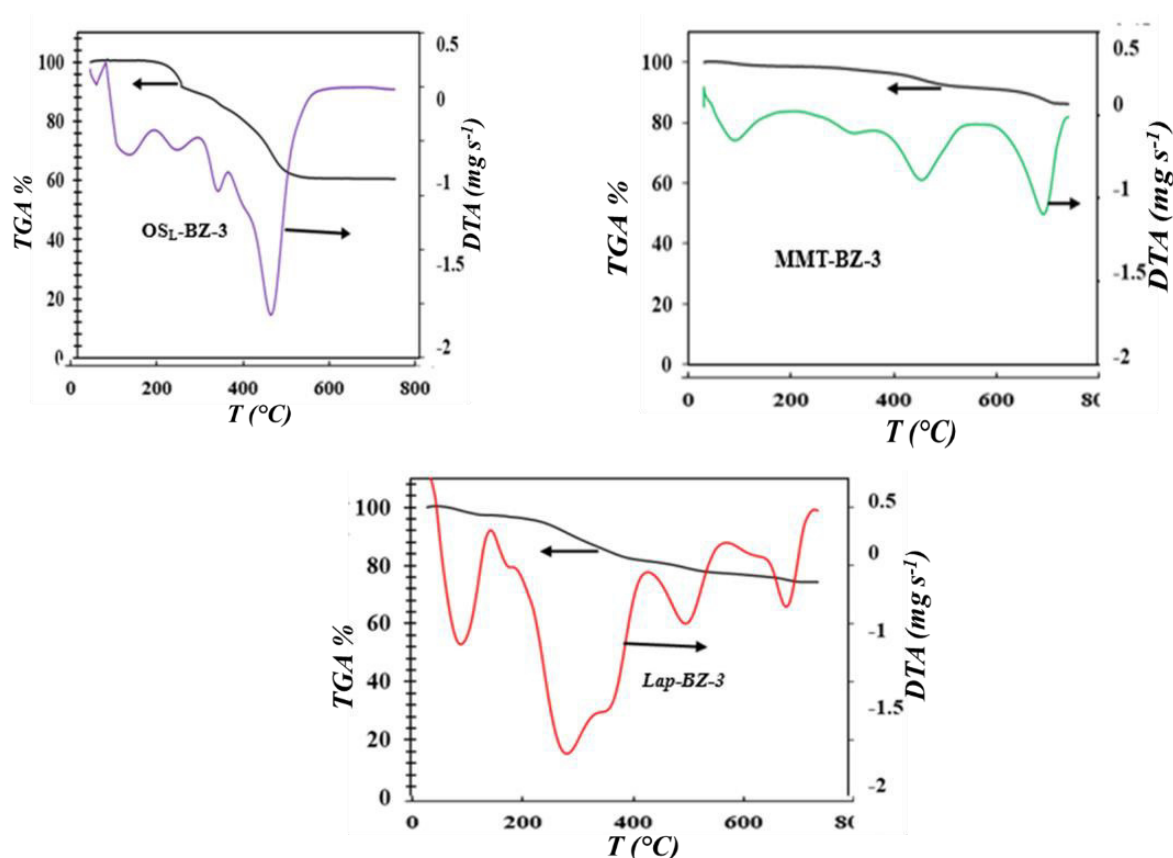


Fig. S1. TGA and TDA Thermograms OS_L-BZ3, LAPONITE® -BZ-3 and MMT -BZ-3

Porosilty measurement

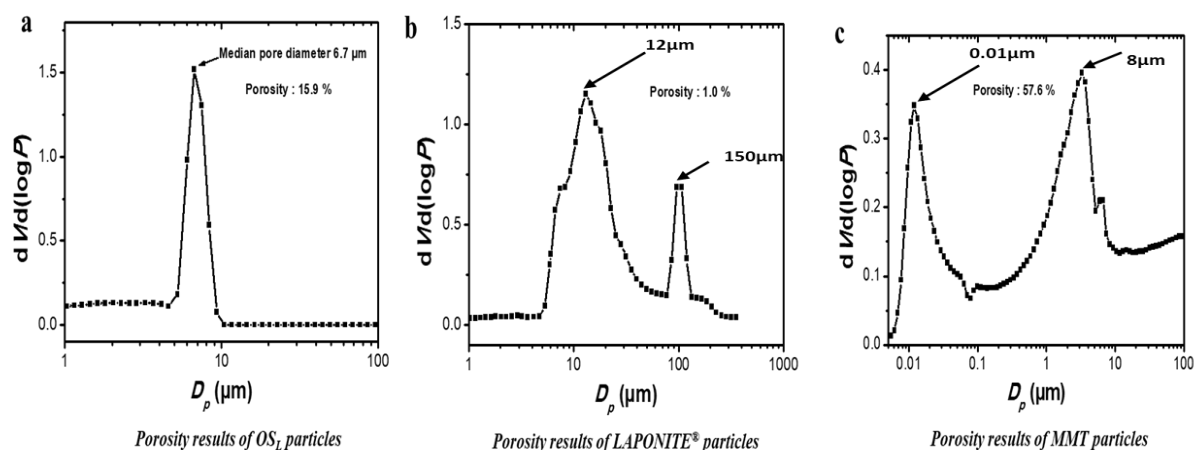


Fig. S2. Porosity results of the three adsorbents.

XRD analysis of the OSL-BZ-3 complex

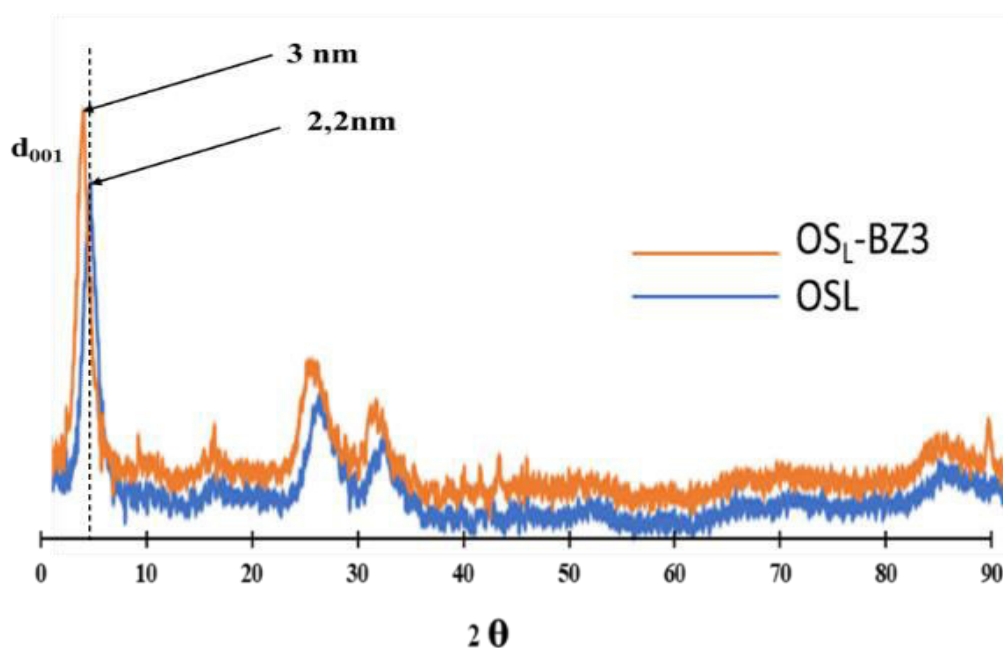


Fig. S3. XRD for OS_L particles.

Matlab coding

% Fig. 5. Mathematical PSO and PFO adsorption kinetics models fitting with experimental data. Adsorption kinetics of BZ-3 on OSL, LAPONITE® and MMT with the adsorbent dosage of 5 g, and initial BZ-3 concentration 2.5 g L^{-1} at 38°C , pH 10..

```
close all;
clear all;
```

```

texp=[0,10,20,30,40,50,60,80,100,120,140,180,300,1080,1440]; % OSL
qexp=[0,79,128,151,180,208,228,241,253,271,280,291,310,336,338];
plot(texp,qexp,'mo','MarkerSize',5,'Linewidth',2)
hold on
tspan = [0 1500];
q0 = 0;
ka1=0.0000045;
b1=18;
qmax=350;
C0=2500;
m=500;
plot(t,q1,'k-','Linewidth',2);

set(gcf,'Color','w'); set(gca,'FontSize',14, 'FontName','Times New Roman');
xlabel('time (min)','FontSize',20);
ylabel('q_t (mg/g)','FontSize',20);
xlim([0 1600]);
ylim([0 400]);
hold on
k1=0.008;
k2=0.000095;
[t2,q2] = ode45(@(t,q) (k1)*((qmax-q)), tspan, q0);%PFO%
[t3,q3] = ode45(@(t,q) (k2)*((qmax-q)^2), tspan, q0);% Pseudo-Second order
calc%
plot(t2,q2,'--k','Linewidth',2);
plot(t3,q3,':.k','Linewidth',2);
legend('exp-OS_L-BZ-3','PFO model','PSO model');
hold on;

% LAPONITE
texp=[0,10,20,30,40,50,60,80,100,120,140,180,300,1080,1440]; %laponite%
qexp=[0,5,11,14,24,44,53,67,88,96,104,128,140,150,155];
plot(texp,qexp,'ro','MarkerSize',5,'Linewidth',2)
hold on
tspan = [0 1500];
q0 = 0;
ka1=0.0000045;
b1=18;
qmax=150;
C0=2500;
m=500;
plot(t,q1,'k-','Linewidth',2);

set(gcf,'Color','w'); set(gca,'FontSize',14, 'FontName','Times New Roman');
xlabel('time (min)','FontSize',20);
ylabel('q_t (mg/g)','FontSize',20);
xlim([0 1600]);
ylim([0 400]);
hold on
k1=0.008;
k2=0.000095;
[t2,q2] = ode45(@(t,q) (k1)*((qmax-q)), tspan, q0);%PFO%
[t3,q3] = ode45(@(t,q) (k2)*((160-q)^2), tspan, q0);% Pseudo-Second order
calc%
plot(t2,q2,'--k','Linewidth',2);
plot(t3,q3,':.k','Linewidth',2);
legend('exp-Lap-BZ-3','RFSK model','PFO model','PSO model');
%legend('exp-Lap-BZ-3')
% MMT

```

```

texp=[0,10,20,30,40,50,60,80,100,120,140,180,300,1080,1440]; % MMT
qexp=[0,22,48,77,93,117,129,145,159,165,171,194,221,230,230];
plot(texp,qexp,'go','MarkerSize',5,'Linewidth',2)
hold on
tspan = [0 1500];
q0 = 0;
ka1=0.0000045;
b1=18;
qmax=250;
C0=2500;
m=500;

set(gcf,'Color','w'); set(gca,'FontSize',14, 'FontName','Times New Roman');
xlabel('time (min)','FontSize',20);
ylabel('q_t (mg/g)','FontSize',20);
xlim([0 1600]);
ylim([0 400]);
hold on
k1=0.008;
k2=0.000095;
[t2,q2] = ode45(@(t,q) (k1)*((qmax-q)), tspan, q0);%PFO%
[t3,q3] = ode45(@(t,q) (k2)*((250-q)^2), tspan, q0);% Pseudo-Second order
calc%
plot(t2,q2,'--k','Linewidth',2);
plot(t3,q3,':.k','Linewidth',2);
legend('exp-OS_L-BZ-3','exp-Lap-BZ-3','exp-Mt-BZ-3','RFSK model','PFO
model','PSO model');
%Legend('exp-Mt-BZ-3');

```

Fig. 7. Experimental data and mathematical modeling by SDM for the adsorption of BZ-3 on (a) OSL, (b) LAPONITE® and (c) MMT. (adsorbent dosage 5 g, initial BZ-3 concentration 2.5 g L⁻¹, initial pH 10).

```

close all;
clear all;

texp=[0,10,20,30,40,50,60,80,100,120,140,180,300,1080,1440]; % OSL
qexp1 = [0,79,128,151,180,208,228,241,253,271,280,291,310,336,338]; % q
mEXP osl
qm1 = [0 61.25,
162.24,189.28,202.8,206.18,219.7,236.6,243.36,253.5,270.4,287.3,300.82,338,
338]% q model osl
%plot(texp,qexp1,'mo','MarkerSize',5,'Linewidth',2);
%hold on ;
%plot(texp,qm1,'-k','MarkerSize',5,'Linewidth',2);
qexp2 = [0,5,11,14,24,44,53,67,88,96,104,128,146,148,150]; % q exp Lap
qm2=
[0,5.7,10.01,12,26.58,50,60,80,90,97.9642663,102.5512866,130,140,148,150];%
q model Lap
%plot(texp,qexp2,'ro','MarkerSize',5,'Linewidth',2);
%hold on ;
%plot(texp,qm2,'-k','MarkerSize',5,'Linewidth',2);

qexp3= [0,22,48,77,93,117,129,145,159,165,171,194,221,230,230];% q exp MMT
qm3 =
[0,22.5,45,78.75,90,112.5,135,144,150.75,166.5,168.75,191.25,203,222.75,221
.3698121]% q model MMT

```

```

%plot(texp,qexp3,'go','MarkerSize',5,'Linewidth',2);
%hold on
%plot(texp,qm3,'-k','MarkerSize',10,'Linewidth',2); set(gca,'FontSize',14,
'FontName','Times New Roman');

plot(texp,qexp1,'mo','MarkerSize',5,'Linewidth',2);hold on
plot(texp,qexp2,'ro','MarkerSize',5,'Linewidth',2);hold on
plot(texp,qexp3,'go','MarkerSize',5,'Linewidth',2);hold on
plot(texp,qm1,'-k','MarkerSize',5,'Linewidth',2);hold on
plot(texp,qm2,'-k','MarkerSize',5,'Linewidth',2);hold on
plot(texp,qm3,'-k','MarkerSize',10,'Linewidth',2); set(gca,'FontSize',14,
'FontName','Times New Roman');
ylabel('q_t (mg.g-1)');
xlabel('Time(min)');
legend('exp-OS_L-BZ-3','exp-LAPONITE®-BZ-3','exp-MMT-BZ-3','SDM model');
xlim=[1500];ylim=[400];

```

Fig. 8. Surface plot for the solution to the SDM model for (a) OSL, (b) LAPONITE[®] and (c) MMT with the adsorbent dosage of 5 g, and initial BZ-3 concentration 2.5 g L⁻¹ at 38°C, pH 10.

```

clear all;
close all;
m = 2;
r = linspace(0,600,60);
t = linspace(0,1500,60);

sol = pdepe(m,@pdex1pde,@pdex1ic,@pdex1bc,r,t);
sol = pdepe(m,@pdex1pde,@pdex1ic,@pdex1bc,r,t);
% Extract the first solution component as u.
u = sol(:,:,1);colorbar ;
surf(r,t,u);set(gca,'FontSize',14, 'FontName','Times New Roman');
% A solution rofile can also be illuminating.
surf(r,t,u);
xlabel('r (nm)');
ylabel('Time (min)');zlabel('q_t (mg.g-1)');set(gca,'FontSize',14,
'FontName','Times New Roman');
axis tight;
colormap hsv;
figure, plot(r,u(end,:), 'r')
title(strcat('Solution at t = ', num2str(1500)))
xlabel('Distance r en nm')
ylabel('q_t(mg.g-1)')
set(gca,'FontSize',14, 'FontName','Times New Roman');
%Plot surface temperature vs. time
figure, plot(t,u(:,end), 'm')
title('q et the surface')
xlabel('Time (s)')
ylabel('q_t (mg.g-1)')
ylim=[500];set(gca,'FontSize',14, 'FontName','Times New Roman');
% -----
function [c,f,s] = pdex1pde(x,t,u,DuDx)

c =0.09;
f = DuDx;

```

```

s = 0;
% -----
function u0 = pdex1ic(x)
u0 = 0;
% -----
function [pl,ql,pr,qr] = pdex1bc(xl,ul,xr,ur,t)

pl = 0; %these two set k*dT/dx-q=0 on right side
ql = 1;
%pr = pi * exp(-t);
%pr = -pi*exp(-t/20);
pr = - 2.0*(1 -exp(-t)); %-85*log((t+1)/10)%- 350*(1 - exp(- 0.0000051*
t));
qr = 1; %0; %sets right side temperature to 0

%MMT

texp=[0,10,20,30,40,50,60,80,100,120,140,180,300,1080,1440]; % MMT
qexp=[0,22,48,77,93,117,129,145,159,165,171,194,221,230,230];
plot(texp,qexp,'go','MarkerSize',5,'Linewidth',2)
hold on
tspan = [0 1500];
q0 = 0;
ka1=0.0000045;
b1=18;
qmax=250;
C0=2500;
m=500;
[t,q1] = ode45(@(t,q) (ka1*((qmax-q)*(C0-(q*m/250)))-(q/b1))), tspan,
q0);%RFSK
plot(t,q1,'k-','Linewidth',2);

set(gcf,'Color','w'); set(gca,'FontSize',14, 'FontName','Times New Roman');
xlabel('time (min)','FontSize',20);
ylabel('q_t (mg/g)','FontSize',20);
xlim([0 1600]);
ylim([0 400]);
hold on
k1=0.008;
k2=0.000095;
[t2,q2] = ode45(@(t,q) (k1)*((qmax-q)), tspan, q0);%PFO%
[t3,q3] = ode45(@(t,q) (k2)*((250-q)^2), tspan, q0);% Pseudo-Second order
calc%
plot(t2,q2,'--k','Linewidth',2);
plot(t3,q3,':.k','Linewidth',2);
legend('exp-OS_L-BZ-3','exp-Lap-BZ-3','exp-Mt-BZ-3', , 'PFO model', 'PSO
model');
%Legend('exp-Mt-BZ-3');

%LAPONITE®
function parabolic

clear all;
close all;

```

```

m = 2;
r = linspace(0,500,60);
t = linspace(0,1500,60);

sol = pdepe(m,@pdex1pde,@pdex1ic,@pdex1bc,r,t);
sol = pdepe(m,@pdex1pde,@pdex1ic,@pdex1bc,r,t);
% Extract the first solution component as u.
u = sol(:, :, 1);
surf(r,t,u)
% A solution rofile can also be illuminating.
surf(r,t,u);
xlabel('r(nm) ');
ylabel('t(min) '); zlabel('q(mg/g) ');
axis tight;
colormap hsv;
figure, plot(r,u(end,:), 'r')
title(strcat('Solution at t = ', num2str(1500)))
xlabel('Distance r en nm')
ylabel('qt(mg/g) ')

%Plot surface temperature vs. time
figure, plot(t,u(:,end), 'm')
title('q et the surface')
xlabel('Time (s) ')
ylabel('qt(mg/g) ')
ylim=[500];
% -----
function [c,f,s] = pdex1pde(x,t,u,DuDx)

c = 0.09;
f = DuDx;
s = 0;
% -----
function u0 = pdex1ic(x)
u0 = 0;
% -----
function [pl,ql,pr,qr] = pdex1bc(xl,ul,xr,ur,t)

pl = 0; %these two set k*dT/dx-q=0 on right side
ql = 1;
%pr = pi * exp(-t);
%pr = -pi*exp(-t/20);
pr = - 0.08*(10 -exp(-0.3*t)); %-85*log((t+1)/10)%- 350*(1 - exp(-
0.0000051* t));
qr = 1; %0; %sets right side temperature to 0

%MMT
function parabolic

clear all;
close all;
m = 2;
r = linspace(0,300,60);
t = linspace(0,1500,60);

sol = pdepe(m,@pdex1pde,@pdex1ic,@pdex1bc,r,t);

```

```

sol = pdepe(m,@pdex1pde,@pdex1ic,@pdex1bc,r,t);
% Extract the first solution component as u.
u = sol(:, :, 1);
surf(r,t,u)
% A solution rofile can also be illuminating.
surf(r,t,u);
xlabel('r (nm) ');
ylabel('t (min) '); zlabel('q (mg/g) ');
axis tight;
colormap hsv;
figure, plot(r,u(end,:), 'r')
title(strcat('Solution at t = ', num2str(1500)))
xlabel('Distance r en nm')
ylabel('qt (mg/g) ')

%Plot surface temperature vs. time
figure, plot(t,u(:,end), 'm')
title('q et the surface')
xlabel('Time (s) ')
ylabel('qt (mg/g) ')
ylim=[500];
% -----
function [c,f,s] = pdex1pde(x,t,u,DuDx)

c = 0.21;
f = DuDx;
s = 0;
% -----
function u0 = pdex1ic(x)
u0 = 0;
% -----
function [pl,ql,pr,qr] = pdex1bc(xl,ul,xr,ur,t)

pl = 0; %these two set k*dT/dx-q=0 on right side
ql = 1;
%pr = pi * exp(-t);
%pr = -pi*exp(-t/20);
pr = - 2.0*(1 -exp(-t)); %-85*log((t+1)/10)- 350*(1 - exp(- 0.0000051*
t));
qr = 1; %0; %sets right side temperature to 0

```

References

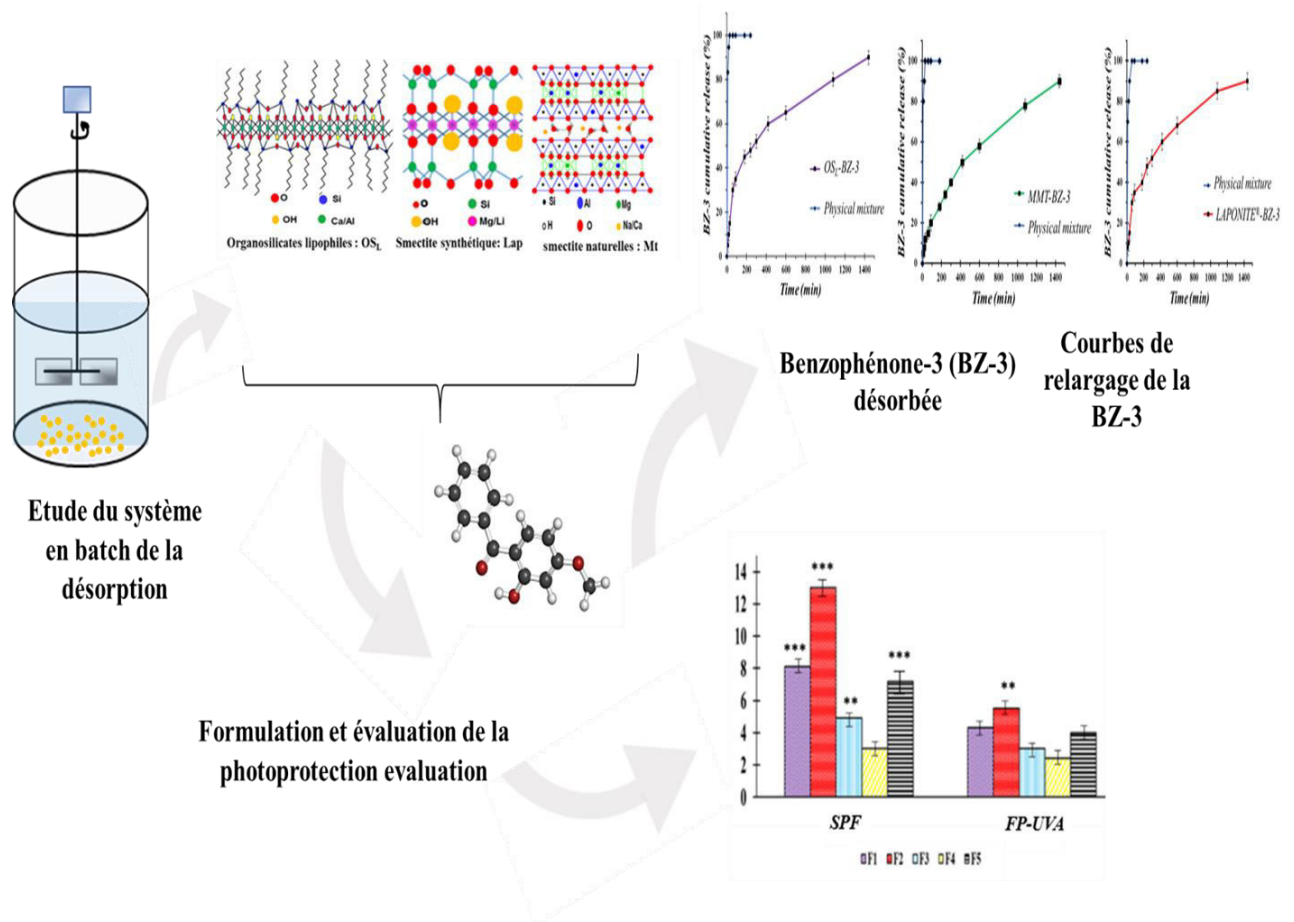
- [1] S. Charaabi, L. Tchare, C. Marminon, Z. Bouaziz, G. Holtzinger, A.M. Pensé-Lheritier, M. Le Borgne, S. Issa. A comparative adsorption study of benzophenone-3 onto synthesized lipophilic organosilicate, Laponite and montmorillonite. Appl. Clay Sci. 170 (2019) 114-124. <https://doi.org/10.1016/j.clay.2019.01.005>.
- [2] X. Guo, J. Wang. A general kinetic model for adsorption: theoretical analysis and modeling. Journal of Molecular Liquids (2019) 288, 111100
- [2] M.E. Maria, M.B. Mansur. Mathematical modeling of batch adsorption of manganese onto bone char. Brazilian Journal of Chemical Engineering, 33(2) (2016) 373-382

***Chapitre 4. Etude de désorption de BZ-3 :
Evolution vers un modèle galénique et
application en photoprotection***

Description des paramètres du Chapitre 4

Paramètre	Description, Unités
C	Concentration de diffusant, (g L^{-1}).
D_p	Coefficient de diffusion, (mg min^{-1}).
F	Flux du diffusant, c'est-à-dire la vitesse de migration par unité de surface perpendiculaire à la direction de diffusion, ($\text{mol min}^{-1} \text{m}^{-2}$).
k_0	Constante de taux de libération de l'ordre zéro, ($\text{mg g}^{-1} \text{min}^{-1}$).
k_1	Constante de taux de libération du pseudo premier ordre, (mg min^{-1}).
K_H	Constante de taux du modèle Hugichi, ($\text{mg g}^{-1} \text{min}^{-0.5}$).
K_{HC}	Constante de taux de modèle de Hixson-Crowell, ($\text{mg g}^{-1} \text{min}^{-1/3}$).
K_{KP}	Constante de taux de modèle de Korsemeyer-Peppas, ($\text{mg g}^{-1} \text{min}^{-n}$).
N	Exposant de libération.
q_0	Quantité initiale de BZ-3 dans les complexes adsorbant-BZ-3, (mg g^{-1}).
Q_t	Quantité de BZ-3 désorbée des complexes adsorbant-BZ-3 au temps t, (mg g^{-1}).
T	Temps, (min).
X	Direction de diffusion, (cm).

4.1 Résumé graphique



4.2 Introduction

La modélisation mathématique de la libération d'un médicament peut être très utile pour accélérer son développement et ainsi mieux comprendre les mécanismes de contrôle de la libération de ce dernier à partir d'un système de distribution sophistiqué, comme une matrice (Siepmann, and Siepman2008).

La modélisation de la cinétique de libération d'une molécule d'intérêt à partir d'un adsorbant a pour objectifs :

- Conception d'un nouveau système d'administration de PA basé sur l'expression de sa libération générale.
- Prédiction de la vitesse de libération du PA et de son comportement de diffusion du médicament à travers la matrice.
- Optimisation de la cinétique de libération.

Plusieurs modèles mathématiques ont été développés pour élucider les procédés de transport du solvant et de la molécule active et pour prévoir également la cinétique résultante de relargage de cette dernière. La description mathématique du processus complet de relargage de la molécule active est difficile à appréhender, en raison du nombre de caractéristiques physiques qui doivent être prises en compte. La désorption est un phénomène de transport de matière et peut être décrite comme un mécanisme de diffusion engendré par un gradient de concentration.

Ce phénomène est régi par les deux lois de Fick, qui sont mathématiquement exprimées par les équations (4.1) et (4.2) lorsque la diffusion s'effectue dans un seul sens (Fick, 1855) :

$F = -D_p \frac{\partial C}{\partial x}$	4.1
--	-----

F (mol min⁻¹ m⁻²) est le flux du diffusant, c'est-à-dire la vitesse de migration par unité de surface perpendiculaire à la direction de diffusion, D_p (mg min⁻¹) coefficient de diffusion et C (g L⁻¹) est la concentration de diffusant et x (cm) est la direction de diffusion.

$\frac{\partial C}{\partial x} = D_p \left(\frac{\partial^2 C}{\partial x^2} \right)$	4.2
--	-----

4.1.4. Modèles de désorption

Un grand nombre de modèles mathématiques empiriques et mécanistiques sont proposés pour décrire la cinétique de libération de molécules actives à partir de différents système support-molécule active. Certains des modèles les plus utilisés sont résumés dans le tableau 4.1 [2] :

Tableau 4.1. Modèle de cinétique de relargage et équations correspondantes.

Modèle	Equation	
Modèle d'ordre zéro	$q_t = q_0 + k_0 t$	4.3
Modèle de premier ordre	$\log q_t = \log q_0 - \frac{k_1 \cdot t}{2,303}$	4.4
Modèle d'Higuchi	$q_t = k_H t^{0,5}$	4.5
Modèle d'Hixson-Crowell	$q_0^{1/3} - q_t^{1/3} = k_{HC} t$	4.6
Modèle de Korsmeyer-Peppas	$q_t = k_{KP} t^n$	4.7

Avec :

q_t (mg g⁻¹):la quantité de BZ-3 désorbée des complexes adsorbant-BZ-3 au moment t

q_0 (mg g⁻¹): la quantité initiale de BZ-3 dans les complexes adsorbant-BZ-3.

k_0 (mg g⁻¹ min⁻¹): la constante de taux de libération de l'ordre zéro

k_1 (mg min⁻¹):la constante de taux de libération du pseudo premier ordre.

k_H (mg g⁻¹ min^{-0,5}) : constante de taux du modèle Hugichi.

k_{HC} (mg g⁻¹ min^{-1/3}): la constante de taux de modèle de Hixson-crowell.

k_{KP} (mg g⁻¹ mi⁻ⁿ): la constante de taux de modèle de Korsemeyer-peppas.

n : l'exposant de libération.

t (min): le temps .

4.1.4.1. Modèle d'ordre zéro

Quand un PA suit une cinétique d'ordre zéro, c'est-à-dire qu'il est libéré de façon constante au cours du temps, il s'agit véritablement d'un système à libération contrôlée. Pour étudier cette cinétique de libération, les données obtenues à partir des études de libération *in vitro* sont tracées en tant que quantité cumulée de PA libérée en fonction du temps. La figure.4.1 illustre la courbe obtenue d'un phénomène de relargage qui suit parfaitement l'ordre zéro.

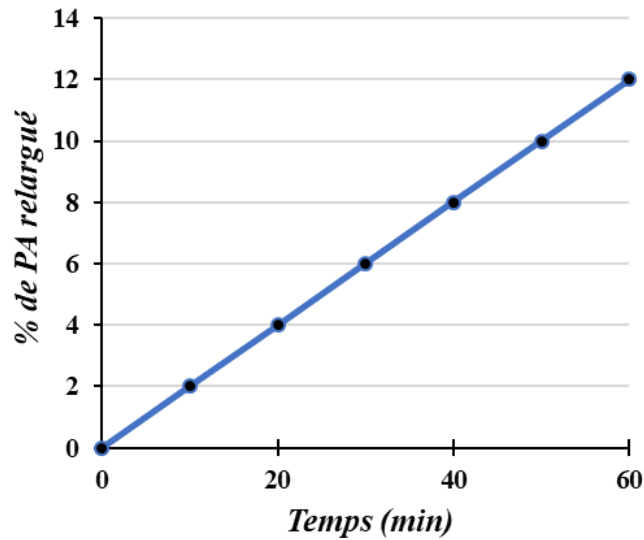


Figure 4.1. Courbe typique du modèle d'ordre zéro

Ce modèle peut être utilisée pour décrire la dissolution du PA de plusieurs types de formes de dosage pharmaceutique à libération modifiée, comme dans le cas de certains systèmes transdermiques, des systèmes osmotiques, etc.

4.1.4.2. Modèle de premier ordre

La cinétique de premier ordre correspond à la majorité des profils observés lors de la libération de PAs encapsulés dans des nano/microparticules. Au début de la libération, la vitesse est rapide (diffusion du PA encapsulé proche de la surface) puis se ralentit (diffusion plus lente à travers la matrice). Les données obtenues sont tracées en tant que log du pourcentage cumulé de PA restant en fonction du temps, ceci donnerait une ligne droite avec une pente qui représente le $-K$. La figure.4.2 illustre une la courbe obtenue d'un phénomène de relargage qui suit parfaitement l'ordre un.

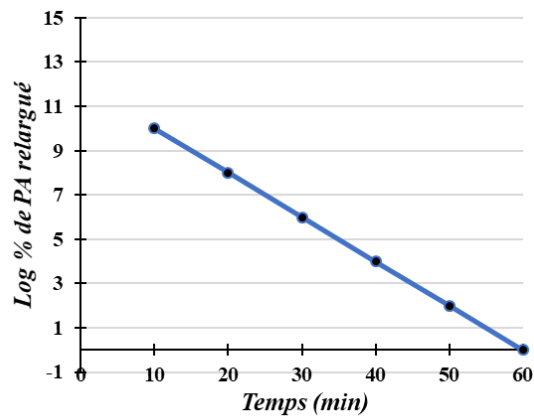


Figure 4. 2. Courbe typique du modèle d'ordre 1

Ce modèle peut être utilisé pour décrire un phénomène de relargage de PA lié à la diffusion du PA ou à la dégradation de la matrice de l'adsorbant.

4.1.4.3. Modèle d'Higuchi

Le premier exemple d'un modèle mathématique destiné à décrire la libération du PA à partir d'un système matriciel a été proposé en 1961 par Higuchi [3]. Initialement conçu pour les systèmes plans, il a ensuite été étendu à différentes géométries et des systèmes poreux [4]. Les données sont tracées en tant que pourcentage cumulé du PA libéré par rapport à la racine carrée du temps. La figure.4.3 illustre une la courbe obtenue d'un phénomène de relargage qui suit parfaitement du modèle d'Higuchi.

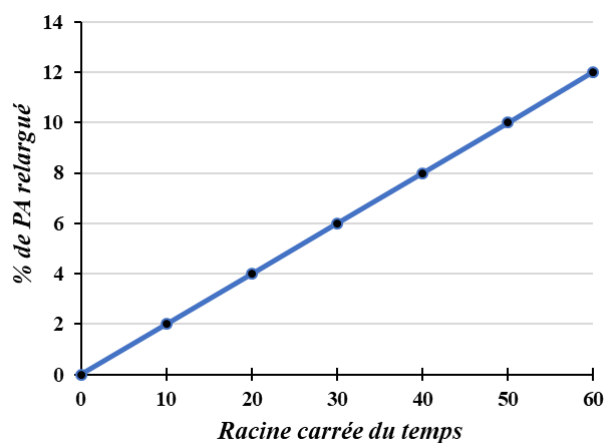


Figure 4.3. Courbe typique du modèle d'Higuchi

Ce modèle peut être utilisé pour décrire la dissolution d'un PA à partir de plusieurs types de formes pharmaceutiques à libération modifiée[4].

Modèle d'Hixson-Crowell

Ce modèle décrit le relargage de la molécule active avec lié à la dissolution ou bien à un changement de la structure à la surface de particules (Hixson and Crowell, 1931). Pour étudier la cinétique de libération, les données de libération sont tracées comme la racine cubique de pourcentage de PA restant dans la matrice en fonction du temps. La figure.4.4 illustre une la courbe obtenue d'un phénomène de relargage qui suit parfaitement du modèle d'Hixson-Crowell.

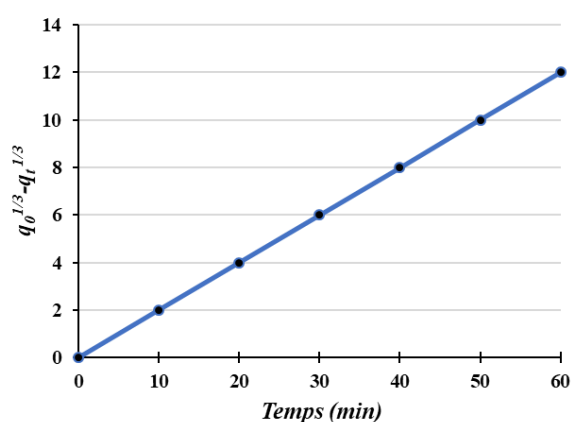


Figure 4.4. Courbe typique du modèle d'Hixson-crowell.

Cette expression s'applique aux formes où les dimensions de la structure analysée diminuent proportionnellement de telle manière que sa forme géométrique initiale reste constante au cours du temps.

Modèle de Korsmeyer-Peppas

Ce modèle a été proposé comme une relation simple qui décrit la libération d'un P.A (Korsmeyer et al., 1983). Dans ce modèle, la valeur de n, qui caractérise le mécanisme de libération du PA, est donné comme décrit dans le Tableau 4.2. Les données de libération *in vitro* sont tracées comme le Log du pourcentage cumulé du PA libéré en fonction du Log du temps. La figure 4.5 illustre la courbe obtenue d'un phénomène de relargage qui suit parfaitement du modèle de Korsmeyer-Peppas.

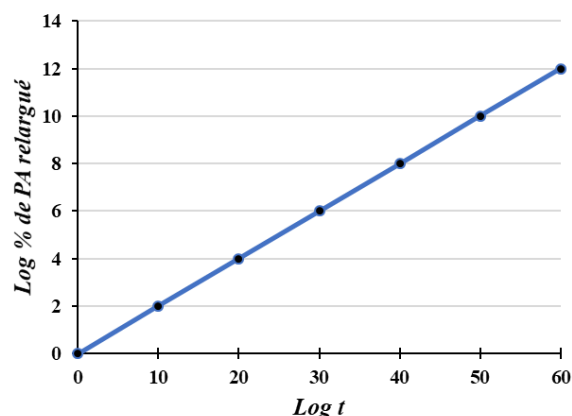


Figure 4.5. Courbe typique du modèle de Korsmeyer-Peppas.

Quand les formes suivent le cas II de transport, c'est à dire que la relaxation de la matrice (érosion) devient le mécanisme dominant. Lorsque l'on parle du super cas II transport il s'agit de la combinaison de deux mécanismes régissant la libération : diffusion et érosion.

Tableau 4.2. Mécanisme de libération en fonction de n

Valeur de n	Mécanisme de libération
$0,43 < n$	Diffusion de Fick
$0,43 < n < 0,85$	Transport non-Fickien
$n = 0,85$	Cas II de transport
$n > 0,85$	Super cas II de transport

Ces modèles seront utilisés en tant qu'outils d'aide à l'interprétation des données cinétiques obtenues dans ce travail de thèse afin d'appréhender les mécanismes contrôlant les propriétés de relargage des capsules bi-gels développées.

4.3. Contexte et objectifs de l'étude

Les chapitres 2 et 3 ont permis d'étudier la capacité des particule OS_L d'adsorber une molécule modèle, la BZ-3. L'objectif de ce chapitre est l'étude du potentiel des particules OS_L de relarguer la BZ-3 d'une manière prolongée dans le temps.

De plus, le choix de BZ-3 comme molécule modèle va permettre d'étudier le comportement des particules OS_L dans une formulation. Il s'agit de l'effet de l'adsorption sur des particules OS_L sur le pouvoir photo protecteur de BZ-3.

Des études complémentaires permettraient de confirmer la possibilité d'utiliser ces particules dans le développement d'un système de libération durable pour les molécules actives. Afin d'étudier l'effet de l'adsorption du BZ-3 par les particules OS_L sur la capacité de protection UV du BZ-3, le complexe OS_L-BZ-3 a été incorporé dans une formulation d'écran solaire. La fixation de BZ-3 dans les particules d'OS_L pourrait également présenter l'avantage de surmonter les problèmes de solubilité et d'irritation de la peau. Le BZ-3 est insoluble dans l'eau et difficile à incorporer dans une base de crème. Après avoir été piégé dans les particules d'OS_L, le BZ-3 pourrait être plus facilement incorporé dans une base de crème.

4.4. Article: Desorption study and evaluation of photoprotection of clays and organosilicate derivatives.

Saddam Charaabi^{a,b}, Anne-Marie Pensé-Lhéritier^a, Marc Le Borgne^b, and Samar Issa^{a*}

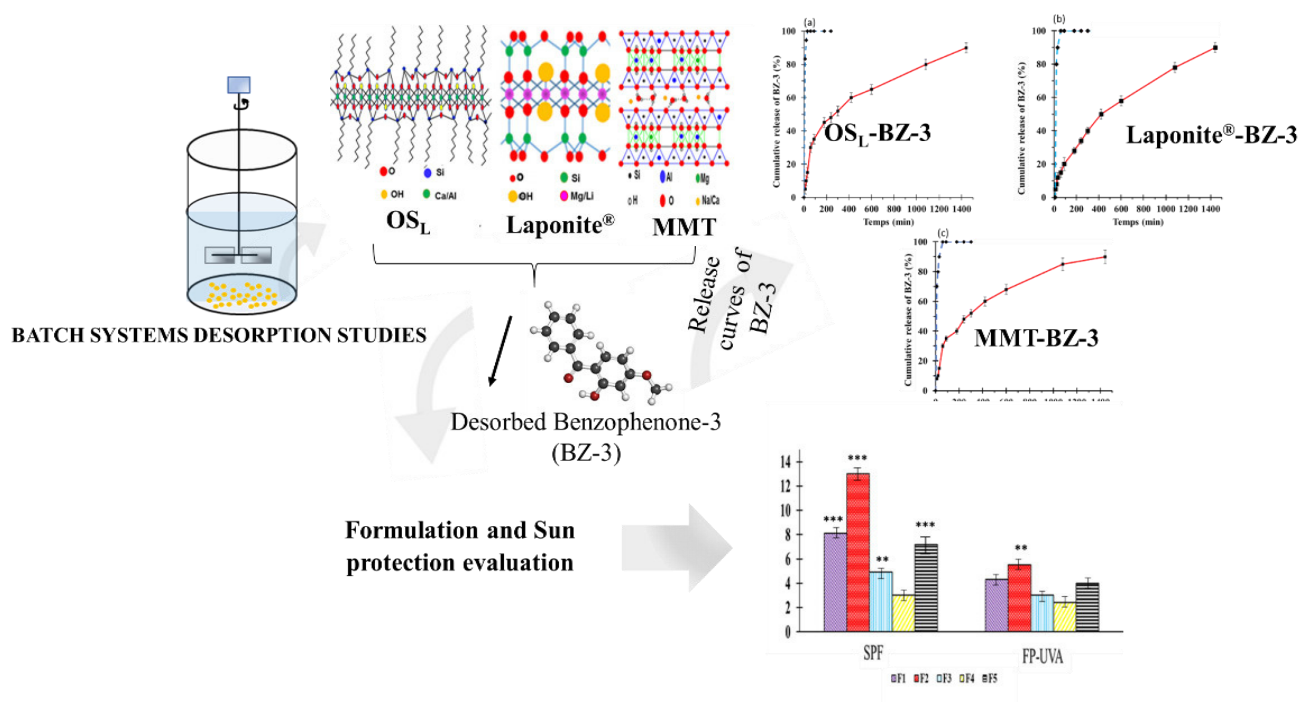
^a*Ecole de Biologie Industrielle, EBInnov[®], 49 Avenue des Genottes CS90009 95895 Cergy-Pontoise, France.*

^b*Université de Lyon, Université Lyon 1, Faculté de Pharmacie - ISPB, EA 4446 Bioactive Molecules and Medicinal Chemistry, SFR Santé Lyon-Est CNRS UMS3453 - INSERM U57, 69373 Lyon cedex 8, France.*

**Corresponding author:*

Samar Issa, Ecole de Biologie Industrielle, France, Tel: +33 (1) 85 76 67 04, Email: s.issa@hubebi.com

Graphical abstract:



Abstract:

The main goal of the study was to prepare and evaluate three adsorbents, namely lipophilic organosilicates (OS_L), LAPONITE[®] and montmorillonite (MMT) to extend the release of benzophenone-3 (BZ-3). For that purpose, the release of BZ-3 has been studied according to membrane free method in sink conditions. In addition, the kinetics of BZ-3 release have been studied using four mathematical models. The kinetics demonstrated that the BZ-3 was released from the three adsorbents in a continuous and homogeneous way compared with physical mixture containing mixed powder of BZ-3 with OS_L, LAPONITE[®] and MMT in similar compositions. The effect of the adsorbed BZ-3 onto OS_L particles was demonstrated.

Keywords:

Benzophenone-3; in vitro release; lipophilic organosilicates; LAPONITE[®]; montmorillonite; sunscreen efficacy

1. Introduction

The chemical filters are organic molecules having π -bonds forming a conjugated system. They can be in solid or liquid form and can be lipophilic, hydrophilic or completely insoluble in the formulation media into which they are introduced. These are molecules that absorb ultraviolet light and protect the medium they cover in a given range of wavelengths. For effective protection over the entire UV range, benzophenone-3 (BZ-3) chemically known as 2-hydroxy-4-methoxybenzophenone (Fig. 1A) is used [5]. Because BZ-3 protects the skin from harmful UV-A rays (320-400 nm) and also enhances UV-B (290-320 nm) protection of other sunscreen agents [6]. Furthermore, by absorbing UV rays, BZ-3 also helps to prevent the integrity of other cosmetic ingredients from deterioration under the sun and helps to stabilize complex formulations and color cosmetics. Consequently, BZ-3 is widely used in a variety of personal care products.

Despite of its sun protective ability, BZ-3 has been shown to penetrate the skin and cause photo-sensitivity [7]. It has also been suspected to cause contact eczema [8] and is suspected to be a contributing factor in the recent rise of melanoma cases with sunscreen users [9]. Some studies have also shown that BZ-3 behaves similar to the hormone estrogen, suggesting that it may cause breast cancer [10]. These limitations are partially due to the fact that BZ-3 is used in a free form in the corresponding formulations. Therefore, there is an urgent need to develop new support for this UV-filter.

Several carriers have been used for BZ-3 such as liposomes [11], cyclodextrins [12], lipidic nanoparticles [13], mesopores silica gel [14] and polymeric nanoparticles [15].

Due to their physicochemical stability, uniform porosity, great surface area, and biocompatibility, clays are widely employed as drug delivery carriers, biosensors, catalysts, and adsorbents [16]. It is quite feasible to load bioactive molecules inside the pores with high encapsulation efficiency, controlled delivery, and increased drug stability. The combination of UV-filters is also useful to promote solar protection for avoiding skin damage. An approach that can synergize the UV-filter ability and reduce the skin absorption responsible for toxicity would be advantageous. Clays may efficiently entrap the UV-filters to protect the bioactive molecules against decomposition and also decrease the skin absorption.

A recent research showed that clay minerals (illite) can be used in sunscreens as UV filters instead of inorganic and organic compounds, which can be responsible of unexpected photo-catalytic effects and allergic reactions [17].

Natural clays extracted from quarries present severe contaminations by microorganisms, heavy metals and also variations in their composition according to the geographic site of extraction [16]. Synthetic clays can overcome the limitations of natural clays with a guarantee of a reproducible composition, better adsorption qualities along with an improved specific surface as well as reduced toxicity.

In a previous work, Lipophilic aluminium/calcium organosilicate (OS_L) was synthesized and the structure of these particle have been fully characterized[18].

Recently, our group has studied the adsorption of BZ-3 onto OS_L particles, LAPONITE[®] and montmorillonite (MMT). OS_L particles have shown a high adsorption capacity for the BZ-3 (340 mg g^{-1}) compared to LAPONITE[®] (150 mg g^{-1}) and MMT (250 mg g^{-1}) [19].

The aim of this work is to study the potential BZ-3 release behavior from OS_L , LAPONITE[®] and MM. The desorption phenomena were also investigated using four mathematical models. The effect of the solvent and the pH on the desorption profile of BZ-3 have been also studied.

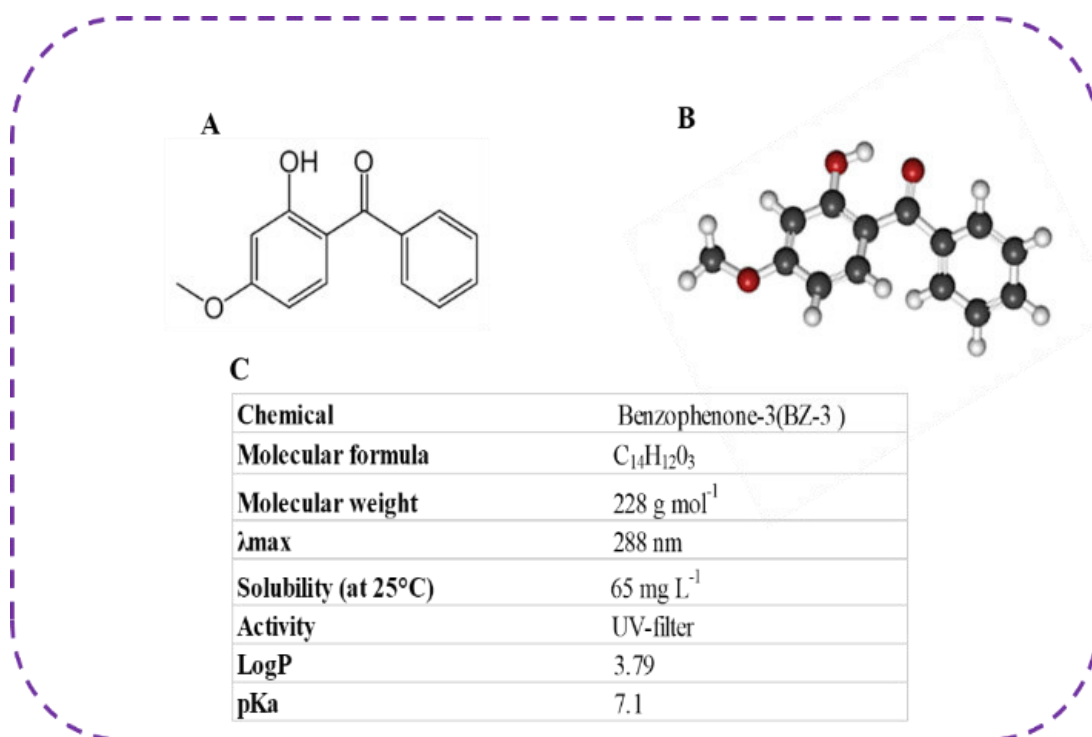


Figure.1. Structure and properties of BZ-3. (A) Structure in plan, (B) 3D structure and (C) physicochemical parameters.

1. Materials and methods

1.1 Preparation of OS_L:BZ-3, LAPONITE®:BZ-3 and MMT:BZ-3 complexes

OS_L particles were synthesized according to our previous method [19]. LAPONITE® and MMT have been used as received without further modifications. OS_L:BZ-3, LAPONITE®:BZ-3 and MMT:BZ-3 complexes have been prepared as previously described (ref). Namely, 0.5 g of each adsorbent was added to a solution of 0.6 g of BZ-3 in 25 mL of absolute ethanol. Each mixture was kept under magnetic stirring in dark at 38 °C for 24 h. Then, each mixture was oven dried to obtain the three complexes. For comparison with the adsorbed samples, mixtures of BZ-3 with each adsorbent with the same composition as OS_L-BZ-3, LAPONITE® -BZ-3 and MMT-BZ-3 (OS_L-BZ-3-Mix, LAPONITE® -BZ-3-Mix and MMT-BZ-3-Mix) complexes were prepared by mixing and milling each adsorbent with BZ-3 powder.

In Vitro Release Studies and Kinetics

The *in vitro* desorption of BZ-3 from the OS_L, LAPONITE® and MMT was investigated using membrane-free method [20] and under sink conditions. Phosphate buffer saline (PBS) solution (0.1 M at pH 7.4) was used as dissolution medium (maintained at 32 °C±0.5, to mimic skin temperature). OS_L:BZ-3, LAPONITE®:BZ-3 and MMT:BZ-3 samples containing an equivalent amount of BZ-3 (5 mg) was first added to PSB pH 7.4 (100 mL) in a sealed flask. The suspension was stirred at the defined temperature, using a heating and magnetic steering plate at 150 rpm. One mL of the sample was withdrawn at fixed time intervals and the same volume of fresh medium was added accordingly to keep sink conditions. The removed medium was centrifuged, filtered and assayed for BZ-3 concentration by HPLC. The BZ-3 release rate from the adsorbent:BZ-3 was compared with that of a physical mixture containing mixed powder of BZ-3 with OS_L, LAPONITE® and MMT in similar compositions of OS_L:BZ-3, LAPONITE®:BZ-3 and MMT:BZ-3, respectively. All data are reported as an average of three measurements.

To better understand the desorption mechanism of BZ-3 from complexes and to predict and correlate the release of solutes from the complexes *in vitro*, results were fitted with four mathematical models: zero-order Eq. (3) [21], first-order Eq. (4) [22], Higuchi model Eq. (5) [22] and Korsmeyer Peppas model Eq. (6) [23].

$$q_t = q_0 + k_0 \cdot t \quad (1)$$

$$\log q_t = \log q_0 - \frac{k_1 \cdot t}{2,303} \quad (2)$$

$$q_t = k_H \cdot \sqrt{t} \quad (3)$$

$$q_t = k_{KP} \cdot t^n \quad (4)$$

Where:

q_t is the quantity of desorbed BZ-3 from the adsorbent-BZ-3 complexes at time t ,

q_0 is the initial quantity of BZ-3 in the adsorbent-BZ-3 complexes

k_1 is the pseudo-first-order release rate constant, and

k_H is the Hugichi model rate constant.

k_{KP} is the Korsmeyer Peppas model rate constant

High Performance Liquid Chromatography (HPLC) Analysis

The concentration of BZ-3 in all test samples was simultaneously analyzed using HPLC method as previously detailed in our previous work. More details about this HPLC method can be found in [19].

Sunscreen formulation

Five cream formulations were prepared as shown in [Table.1](#) as references for SPF tests. Each formulation was made up of three phases. The difference between each preparation is the compound that will play the role of the UV filter. Thus, the five formulations are as follows: the formulation F1 (4% of BZ-3), the formulation F2 (mass of OS_L :BZ-3 to have 4% of BZ-3), the formulation F3 (OS_L), the formulation F4 (LAPONITE[®]:BZ-3, mass of LAPONITE[®]:BZ-3 to have 4% of BZ-3) and formulation F5 (MMT:BZ-3, mass of MMT-BZ-3 to have 4% of BZ-3). For the preparation of each formulation, the same procedure was followed. Phases 1 and 2 were heated separately to reach 75 °C. Then phase 2 was added slowly to phase 1 with helical stirring (400 rpm). After hominization, the mixture is cooled to 40 °C with continued stirring. Phase 3 was added (900 rpm). Any losses due to evaporation have been compensated by water.

Table.1. Formulations composition

	Ingredients	F1	F2	F3	F4	F5
Phase 1						
	Water	71.445	63.685	67.69	44.685	57.265
	Glycol propylene	1	1	1	1	1
	Xunthan gum	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6
	Carbopol® ultrez 10	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15
	Disodium EDTA	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08
Phase 2						
	Benzophneone-3 (BZ-3)	4	**	**	**	**
	OS _L -BZ-3	**	11.76	**	**	**
	OS _L	**	**	7.67	**	**
	LAPNOITE®-BZ-3	**	**	**	30.76	**
	MMT-BZ-3	**	**	**	**	18.18
	Cetyl alcohol	1	1	1	1	1
	Steareth-21	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
	Steareth-2	3	3	3	3	3
	capric triglyceride	6.5	6.5	6.5	6.5	6.5
	Dicaprylyl carbonate	6.5	6.5	6.5	6.5	6.5
	Methylparaben	1	1	1	1	1
Phase 3						
	Cyclomethicone	2	2	2	2	2
	Triéthanolamine	0.225	0.225	0.225	0.225	0.225
Total (g)		100	100	100	100	100

In Vitro Determination of sun protection factor (SPF)

The *in vitro* determination of SPF was done using polymethyl methacrylate (PMMA) supports with roughness of 6 mm over which the sunscreen formulations were applied and homogeneously scattered with the application of 2 mg/cm². The formulation was then spread on the PMAM plate into a uniform film.

The plates were then stored in the dark for at least 15 minutes before measurement. The UV transmittance through the PMMA plates was measured between 290 and 400 nm according to a measurement interval of 1 nm. A PMMA plate covered with glycerin was used as a blank in order to calibrate the spectrophotometer. For each formulation tested, three PMMA plates were prepared and the UV transmittance through these plates was measured. The SPF of the formulations tested was determined according to Eq. (5) [24].

$$FPS = \frac{\int_{290}^{400} E_{\lambda} \cdot S_{\lambda} \cdot d\lambda}{\int_{290}^{400} E_{\lambda} \cdot S_{\lambda} \cdot d\lambda \cdot T_{\lambda}} \quad (5)$$

Where:

E_{λ} : erythral action spectrum of the wavelength λ ,

S_{λ} : spectral irradiance of the wavelength λ ,

T_{λ} : spectral transmittance of the wavelength λ ,

$d\lambda$: integration variable.

In Vitro Determination of UVA Protection Factor (PF-UVA) and UVA/UVB ratio

SPF provides an index of protection against UV-induced erythema that is caused by UVB and short wavelength UV-A (320–340 nm). Because this action spectrum is similar to that for DNA damage and inducing skin tumors, SPF has been considered a good parameter to evaluate the protection against UV rays. Recently, it has become evident that also longer wavelengths of solar UV can contribute to skin damage [25]. Thus, it is necessary to introduce another parameter regarding UV-A photoprotection. The determination of PFUVA was determined *in vitro* using the same procedure as described for the SPF, but the calculations were made using Eq. (6):

$$FPUVA = \frac{\int_{320}^{400} E_{\lambda} \cdot S_{\lambda} \cdot d\lambda}{\int_{290}^{400} E_{\lambda} \cdot S_{\lambda} \cdot d\lambda \cdot T_{\lambda}} \quad (6)$$

In order to consolidate the sun protection evaluation of a formulation, both UV-A/UV-B ratio [26][27] and critical wavelength [26] have been used. Based on the level of the UVA/UVB ratio and the critical wavelength (λ_c), a classification into five categories had been proposed

[26]. A good UV-A protection is obtained with UV-A/UV-B ratio between 0.41 and 0.6, a superior protection with a ratio between 0.61 and 0.8 and a maximum one with a ratio > 0.8.

Determination of the critical wavelength (λ_c)

The λ_c is another measurement of the product's UVA protection capacity, and it is defined by the smaller wavelength in which the product's absorption equals 90% of the total absorption according to Eq. (7) [28]:

$$\int_{290}^{\lambda_c} A(\lambda) d\lambda = 0.9 \int_{290}^{400} A(\lambda) d\lambda \quad (7)$$

Where:

A is the absorption and λ the wavelength.

With respect to the critical wavelength, the maximum UV-A protection is achieved with $c \geq 370$ nm [29]. Furthermore, a good sunscreen substance needs to be a broad-spectrum UV-B and UV-A photoprotection product.

Statistical analyses of data

Data were analyzed using single-factor analysis of variance (ANOVA) and presented as mean values $\pm$ standard error of the mean (SEM) from at least six independent measurements. The comparison among groups was performed by the independent sample Student's t-test. The difference between variants was considered significant if p value < 0.05.

Results and discussions

In Vitro Release Studies

In vitro dissolution assay is important to evaluate the bioavailability and the stability of the adsorbent molecule in order to predict the *in vivo* performance [30]. It consists to spread a large quantity of active molecule into the target site at the beginning for the efficiency, and then a progressive local dissolution within the time and has been considered as the rational development of controlled formulation release.

The potential release of BZ-3 from OS_L , LAPONITE[®] and MMT was tested out with PBS in pH value of 7.4 at 37 °C as a dissolution media. Release test is shown in Fig. 8. A physical mixture prepared by sieving BZ-3 and each of the adsorbent were used as controls.

The release data show that the cumulative BZ-3 concentration in the dissolution medium rise in a biphasic manner, in which faster release is observed and followed by sustained release. The physical mixture showed a rapid burst, releasing in the first hour about 100% of BZ-3 for the three adsorbents. However, in case of OS_L :BZ-3 complexes, the gradual fast release was found within 250 min of release time and the (%) cumulative release decreased to reach only 70% of BZ-3 after 5 hours. As it can be seen, the cumulative BZ-3 release was lower for each adsorbent:BZ-3 complexes than for physical mixture, suggesting the tendency of OS_L , LAPONITE[®] and MMT particles to release BZ-3 in extended manner. On the other hand, OS_L :BZ-3, LAPONITE:BZ-3 and MMT:BZ-3 complexes were not able to deliver the total amount of BZ-3. This can be due to the strong competitive binding between entrapped BZ-3 molecules and adsorbent surface.

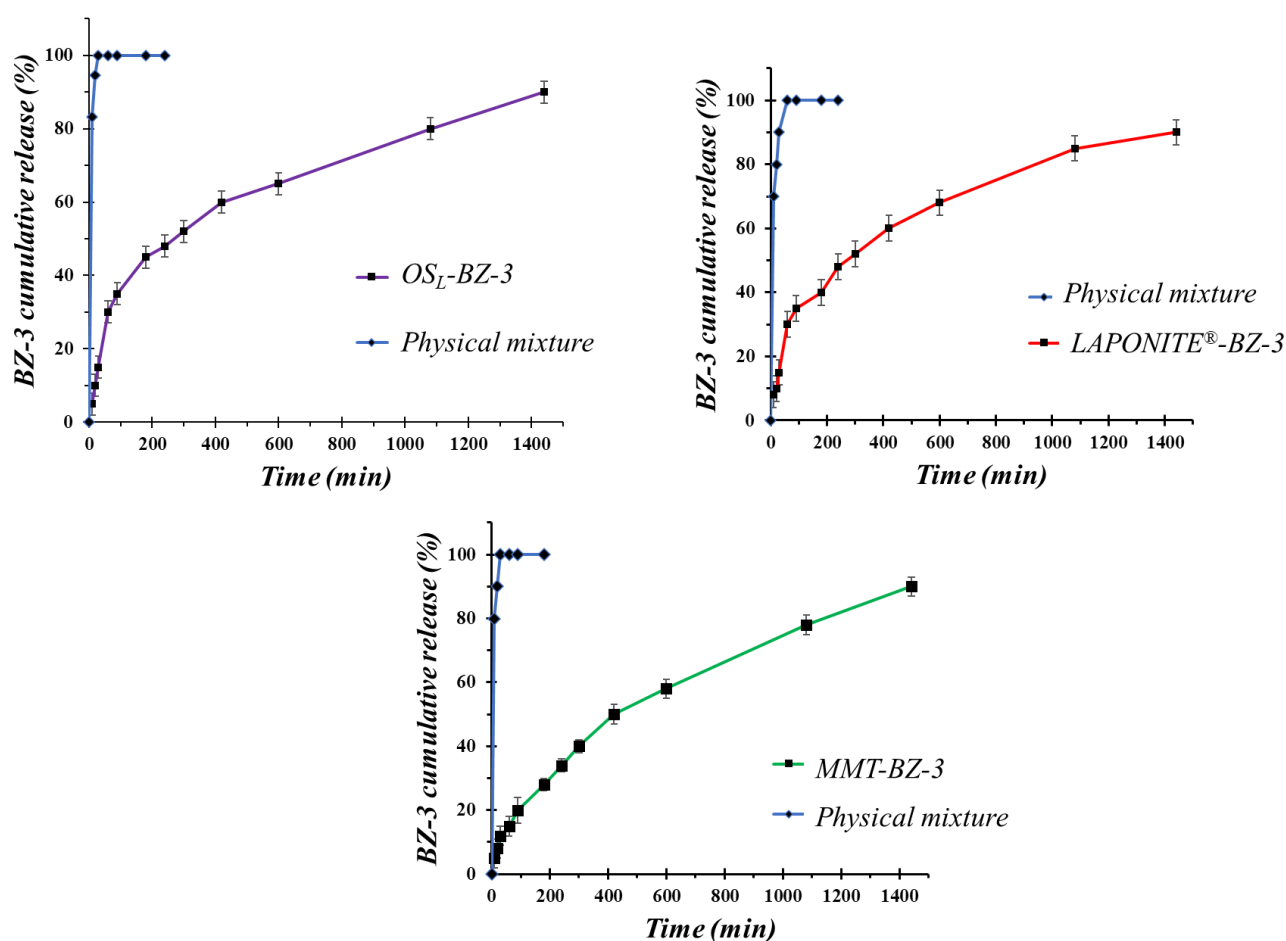


Figure.2. Release of BZ-3 from OS_L , LAPONITE[®] and MMT, in PBS (pH 7.4) at 37 °C.

For the LAPONITE[®], the release of the drug up to 400 min followed a faster kinetics, though no burst release was observed at the beginning of the release and the desorption profile is almost linear. This phenomenon can be attributed to the release of loosely bound BZ-3 molecules from the edges of interlayer spaces and free surfaces followed by subsequent release of BZ-3 from the interlayer space of LAPONITE[®] due to de-intercalation. Similar results have been reported for the desorption of dexamethasone from LAPONITE[®] [31]. The later stage of slower release (after 400 min) of BZ-3 was governed by a combination of BZ-3 diffusion and LAPONITE[®] dissolution. The release profile showed that ~50% of the incorporated BZ-3 was released in 400 min, and it increased nonlinearly to ~85% in 1400 min. This clearly showed the ability of LAPONITE[®] in controlled and sustained drug release. [31].

For MMT, the burst release of BZ-3 was followed by a sustainable release process. 80% of the adsorbed BZ-3 was desorbed by the end of the release experiment. This stage of sustained release process observed in the case of the three adsorbents can be due to the ion-exchange process between the intercalated drug and the alkali metal ions of the buffer [32]. Similar results have been reported in the case of the release of ibuprofen from MMT [33].

Moreover, based on the release profiles of BZ-3 from the three adsorbents, the percentage released of BZ-3 was not up to 100%. This is probably due to the characteristic of ion-exchange reaction, i.e. this is an equilibrium process, and the interlayer host molecules (BZ-3) cannot be exchanged completely [34]. As it was mentioned above, direct comparison between the outcomes from this study and literature is not possible since this is the first-time release of an organic molecule from OS_L particles are reported.

Kinetics of the In Vitro Release.

The study of the kinetics of the *in vitro* release with the application of mathematic models can be also useful in the discussion of the results obtained from the release profiles. Table 4 summarizes the results obtained. Values of determination coefficients (R^2) show that the Higuchi model (Table.2) is more relevant to describe the release mechanism of BZ-3 from OS_L:BZ-3 with correlation coefficient of 0.995. According to this model, the liquid penetrates the OS_L matrix and dissolve the embedded BZ-3, and so the BZ-3 release seems to be a process predominately controlled by diffusion. The diffusion exponent value n ranged between 0.5 and 1.0, obtained from the Korsmeyer-Peppas model, emphasizing that BZ-3 release mechanism is a non-Fickian anomalous transport type diffusion release [23] which exhibited both diffusion- and swelling-controlled release processes.

The fitting results of BZ-3 release profiles from LAPONITE[®] and MMT based on the different release kinetics model used in this study are summarized in table 2. It is evident that the BZ-3 release from LAPONITE[®] and MMT followed Higuchi kinetics with a satisfactory coefficient ($R^2 > 0.99$ for LAPONITE[®] and $R^2 > 0.96$ for MMT). This was also followed by Korsmeyer–Peppas model of release kinetics (Table 2) with a fitting Hight ($R^2 > 0.975$ for LAPONITE[®] and, $R^2 > 0.95$ for MMT). The value of n is 0.573 and 0.5 for LAPONITE[®] and MMT, respectively. In fact, the value of n ranges between 0.45 and 0.89 ($0.45 < n < 0.89$) this indicates that BZ-3 release mechanism from the two clays was also controlled by non-Fickian transport mechanism which is a combination of diffusion and adsorbent dissolution in physiological solution [35].

Table.2.: Release parameters for BZ-3 release from the three complexes.

Models	OSL	LAPONITE [®]	MMT
Pseudo-zero-order model			
R^2	0.806	0.934	0.830
k_0	0.005	0.004	0.002
Pseudo-first-order model			
R^2	0.501	0.669	0.530
k_1	0.0040	0.0012	0.0018
Higuchi model			
R^2	0.992	0.998	0.957
k_H	1.700	2.800	2.450
Korsmeyer-Peppas model			
R^2	0.935	0.995	0.952
k_{KP}	0.04	0.010	0.030
N	0.536	0.573	0.498

***In Vitro* determination of SPF**

To better understand the UV protection by sunscreen formulations prepared in this study, the *in vitro* SPF values and UV-A values of the sunscreen creams, BZ-3, OS_L:BZ-3, OS_L:LAPONITE® and MMT:BZ-3 were measured. As shown in Fig. 3, the SPF of F3 (only OS_L) was about 4, implying that the OS_L-containing no sunscreen possessed low protection against UV. As expected, F1 (free BZ-3) with SPF of 8.1 had a higher SPF value, implying that BZ-3 offered greater UV protection than OS_L. The SPF value of F2 (OS_L:BZ-3) showed a SPF 13 (40% higher than free BZ-3).

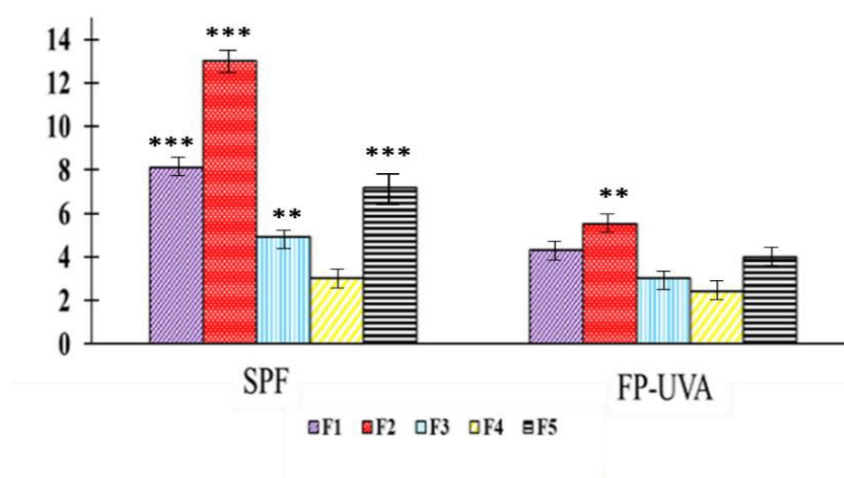


Figure.3. Values of SPF and FPUVA of the five formulations. The data are presented as mean $\pm$ SEM (Standard Error of the Mean) value ($n=6$) (**), $p<0.05$, (***), $p<0.01$.

Similarly, the FP-UV-A value of F2 (OS_L:BZ-3) was 6.7 which represent a protection 63% higher than that of F1(FP-UVA=4.2). These results suggest that OS_L:BZ-3 was well dispersed in the emulsion cream. The highest SPF and UV-A values of OS_L:BZ-3 are described to the highest synergistic UV. Similar results have been found using BZ-3 with sol-gel mesoporous silica as adsorbent [14].

Critical wavelength λ_c and UV-A/UV-B ratio

According to the critical wavelength method [26], F2 (OS_L:BZ-3) components gave maximum protection against UV-A rays, showing λ_c higher than 370 nm. On the basis of these results, all these compounds are characterized by 4 stars in the Broad Spectrum Rate classification [26]. F5 (LAPONITE®:BZ-3) have showed a non-negligible UV-A protection ($\lambda_c = 368$ nm). For F1, F3 and F5, the obtained values of λ_c , indicated that these formulations could not give a maximum protection against UV-A rays (Table.3).

In the other hand, applying the UV-A Star Rating System to the UV-A/UV-B ratio [29], OS_L:BZ-3 and MMT:BZ-3 can be ranged from good to superior (ranging between 0.46 and 0.76, 2–3 stars). LAPONITE®:BZ-3 have showed the highest UV-A protection (UV-A/UV-B ratio of 0.8).

Table.3. In vitro value obtained for λ_c and UVA/AVB ratio

Parametres	Formulation				
	F1	F2	F3	F4	F5
$\lambda_c(\text{nm})$	361	371	361	362	368
UVA/UVB	0.53	0.57	0.6	0.8	0.55

Knowing that formulation with free BZ-3 showed a low λ_c (360 nm) and a UV-A/UV-B ratio of 0.53, it can be easily deducted that adsorption onto OS_L, LAPONITE® and MMT enhance the UV-A protection capacity of BZ-3. Therefore, the formulations F2, F4 and F5 can also be considered protective against the UV-A radiation.

Conclusion

The desorption study showed that the Higuchi model fitted the best with the experimental data, indicating a non-Fiskian transport mechanism. OS_L particles have showed a capability to ensure a constant long-term BZ-3 release thus can be used in the development of sustainable release system for active molecules. The kinetics demonstrate that the BZ-3 was released from the three adsorbents in a continuous and homogeneous way, which is also an improvement. However, future security tests are required to testify their reliability.

In the other hand, the results of sun protection tests suggested that the sunscreen formulation using BZ-3 and OS_L was executed accurately and efficiently. The results presented in the article are very encouraging. Formulation with OS_L-BZ-3 complexes with only 4% of BZ-3 was found to be the best formulation in term of sun protection. OS_L particles have showed the capacity to increases the in vitro SPF when compared to formulations containing the same amount of free BZ-3, which increases their efficacy.

The UV protection test has showed that the adsorption of BZ-3 in OS_L particles enhanced the efficiency of sunscreen formulation. The entrapment of sunscreen agent in OS_L particles could also provide the advantage of overcoming solubility and skin irritancy problems. BZ-3 is insoluble in water and is difficult to incorporate in a cream base. After entrapment of BZ-3 in OS_L particles, it could be easily incorporated into cream base without any crystallization problem common with BZ-3. The topical application of cream formulation containing OS_L:BZ-3 may be more efficient in protection against UV-induced erythema probably due to the film formation over the skin which itself acts as a physical barrier to UV radiations. In conclusion, the results of this study emphasize the potential of OS_L particles as a new topical drug delivery system for enhancing the sunscreen efficacy of BZ-3.

Conflict of interest

The authors declare that they have no competing interest.

Acknowledgements

The authors would like to thank the “Ecole de Biologie Industrielle” (EBI) for the full funding of this study. The authors would also like to thank Heliscience lab for the sun protection essays and Mrs. Rozalia Czak for her English language review.

References:

- [1] J. Siepmann, F. Siepmann, Mathematical modeling of drug delivery, *Int. J. Pharm.* 364 (2008) 328–343. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2008.09.004>.
- [2] Y. Fu, W.J. Kao, Drug Release Kinetics and Transport Mechanisms of Non-degradable and Degradable Polymeric Delivery Systems, *Expert Opin. Drug Deliv.* 7 (2010) 429–444. <https://doi.org/10.1517/17425241003602259>.
- [3] T. Higuchi, Rate of release of medicaments from ointment bases containing drugs in suspension, *J. Pharm. Sci.* 50 (1961) 874–875. <https://doi.org/10.1002/jps.2600501018>.
- [4] J. Siepmann, N.A. Peppas, Higuchi equation: Derivation, applications, use and misuse, *Int. J. Pharm.* 418 (2011) 6–12. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2011.03.051>.
- [5] Y.-C. Lin, C.-F. Lin, A. Alalaiwe, P.-W. Wang, Y.-P. Fang, J.-Y. Fang, UV filter entrapment in mesoporous silica hydrogel for skin protection against UVA with minimization of percutaneous absorption, *Eur. J. Pharm. Sci.* 122 (2018) 185–194. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2018.07.013>.
- [6] R.A. Sanad, N.S. AbdelMalak, T.S. elBayoomy, A.A. Badawi, Formulation of a Novel Oxybenzone-Loaded Nanostructured Lipid Carriers (NLCs), *AAPS PharmSciTech.* 11 (2010) 1684–1694. <https://doi.org/10.1208/s12249-010-9553-2>.

- [7] R. Jiang, H.A. Benson, S.E. Cross, M.S. Roberts, In vitro human epidermal and polyethylene membrane penetration and retention of the sunscreen benzophenone-3 from a range of solvents, *Pharm. Res.* 15 (1998) 1863–1868. <https://doi.org/10.1023/a:1011958006973>.
- [8] S. Singer, S. Karrer, M. Berneburg, Modern sun protection, *Curr. Opin. Pharmacol.* 46 (2019) 24–28. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2018.12.006>.
- [9] A.M. Calafat, L.-Y. Wong, X. Ye, J.A. Reidy, L.L. Needham, Concentrations of the Sunscreen Agent Benzophenone-3 in Residents of the United States: National Health and Nutrition Examination Survey 2003–2004, *Environ. Health Perspect.* 116 (2008) 893–897. <https://doi.org/10.1289/ehp.11269>.
- [10] S.Q. Wang, M.E. Burnett, H.W. Lim, Safety of Oxybenzone: Putting Numbers Into Perspective, *Arch. Dermatol.* 147 (2011) 865–866. <https://doi.org/10.1001/archdermatol.2011.173>.
- [11] P. Severino, L.F. Moraes, B. Zanchetta, E.B. Souto, M.H.A. Santana, Elastic liposomes containing benzophenone-3 for sun protection factor enhancement, *Pharm. Dev. Technol.* 17 (2012) 661–665. <https://doi.org/10.3109/10837450.2011.580762>.
- [12] V. Sarveiya, J.F. Templeton, H.A.E. Benson, Inclusion Complexation of the Sunscreen 2-Hydroxy-4-Methoxy Benzophenone (Oxybenzone) with Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin: Effect on Membrane Diffusion, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* 49 (2004) 275–281. <https://doi.org/10.1007/s10847-004-6098-6>.
- [13] Z.L. González, *Percutaneous Absorption of UV Filters Contained in Sunscreen Cosmetic Products: Development of Analytical Methods*, Springer Science & Business Media, 2013.
- [14] C.C. Li, Y.T. Chen, Y.T. Lin, S.F. Sie, Y.W. Chen-Yang, Mesoporous silica aerogel as a drug carrier for the enhancement of the sunscreen ability of benzophenone-3, *Colloids Surf. B Biointerfaces.* 115 (2014) 191–196. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2013.11.011>.
- [15] D.F. do Nascimento, A.C. Silva, C.R.E. Mansur, R. de F. Presgrave, E.N. Alves, R.S. Silva, E. Ricci-Júnior, Z.M.F. de Freitas, E.P. dos Santos, Characterization and evaluation of poly(epsilon-caprolactone) nanoparticles containing 2-ethylhexyl-p-methoxycinnamate, octocrylene, and benzophenone-3 in anti-solar preparations, *J. Nanosci. Nanotechnol.* 12 (2012) 7155–7166. <https://doi.org/10.1166/jnn.2012.5832>.
- [16] C. Aguzzi, P. Cerezo, C. Viseras, C. Caramella, Use of clays as drug delivery systems: Possibilities and limitations, *Appl. Clay Sci.* 36 (2007) 22–36. <https://doi.org/10.1016/j.clay.2006.06.015>.
- [17] K. Geoffrey, A.N. Mwangi, S.M. Maru, Sunscreen products: Rationale for use, formulation development and regulatory considerations, *Saudi Pharm. J.* 27 (2019) 1009–1018. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2019.08.003>.
- [18] R. Lorentz, Y. Rahali, S. Issa, Y. Bensouda, G. Holtzinger, A. Aoussat, A.-M. Pensé-Lhéritier, One-pot synthesis of sub-micron organosilicate particles for the formulation of Pickering emulsions, *Powder Technol.* 264 (2014) 446–457. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2014.05.035>.
- [19] S. Charaabi, L. Tchara, C. Marminon, Z. Bouaziz, G. Holtzinger, A.-M. Pensé-Lhéritier, M. Le Borgne, S. Issa, A comparative adsorption study of benzophenone-3 onto synthesized lipophilic organosilicate, Laponite and montmorillonite, *Appl. Clay Sci.* 170 (2019) 114–124. <https://doi.org/10.1016/j.clay.2019.01.005>.
- [20] C. Hong, L. Qi-dan, Z. Wen-gong, L. Zheng-hua, Luminescent drug-containing hydrotalcite-like compound as a drug carrier, *Chem. Eng. J.* 185–186 (2012) 358–365. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2011.12.096>.

- [21] C. Xu, L. Cao, P. Zhao, Z. Zhou, C. Cao, F. Li, Q. Huang, Emulsion-based synchronous pesticide encapsulation and surface modification of mesoporous silica nanoparticles with carboxymethyl chitosan for controlled azoxystrobin release, *Chem. Eng. J.* 348 (2018) 244–254. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2018.05.008>.
- [22] B. Wang, Z. Ahmad, J. Huang, J. Li, M.-W. Chang, Development of random and ordered composite fiber hybrid technologies for controlled release functions, *Chem. Eng. J.* 343 (2018) 379–389. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2018.03.021>.
- [23] P.L. Ritger, N.A. Peppas, A simple equation for description of solute release I. Fickian and non-fickian release from non-swellable devices in the form of slabs, spheres, cylinders or discs, *J. Controlled Release.* 5 (1987) 23–36. [https://doi.org/10.1016/0168-3659\(87\)90034-4](https://doi.org/10.1016/0168-3659(87)90034-4).
- [24] Kelley, K. A., Laskar, P. A., Ewing, G. D., Dromgoole, S. H., Lichtin, J. L., & Sakr, A. A. (1993). In vitro sun protection factor evaluation of sunscreen products. *J. SOCIETY COS CHEM*, 44, 139-139
- [25] R. Lavker, K. Kaidbey, The Spectral Dependence for UVA-Induced Cumulative Damage in Human Skin, *J. Invest. Dermatol.* 108 (1997) 17–21. <https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12285613>.
- [26] B.L. Diffey, A method for broad spectrum classification of sunscreens, *Int. J. Cosmet. Sci.* 16 (1994) 47–52. <https://doi.org/10.1111/j.1467-2494.1994.tb00082.x>.
- [27] N. Dayan, *Handbook of Formulating Dermal Applications: A Definitive Practical Guide*, John Wiley & Sons, 2016.
- [28] B.L. Diffey, P.R. Tanner, P.J. Matts, J.F. Nash, In vitro assessment of the broad-spectrum ultraviolet protection of sunscreen products, *J. Am. Acad. Dermatol.* 43 (2000) 1024–1035. <https://doi.org/10.1067/mjd.2000.109291>.
- [29] S. Bielfeldt, E. Klette, M. Rohr, B. Herzog, J. Grumelard, C. Hanay, U. Heinrich, P. Hansen, D. Kockott, J. Lademann, C. Mendrok-Edinger, S. Peters, T. Rudolph, T. Schläger, H. Tronnier, S. Wiechers, L. Zastrow, F. Pflücker, Multicenter methodology comparison of the FDA and ISO standard for measurement of in vitro UVA protection of sunscreen products, *J. Photochem. Photobiol. B.* 189 (2018) 185–192. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2018.10.018>.
- [30] I.C. Carlan, B.N. Estevinho, F. Rocha, Study of microencapsulation and controlled release of modified chitosan microparticles containing vitamin B12, *Powder Technol.* 318 (2017) 162–169. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2017.05.041>.
- [31] J.M. Fraile, E. Garcia-Martin, C. Gil, J.A. Mayoral, L.E. Pablo, V. Polo, E. Prieto, E. Vispe, Laponite as carrier for controlled in vitro delivery of dexamethasone in vitreous humor models, *Eur. J. Pharm. Biopharm. Off. J. Arbeitsgemeinschaft Pharm. Verfahrenstechnik EV.* 108 (2016) 83–90. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2016.08.015>.
- [32] H. Zhang, K. Zou, S. Guo, X. Duan, Nanostructural drug-inorganic clay composites: Structure, thermal property and in vitro release of captopril-intercalated Mg–Al-layered double hydroxides, *J. Solid State Chem.* 179 (2006) 1792–1801. <https://doi.org/10.1016/j.jssc.2006.03.019>.
- [33] J.P. Zheng, L. Luan, H.Y. Wang, L.F. Xi, K.D. Yao, Study on ibuprofen/montmorillonite intercalation composites as drug release system, *Appl. Clay Sci.* 36 (2007) 297–301. <https://doi.org/10.1016/j.clay.2007.01.012>.
- [34] G.V. Joshi, B.D. Kevadiya, H.A. Patel, H.C. Bajaj, R.V. Jasra, Montmorillonite as a drug delivery system: intercalation and in vitro release of timolol maleate, *Int. J. Pharm.* 374 (2009) 53–57. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2009.03.004>.

- [35] J. Zhang, R.K. Gupta, C.A. Wilkie, Controlled silylation of montmorillonite and its polyethylene nanocomposites, *Polymer*. 47 (2006) 4537–4543.
<https://doi.org/10.1016/j.polymer.2006.04.057>.

4.5 Conclusion

Les données de relargage de BZ-3 montrent que la concentration de cette molécule dans les milieux de dissolution augmente de manière biphasique, dans laquelle une libération plus rapide est observée et suivie d'une libération prolongée. Le mélange physique présentait un relargage rapide, libérant au cours de la première heure environ 100% de BZ-3 pour les trois adsorbants. D'autre part, l'étude de désorption a montré que le modèle d'Higuchi était celui qui correspondait le mieux aux données expérimentales indiquant un mécanisme de transport non Fickien. Les particules OSL ont montré une capacité à assurer un relargage de molécule active constant à long terme et peuvent donc être utilisées dans le développement d'un système de libération durable pour les molécules actives. Les résultats de cette étude soulignent le potentiel des particules d'OSL comme nouveau modèle galénique pour des formulation à visée topique.

4.6 Références :

- Autier, P., 2009. Sunscreen abuse for intentional sun exposure. *Br. J. Dermatol.* 161, 40–45. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2009.09448>.
- Fu, Y., Kao, W.J., 2010. Drug Release Kinetics and Transport Mechanisms of Non-degradable and Degradable Polymeric Delivery Systems. *Expert Opin. Drug Deliv.* 7, 429–444. <https://doi.org/10.1517/17425241003602259>
- Higuchi, T., 1961. Rate of release of medicaments from ointment bases containing drugs in suspension. *J. Pharm. Sci.* 50, 874–875. <https://doi.org/10.1002/jps.2600501018>
- Hixson, A.W., Crowell, J.H., 1931. Dependence of Reaction Velocity upon surface and Agitation. *Ind. Eng. Chem.* 23, 923–931. <https://doi.org/10.1021/ie50260a018>
- Siepmann, J., Siepmann, F., 2008. Mathematical modeling of drug delivery. *Int. J. Pharm., Future Perspectives in Pharmaceutics Contributions from Younger Scientists* 364, 328–343. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2008.09.004>
- Korsmeyer, R.W., Gurny, R., Doelker, E., Buri, P., Peppas, N.A., 1983. Mechanisms of solute release from porous hydrophilic polymers. *Int. J. Pharm.* 15, 25–35. [https://doi.org/10.1016/0378-5173\(83\)90064-9](https://doi.org/10.1016/0378-5173(83)90064-9)
- Siepmann, J., Peppas, N.A., 2011. Higuchi equation: Derivation, applications, use and misuse. *Int. J. Pharm., Mathematical modeling of drug delivery systems*: 418, 6–12. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2011.03.051>

Conclusions et perspectives

Conclusion générale

Les travaux réalisés au cours de cette thèse ont apporté des éléments significatifs permettant de conclure sur l'intérêt des particules d'organosilicates comme nouveau modèle galénique. En effet l'étude bibliographique a montré l'existence de plusieurs familles de modèles galéniques et les enjeux de l'innovation dans ce domaine.

L'objectif de la thèse était l'élaboration de complexes OS-molécules bioactives afin de développer de nouveaux modèles galéniques. Ces OS s'inscrivent dans le cadre du projet breveté EBISilc®. Afin d'y répondre, la partie expérimentale était divisée en trois parties :

- Mise en place de protocoles expérimentaux pour étudier la capacité d'adsorption des particules d'organosilicates (mise en place des paramètres expérimentaux et utilisation de modèles d'isothermes d'adsorption).
- Etude cinétique d'adsorption de BZ-3 et le développement d'un modèle prédictif permettant de déterminer le mécanisme et la capacité d'adsorption des OS_L comparativement à des supports argileux (la MMT et la LAPONITE®).
- Etude de l'évaluation du relargage de BZ-3 et étude de preuve de produit, avec la formulation et l'évaluation du pouvoir photoprotecteur du complexe OS_L-BZ-3 incorporé dans une formulation d'écran solaire.

La première partie de ces travaux, développée dans le chapitre 2, a eu pour objectif l'étude de la possibilité d'utiliser les OS_L comme modèle galénique. Pour cela, une étude de preuve de concept a été réalisée. Lors de cette étude, la capacité d'adsorption des OS_L a été évaluée en utilisant comme molécule modèle la BZ-3 ($\log P$ 3,79 ; pK_a 7,56), un filtre-UV utilisé dans les produits de protection solaire ou en tant que protecteur de formule. Nous avons également comparé la capacité d'adsorption des OS_L aux supports argileux (LAPONITE® et MMT). Des expériences d'adsorption en batch ont été effectuées pour déterminer les paramètres optimaux, tels que le solvant de dissolution, le pH, la température, la concentration initiale en BZ-3 et le temps de contact. En effet, les résultats optimaux d'adsorption ont été obtenus à pH 10, à 38 °C, avec une concentration de BZ-3 de 2,5 g L⁻¹ et un temps de contact de 24 h.

Nous avons observé une capacité d'adsorption maximale de BZ-3 de 340 mg g⁻¹, 137 mg g⁻¹ et 192 mg g⁻¹ avec OS_L, LAPONITE[®] et MMT, respectivement. Afin de mieux comprendre le mécanisme de l'adsorption, les résultats à l'équilibre ont été soumis à quatre modèles : le modèle de Langmuir, de Freundlich et de Temkin, L'étude d'isotherme d'adsorption a montré que le modèle qui décrivait le mieux le mécanisme d'adsorption pour OS_L et MMT était celui de Langmuir, indiquant que les sites d'adsorption étaient homogènes d'un point de vue énergétique. De plus, à l'équilibre, les molécules de BZ-3 s'organisaient sur la surface des adsorbants sous forme d'une monocouche. Dans le cas de la LAPONITE[®], c'est le modèle de Freundlich qui a décrit le mieux l'adsorption, indiquant une adsorption hétérogène. D'autre part, l'aspect thermodynamique de l'adsorption de BZ-3 sur les trois adsorbants a été également étudié. Le calcul des paramètres thermodynamiques tels que ΔH° et de ΔS° a permis de confirmer l'aspect endothermique de l'adsorption ainsi que son caractère spontané. Afin de confirmer les premières hypothèses décrites dans l'évaluation des paramètres thermodynamiques et de modèles isothermes d'adsorption, la cinétique devait être également étudiée pour en savoir plus sur les performances et les mécanismes de ce phénomène.

L'étude de la modélisation de la cinétique d'adsorption de BZ-3 sur l'OS_L, la LAPONITE[®] et la MMT, exposée dans le chapitre 3, a été réalisée à l'aide de cinq modèles : pseudo-premier ordre (ou *pseudo-first-order*, PFO), pseudo-second ordre (ou *pseudo-second-order*, PSO), le modèle d'Elovich, le modèle de Weber-Morris (WM) ainsi que le modèle de diffusion en surface (SDM). L'étude de la modélisation a ainsi permis de mieux décrire le processus d'adsorption de BZ-3 sur les trois adsorbants. OS_L, LAPONITE[®] et MMT ont montré une cinétique favorable traduite par une augmentation exponentielle de la capacité d'adsorption dans les deux premières heures. En outre, il a été constaté que le modèle de pseudo-second ordre (PSO) décrivait avec une grande précision le processus d'adsorption de BZ-3 sur OS_L, LAPONITE[®] et MMT. Selon ce modèle, l'adsorption serait contrôlée par l'interaction adsorbé-adsorbant. Il s'agit donc d'une chimisorption. D'autre part, le transfert de masse de BZ-3 sur les trois adsorbants était principalement basé sur la diffusion en surface et le modèle de SDM peut être utilisé pour fournir une prédiction utile du comportement cinétique des trois adsorbants, en particulier pour la LAPONITE[®]. Le mécanisme de BZ-3 sur OS_L, LAPONITE[®] et MMT semblait impliquer deux étapes : la diffusion en surface de BZ-3, suivie d'une interaction de type π - π entre les noyaux aromatiques de la BZ-3 et l'adsorbant.

La diffusion en surface est l'étape cinétiquement limitante dans le cas de LAPONITE® tandis que l'interaction molécule organique-adsorbant est l'étape cinétiquement limitante dans le cas de l'OS_L et de la MMT. La méthodologie proposée s'est avérée un outil incontournable pour l'étude du phénomène impliqué dans les systèmes d'adsorption. Par conséquent, une telle constatation peut être utilisée pour la mise en œuvre de la transposition d'échelle du processus.

Afin de vérifier la capacité des particules OS_L à jouer le rôle de support qui assurera le relargage prolongé de molécules d'intérêt, une étude de la désorption de BZ-3 par les OS_L a été étudiée dans le chapitre 4. Pour cela, des expériences de dissolution *in vitro* de BZ-3 ont été réalisées dans différents milieux (éthanol, PBS à pH = 7 et 10) selon les conditions sink. Ainsi, les essais préliminaires de désorption utilisant OS_L, LAPONITE® et MMT ont été réalisés en système discontinu pour comparer le comportement de désorption de l'OS_L avec des matériaux à structure proche et d'étudier l'hypothèse de proposition d'un nouveau modèle galénique. Les données de relargage de BZ-3 montrent que la concentration de cette molécule dans les milieux de dissolution augmente de manière biphasique, dans laquelle une libération plus rapide est observée et suivie d'une libération prolongée.

Dans le cas des complexes OS_L-BZ-3, la libération rapide progressive a été trouvée dans les 250 min (environ 4 heures) du temps de libération et la libération cumulée (%) a diminué pour atteindre seulement 70% de BZ-3 après 5 heures. Nous avons constaté que la libération cumulée de BZ-3 était plus faible pour chaque complexe adsorbant-BZ-3 que pour le mélange physique. Pour corrélérer la libération de solutés des complexes *in vitro*, les résultats ont été ajustés avec quatre modèles mathématiques de type ordre-zéro, premier ordre, le modèle d'Higuchi (H), le modèle d'Hixson-Crowell (HC) et le modèle de Korsmeyer-Peppas (KP). Ainsi, les résultats ont montré que le modèle de Higuchi correspondait le mieux aux données expérimentales indiquant un mécanisme de transport non-Fickien et que la désorption de BZ-3 suivait un mécanisme contrôlé par le gonflement de la matrice des adsorbants.

Les particules OS_L ont démontré leur capacité à assurer une libération constante à long terme. Des études complémentaires permettraient de confirmer la possibilité d'utiliser ces particules dans le développement d'un système de libération durable pour les molécules actives. Afin d'étudier l'effet de l'adsorption du BZ-3 par les particules OS_L sur la capacité de protection UV du BZ-3, le complexes OS_L-BZ-3 a été incorporé dans une formulation d'écran solaire.

La fixation de BZ-3 dans les particules d'OS_L pourrait également présenter l'avantage de surmonter les problèmes de solubilité et d'irritation de la peau. La BZ-3 est insoluble dans l'eau et difficile à incorporer dans une base de crème. Après avoir été piégé dans les particules d'OS_L, le BZ-3 pourrait être plus facilement incorporé dans une base de crème. L'application topique de la formulation de crème contenant du BZ-3 OS_L pourrait être plus efficace en protégeant contre l'érythème induit par les UV, probablement par la formation d'une couche sur la peau qui agit elle-même comme une barrière physique aux rayons UV.

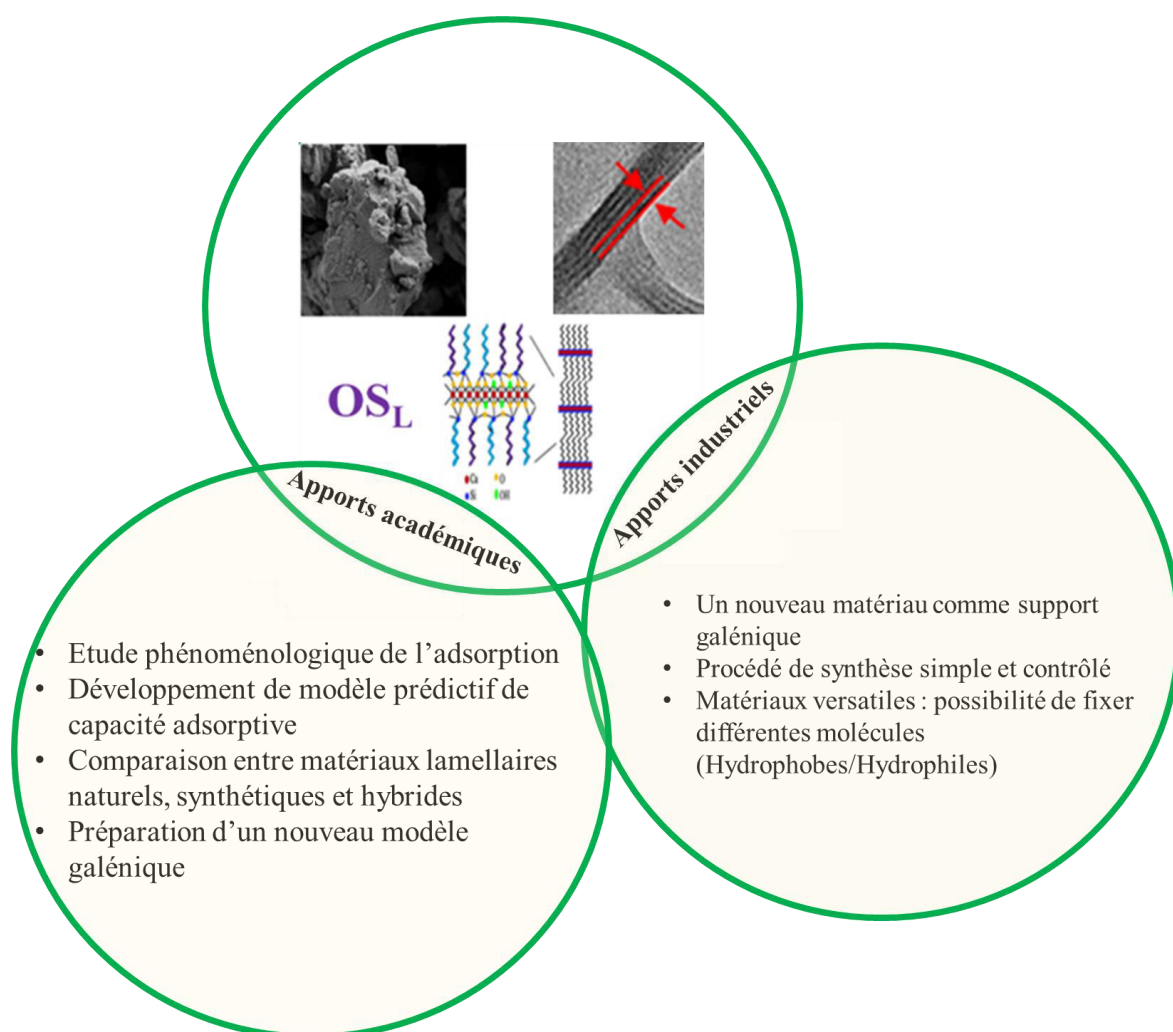


Figure .1. Les apports académiques et industriels de l'étude sur les OS_L

En conclusion, les résultats de cette étude soulignent le potentiel des particules d'OS_L comme nouveau modèle galénique (topique) de molécules organiques. En plus de apports académiques, cette étude présente un intérêt industriel présentée par la Figure.1 pour la technologie EBISilc®.

Perspectives

En perspective des travaux réalisés sur le complexe OS_L -BZ-3, une étude rhéologique ainsi que de stabilité de la formulation d'écran solaire pourrait donner une idée sur l'effet de ce complexe sur les paramètres rhéologiques très importants en cas d'application et de commercialisation. La sécurité est un aspect à ne pas négliger. En effet, une étude de cytotoxicité des particules OS_L s'impose avant d'envisager une possible application de ces particules comme modèle galénique (Figure.2.).

Afin d'étudier la capacité des OS_L de fixer d'autres molécules bioactives. Une étude est en cours de réalisation en utilisant comme molécule la 2,2-dihydroxy-5,6-diméthoxyindane-1,3-dione. Cette molécule synthétisée par l'équipe B2MC du Pr Marc Le Borgne a été sélectionnée pour ses propriétés antibactériennes. L'étude a été poursuivie au sein du laboratoire EBInnov[®] (Figure.2.) avec comme objectif de vérifier si la capacité maximale de l' OS_L , après changement de la molécule à adsorber, serait préservée et si les modèles phénoménologiques déjà étudiés avec la BZ-3 seraient également applicables. Une fois cette étape réalisée, les complexes seraient testés pour leur activité antibactérienne puis formulés pour une application topique.

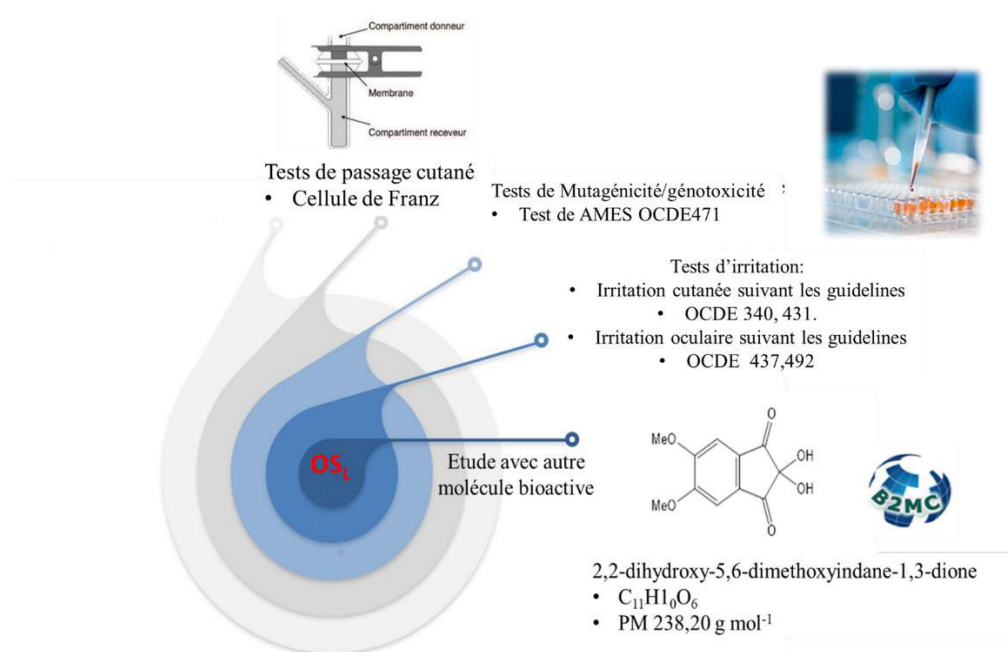


Figure .2. Perspectives pour les OS_L

Les résultats expérimentaux présentés jusqu'ici concernaient les OS_L. Souhaitant étendre le projet EBISilc[®], nous avons réalisé des études initiales d'adsorption utilisant comme support des particules hydrophiles (OS_H). En effet, l'idée était d'explorer des particules décrites précédemment ayant stabilisé les émulsions Huile/Eau (H/E). La composition de ces particules est la suivante : 3-aminopropyltriéthoxysilane (AMEO), isobutyltriéthoxysilane (IBTEO) et tétraéthylorthosilicate (TEOS), aux proportions respectives de 40%, 40% et 20%.

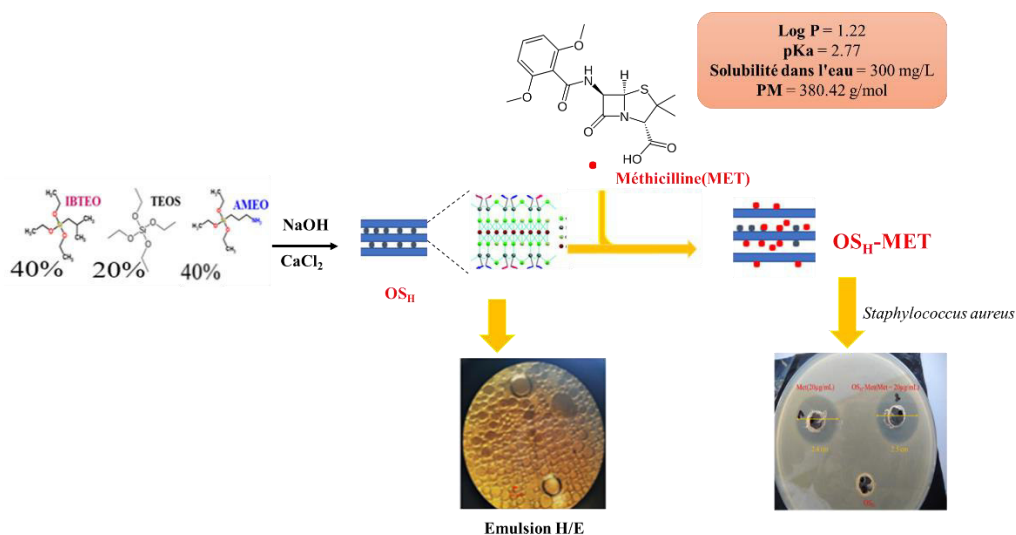


Figure .3. Etude OS_H méticilline

Des tests préliminaires de comportement adsorptif de la méticilline ont été réalisés et la mise au point des paramètres optimaux de l'adsorption suivis d'une étude de modèle d'isotherme. Les OS_H ont montré une capacité d'adsorption intéressante pour cette molécule ($q_{\max} = 250 \text{ mg g}^{-1}$, contre 150 mg g^{-1} pour la MMT). De plus, les tests de mesure de la zone d'inhibition réalisés sur la souche bactérienne *Staphylococcus aureus* ont montré que l'activité antibactérienne de la méticilline a été conservée après la fixation sur les OS_H (Figure.3). Cette étude a fait l'objet d'un article accepté, en cours de révision (en Annexe le rapport des reviewers).

Annexes de la conclusion

Annexe : Rapport de révision mineure d'IJODIR 2020

International Journal of
Design and Innovation Research

EVALUATION FORM

For the following article :
Adsorption study of methicillin onto innovative synthesized organosilicate
Alice Dufour, Marc Legendre, Camille Tonnin, Saddam Charaabi, Marc Le Borgne, Anne-Marie Pensé-Lhéritier and Samar Issa

Recommendation
(place an X on the corresponding recommendation)

☐	Must accept : candidate for outstanding submission. Suggested improvements still appropriate
☒	Clear accept : content, presentation, and writing meet professional norms ; improvements may be advisable but acceptable as is
☐	Tend to accept : content has merit, but accuracy, clarity, completeness, and/or writing should and could be improved in time
☐	Tend to reject : not as badly flawed ; major effort necessary to make acceptable but content well-covered in literature already
☐	Probable reject : basic flaws in content or presentation or very poorly written
☐	Reject : content inappropriate to the conference or has little merit

Submission categorization :

☐	Highly theoretical
☐	Tends towards theoretical
☒	Balances theory and practice
☐	Tends toward practical
☐	Highly practical

Overall value added to the field :

☐	New information
☒	Valuable confirmation of present knowledge
☐	Clarity to present understanding
☐	New perspective, issue or problem definition
☐	Not much
☐	Other

Reviewer familiarity with subject matter :
(Relates to the confidence you have in your review)

☐	Low
☒	Moderate
☐	High

Is the submission length appropriate ?

☒	Yes
-------------------------------------	-----

☐	No
☐	Unsure

Comments for the authors

(Constructive comments to the author(s) would be appreciated.)

The manuscript is well written. However, I think that it is possible to improve the used English.
Please, check if the equations should be numbered between [] or ()
Is it possible to improve Figures (9) and (10)? Titles at the top of figures are not readable.
Replace figure (3) by table (1)
Remove * in the Langmuir equation in figure (3) (table 1)
Is "Q" in figure (3) (table 1) same as "q" in the equations?

Comments for the editorial board (authors will not see these comments)

Reasons must be included for all submissions, because they help us determine what to do when reviewers disagree with each other.

I found the manuscript well written and clear to understand.
I recommend the publication with minor improvements

Thank you very much for your participation to IJODIR.

Résumé :

L'évolution des techniques de libération contrôlée de principe actifs (PAs) contribue de manière significative à la santé humaine. Dans ce contexte, le développement de nouveaux modèles galéniques représente un véritable défi technologique. L'objectif de cette étude était l'élaboration de complexes organosilicates (OS)-molécules bioactives afin de développer de nouveaux modèles galéniques. Ces organosilicates s'inscrivent dans le cadre du projet breveté de synthèse de particules analogues aux argiles naturelles nommé EBISilc®. En effet, le laboratoire EBInnov® a développé des particules d'OS synthétisées par voie sol-gel avec un rapport préalablement défini d'alkoxysilanes de départ ayant des chaînes latérales lipophiles (L)/hydrophiles (H) avec une catalyse basique, en présence d'ions calcium (Ca^{2+}) et aluminium (Al^{3+}).

Dans un premier temps, une étude de preuve de concept a été réalisée sur une des particules d'OS lipophiles (OS_L). L'objectif était de déterminer la capacité des OS_L à adsorber une molécule hydrophobe modèle, la benzophénone-3 (BZ-3), utilisée comme filtre-UV. Les effets des principaux paramètres expérimentaux sur l'adsorption ont été déterminés en système discontinu (batch) tels que le solvant, le pH, la température, la concentration initiale de BZ-3 et le temps de contact. Une étude comparative de la capacité d'adsorption des OS_L a été réalisée en comparaison avec un minéral argileux naturel, la montmorillonite (MMT) et une argile synthétique, la LAPONITE® (Lap). L'équilibre de l'isotherme d'adsorption a été décrit selon les modèles de Langmuir, Freundlich et Temkin ainsi qu'une étude des paramètres thermodynamiques. L'adsorption en surface des adsorbants a été analysée avec des modèles cinétiques empiriques de réaction-adsorption de pseudo-premier ordre (PFO), de pseudo-second ordre (PSO) et d'Elovich. Afin de comprendre le mécanisme de transfert de masse, le modèle de diffusion intraparticulaire de Weber-Morris (WM) et le modèle de diffusion de surface (SDM) ont également été étudiés. Afin d'évaluer la capacité de désorption des adsorbants, une étude comparative des trois adsorbants (OS_L , MMT et Lap) complexés à la BZ-3 a été explorée à l'aide de cinq modèles de désorption suivant l'ordre zéro, le premier ordre, le modèle d'Higuchi (H), de Hixson-Crowell (HC) ainsi que le modèle de Korsmeyer-Peppas (KP). La BZ-3 a été libérée à partir des complexes de manière continue et homogène. Pour finir, une étude comparative de l'effet photoprotecteur des trois complexes adsorbant-BZ3 a été mise en application dans des formulations topiques d'écran solaire.

Mots clés : EBiSilc® ; Organosilicates lipophiles ; Montmorillonite ; Laponite® ; Modèle galénique ; Adsorption ; Modélisation ; Désorption.

Abstract:

The evolution of techniques for the controlled release of active ingredients (APs) contributes significantly to human health. In this context, the development of new galenic models represents a real technological challenge. The objective of this study was the development of organosilicate (OS)-molecule bioactive complexes in order to develop new galenic models. These organosilicates were part of the patented project for the synthesis of particles similar to natural clays called EBiSilc[®]. Indeed, the EBInnov[®] laboratory has developed OS particles synthesized by the sol-gel route with a previously defined ratio of starting alkoxysilanes having lipophilic (L) / hydrophilic (H) side chains with basic catalysis, in the presence of calcium (Ca²⁺) and aluminum (Al³⁺) ions.

First, a proof of concept study was carried out on one of the lipophilic OS particles (OS_L). The objective was to determine the capacity of OS_L to adsorb a hydrophobic model molecule, benzophenone-3 (BZ-3), used as a UV-filter. The effects of the main experimental parameters on the adsorption were determined in a batch system such as the solvent, the pH, the temperature, the initial concentration of BZ-3 and the contact time. A comparative study of the adsorption capacity of OS_L was carried out in comparison with a natural clay mineral, montmorillonite (MMT) and a synthetic clay, LAPONITE[®] (Lap). The equilibrium of the adsorption isotherm was described according to the models of Langmuir, Freundlich and Temkin as well as a study of the thermodynamic parameters. The surface adsorption of adsorbents was analyzed with empirical kinetic reaction-adsorption models of pseudo first order (PFO), pseudo second order (PSO) and Elovich model. In order to understand the mass transfer mechanism, the Weber-Morris (WM) intraparticle diffusion model and the surface diffusion model (SDM) were also studied. In order to assess the desorption capacity of the adsorbents, a comparative study of the three adsorbents (OS_L, MMT and Lap) complexed with BZ-3 was explored using five desorption models, the zero-order, the first order, the Higuchi (H) model, the Hixson-Crowell (HC) model as well as the Korsmeyer-Peppas (KP) model. BZ-3 was released from the complexes continuously and homogeneously. Finally, a comparative study of the photoprotective effect of the three adsorbent-BZ3 complexes was implemented in topical sunscreen formulations.

Keywords: EBiSilc[®]; Lipophilic organosilicates; Montmorillonite; Laponite[®]; Galenic model; Adsorption; Modelling; Desorption.

