



Micro encapsulation

Des sciences aux technologies

Thierry Vandamme

Denis Poncelet

Pascale Subra-Paternault

coordonnateurs

Editions
TEC
& **DOC**

Lavoisier

Microencapsulation

Des sciences aux technologies

Thierry F. Vandamme
Denis Poncelet
Pascale Subra-Paternault
coordonnateurs



11, rue Lavoisier
F-75008 Paris

Chez le même éditeur

Dictionnaire pharmaceutique – Pharmacologie et chimie des médicaments
Y. Landry, Y. Rival, 2007

Introduction aux nanosciences et aux nanotechnologies
A. Nouailhat, 2006

Actifs et additifs en cosmétologie
M.-C. Martini, M. Seiller, coord., 3^e édition, 2006

Introduction à la dermatopharmacie et à la cosmétologie
M.-C. Martini, 2^e édition, 2006

Toxicologie
A. Viala, A. Botta, coord., 2^e édition, 2005

Substances naturelles d'origine marine – Chimiodiversité, pharmacodiversité, biotechnologies
J.-M. Kornprobst, 2005

Nouvelles formes médicamenteuses
F. Falson-Rieg, V. Faivre, F. Pirot, coord., 2004

Nanosciences – Nanotechnologies
collection « Rapport sur la science et la technologie », n° 18
Académie des sciences, 2004

imprimé sur papier recyclé



© LAVOISIER, 2007

ISBN : 978-2-7430-0976-2

Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit, des pages publiées dans le présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'éditeur ou du Centre français d'exploitation du droit de copie (20, rue des-Grands-Augustins - 75006 Paris), est illicite et constitue une contrefaçon. Seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective, et, d'autre part, les analyses et courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées (Loi du 1^{er}-juillet 1992 - art. L 122-4 et L 122-5 et Code pénal art. 425).

Liste des auteurs

Hassan Benameur

Pharmaceutical Business Development
Capsugel, Division of Pfizer
10, rue Timken
68027 Colmar

Amélie Bochot

UMR CNRS 8612
Faculté de pharmacie
Université de Paris-Sud
5, rue Jean-Baptiste Clément
92296 Châtenay-Malabry cedex

Bojana Boh

University of Ljubljana
Vegova 4
P.O. Box. 18/1
1 000 Ljubljana, Slovénie

Isabelle Bonnet

Engelhard
R&D
32, rue Saint-Jean de Dieu
69007 Paris

Ennio Cantergiani

MCC SA
Microencapsulation Technology
avenue de la Gare 6^a
CH-2013 Colombier, Suisse

Benoît Carpentier

Université de technologie de Compiègne
(UTC)
UMR CNRS 6600 – Biomécanique
et génie biomédical
BP 20529
60205 Compiègne cedex

Louis Danicher

Institut Charles Sadron (UPR22)
BP 40016
6, rue Boussingault
67083 Strasbourg cedex

Stéphane Desobry

Nancy universités – Institut national
polytechnique de Lorraine
LSGA
2, avenue de la Forêt de Hay
54500 Vandœuvre-lès-Nancy

Christelle Dreffier

Centre d'études pharmaceutiques
laboratoire physicochimie-biopharmacie-
pharmacotechnie (UMR CNRS 8612)
5, rue Jean-Baptiste Clément
92296 Châtenay-Malabry cedex

Florence Edwards-Lévy
 CNRS FRE2715 – Institut fédératif
 de recherches 53
 Faculté de pharmacie de Reims
 51, rue Cognacq-Jay
 51100 Reims

Samira El Mafadi
 Capsulæ
 rue de la Géraudière
 BP 82225
 44332 Nantes cedex 3

Elias Fattal
 UMR CNRS 8612
 Faculté de pharmacie
 Université de Paris-Sud
 5, rue Jean-Baptiste Clément
 92296 Châtenay-Malabry cedex

Yves Frère
 Institut Charles Sadron (UPR22)
 BP 40016
 6, rue Bousingault
 67083 Strasbourg cedex

Nicolas Frisch
 Pharmaceutical Business Development
 Capsugel, Division of Pfizer
 10, rue Timken
 68027 Colmar

Aude Gautier
 Université de Technologie de Compiègne
 (UTC)
 UMR CNRS 6600 – Biomécanique
 et génie biomédical
 BP 20529
 60205 Compiègne cedex

Jean-Pierre Hallé
 Université de Montréal
 Centre de recherche de l'hôpital
 Maisonneuve-Rosemont
 5415 bd L'Assomption
 Montréal (Québec) HIT 2M4, Canada

Paulien Harmsen
 Wageningen University & Research
 Centre
 Agrotechnology & Food Innovations
 Wageningen, Pays-Bas

Béatrice Heurtault
 Faculté de pharmacie
 Université Louis Pasteur
 laboratoire de chimie enzymatique
 et vectorisation (CNRS UMR 7175-LC01)
 74, route du Rhin
 BP 60024
 67401 Illkirch cedex

Annabel Igonin
 Pharmaceutical Business Development
 Capsugel, Division of Pfizer
 10, rue Timken
 68027 Colmar

Muriel Jacquot
 Nancy universités – Institut national
 polytechnique de Lorraine
 LSGA
 2, avenue de la Forêt de Hay,
 54500 Vandœuvre-lès-Nancy

Cécile Legallais
 Université de Technologie de Compiègne
 (UTC)
 UMR CNRS 6600 – biomécanique
 et génie biomédical
 BP 20529
 60205 Compiègne cedex

Mike Litjens
 Wageningen University & Research
 Centre
 Agrotechnology & Food Innovations
 Wageningen, Pays-Bas

Atmane Madène
 Nancy universités – Institut national
 polytechnique de Lorraine
 LSGA
 2, avenue de la Forêt de Hay,
 54500 Vandœuvre-lès-Nancy

Jean-Antoine Meiners
 MCC SA
 Microencapsulation Technology
 avenue de la Gare 6^a
 CH-2013 Colombier, Suisse

Jean-Yves Pabst

Faculté de pharmacie
Université Louis Pasteur
EA 3396
74, route du Rhin
67401 Illkirch cedex

Éric Perrier

LVMH Recherche
Research & Development
Avenue de Verdun
45800 Saint-Jean-de-Braye

Denis Poncelet

ENITIAA
rue de la Géraudière
BP 82225
44322 Nantes cedex 3

Thimma Reddy

Institute for Materials Chemistry
and Engineering
Kyushu University
Higashi-ku
Fukuoka 812-858, Japon

Denis Renard

Laboratoire biopolymères, interactions,
assemblages
Inra
BP 71627
44316 Nantes cedex

Christelle Roy

LIMHP, CNRS UPR1311
Institut Galilée
Université Paris 13
99, avenue Jean-Baptiste Clément
93430 Villetaneuse

Pierre Schuck

UMR 1253 Science et technologie du lait
et de l'œuf
Inra-Agrocampus Rennes
65, rue de Saint-Brieuc
35042 Rennes cedex

Florence Siepmann

Faculté de pharmacie
Université de Lille
3, rue du Professeur Laguesse
59006 Lille

Juergen Siepmann

Faculté de pharmacie
Université de Lille
3, rue du Professeur Laguesse
59006 Lille

Malgorzata Smola

Faculté de pharmacie
Université Louis Pasteur
Département de chimie bio-organique
(LC1 UMR 7175)
74, route du Rhin
BP60024
67401 Illkirch cedex

Pascale Subra-Paternault

TREFLE/UMR CNRS 8508/ENSAM/
CNRS/Bordeaux I
site ENSCPB
16, avenue Pey-Berland
33607 Pessac

Susan K Tam

Laboratoire d'innovation et d'analyse
de la bioperformance
Institut de génie biomédical
École polytechnique de Montréal
CP 6079 succ. Centre-ville
Montréal (Québec) H3C 3A7, Canada

Michel Terray

Malvern Instruments
parc Club de l'université
30, rue Jean Rostand
91893 Orsay cedex

Gérard Trouvé

Seppic
centre de recherche
127, chemin de la Poudrerie
81100 Castres

Nicolas Tsapis

UMR CNRS 8612
Faculté de pharmacie
Université de Paris-Sud
5, rue Jean-Baptiste Clément
92296 Châtenay-Malabry cedex

Ellen van Kan

Wageningen University & Research
Centre
Agrotechnology & Food Innovations
Wageningen, Pays-Bas

Thierry F Vandamme

Faculté de pharmacie
Université Louis-Pasteur
département de chimie bio-organique
(LC1 UMR 7175)
74, route du Rhin – BP 60024
67401 Illkirch cedex

Arlette Vega-Gonzalez

LIMHP, CNRS UPR1311
Institut Galilée
Université Paris 13
99, avenue Jean-Baptiste Clément
93430 Villetaneuse

L'Hocine Yahia

Laboratoire d'innovation et d'analyse
de la bioperformance
Institut de génie biomédical
École polytechnique de Montréal
CP 6079 succ. Centre-ville
Montréal (Québec) H3C 3A7, Canada

Gülden Yilmaz

Agrotechnology & Food Innovations
Bornsesteeg 59
P.O. Box 17
NL-6700 AA, Wageningen, Pays-Bas

Glossaire

| | |
|--------------------------------------|---|
| Capsule | particule creuse formée d'une enveloppe continue en polymère qui isole la substance encapsulée au cœur de cette entité. |
| Capsule piège | capsule dont le cœur est formé d'un gel sur lequel sont fixées des entités susceptibles de piéger des ions ou des molécules organiques ou inorganiques. |
| Capsule supercritique | capsule obtenue par polycondensation interfaciale pour laquelle le solvant organique classique est remplacé par du CO ₂ liquide ou supercritique. |
| Enzyme | macromolécule de nature protéique, caractérisée par son activité catalytique gouvernant des réactions biochimiques spécifiques au sein de l'organisme. |
| Fibres de fonction | fibres sur lesquelles sont greffées des capsules dont la surface a été modifiée chimiquement pour établir des liaisons covalentes avec le support. La substance encapsulée apporte ainsi des propriétés nouvelles aux fibres. |
| Liposome | vésicule à contenu aqueux délimité par une ou plusieurs membranes formées par une bicouche lipidique. |
| Microencapsulation | ensemble de techniques qui permettent d'obtenir des particules individualisées enfermant un principe actif dont la taille s'échelonne entre 1 et 1 000 μm. |
| Polycondensation interfaciale | procédé de polymérisation permettant la formation d'un polymère à l'interface de deux liquides non miscibles, chacun des liquides contenant un monomère réactif au moins difonctionnel. |

Probiotique

terme désignant les bactéries utiles à l'organisme, par opposition aux antibiotiques.

Sphère

particule en matériau continu dans lequel est dispersée la substance encapsulée.

Table des matières

Première partie

Introduction

Chapitre 1

| | |
|--|---|
| Introduction aux techniques de microencapsulation (<i>Denis Poncelet, Christelle Dreffier, Pascale Subra-Paternault et Thierry F. Vandamme</i>) | 3 |
| Introduction | 3 |
| Quels types de systèmes peut-on encapsuler ? | 4 |
| Quels types de structures les microcapsules peuvent-elles prendre ? | 4 |
| Quels objectifs l'encapsulation poursuit-elle ? | 5 |
| Conclusions | 7 |

Chapitre 2

| | |
|--|----|
| Développements et applications industrielles des microcapsules (<i>Bojana Boh</i>) | 9 |
| 1. Aperçu historique du développement de la microencapsulation | 9 |
| 2. Méthodes de microencapsulation | 10 |
| 3. Fonctions de la microencapsulation | 13 |
| 4. Mécanismes de libération d'une substance encapsulée dans des microcapsules | 14 |
| 5. Panorama du champ d'applications de la microencapsulation | 19 |
| 6. Conclusions | 19 |

Chapitre 3

| | |
|--|----|
| Les méthodes de microencapsulation de A à Z (ou presque) (<i>Denis Poncelet et Christelle Dreffier</i>) | 23 |
| 1. Introduction | 23 |
| 2. Étapes de l'encapsulation | 23 |
| 3. Méthodes de dispersion | 25 |
| 3.1 Prilling | 25 |
| 3.2 Nébulisation ou atomisation | 26 |
| 3.3 Émulsification | 26 |
| 3.4 Microémulsion ou microdispersion | 27 |

| | |
|--|----|
| 4. Méthodes de stabilisation des microcapsules | 27 |
| 4.1. Solidification | 27 |
| 4.2. Évaporation | 28 |
| 4.3. Gélification | 28 |
| 4.4. Polymérisation/réticulation | 29 |
| 4.5. Coacervation | 29 |
| 4.6. Réticulation | 29 |
| 5. Méthodes d'encapsulation par enrobage/agglomération | 30 |
| 6. Microencapsulation et chimie | 32 |
| 7. Conclusions | 33 |

Chapitre 4

| | |
|--|-----------|
| Réglementations des produits chimiques et composés organiques volatils utilisés en microencapsulation (Jean-Yves Pabst) | 35 |
| 1. Réglementations applicables et principales évolutions technico-réglementaires | 35 |
| 1.1. Industrie chimique | 35 |
| 1.2. Industrie pharmaceutique | 38 |
| 2. Prévention du risque chimique sur les lieux de travail | 41 |
| 2.1. Identification des risques | 41 |
| 2.2. Hiérarchisation des risques | 42 |
| 2.3. Maîtrise des risques | 42 |
| 3. Limitation des taux de solvants résiduels dans les principes actifs, les excipients et les médicaments | 43 |
| 3.1. Classification des solvants résiduels en fonction de l'évaluation du risque | 43 |
| 3.2. Limites en solvants résiduels | 44 |
| 3.2.1. Solvants à éviter | 44 |
| 3.2.2. Solvants dont l'utilisation est limitée | 44 |
| 3.2.3. Solvants à faible potentiel toxique | 45 |
| 3.2.4. Solvants pour lesquels les données toxicologiques font défaut | 46 |
| 4. Identification et contrôle des solvants résiduels | 47 |
| 5. Protection des personnels | 48 |
| Remerciements | 49 |

Deuxième partie

Principales technologies

Chapitre 5

| | |
|---|-----------|
| Microencapsulation par polycondensation interfaciale (Yves Frère et Louis Danicher) | 53 |
| 1. Généralités | 53 |
| 2. Synthèse par polycondensation interfaciale en milieu dispersé de capsules contenant un principe actif | 56 |
| 2.1. Première étape de synthèse : dispersion stable | 56 |
| 2.2. Deuxième étape de synthèse : polycondensation interfaciale (cas d'une capsule en polyamide) | 57 |

| | |
|--|----|
| 2.2.1. Neutralisation de l'acide chlorhydrique libéré | 58 |
| 2.2.2. Lieu de réaction | 58 |
| 2.2.3. Vitesse de réaction | 59 |
| 2.2.4. Mécanisme de formation de la membrane | 59 |
| 2.2.5. Formation de la membrane primaire | 60 |
| 2.2.6. Croissance de la membrane | 60 |
| 2.2.7. Influence des paramètres de synthèse | 61 |
| 2.3. Troisième étape de synthèse : récupération et lavages | 62 |
| 3. Exemples de protocoles de synthèse de capsules en système inverse et en système direct | 63 |
| 3.1. Synthèse des minicapsules | 63 |
| 3.1.1. Cas des minicapsules synthétisées en système inverse | 63 |
| 3.1.2. Cas des minicapsules synthétisées en système direct | 64 |
| 3.2. Synthèse de microcapsules | 65 |
| 3.2.1. Cas des microcapsules synthétisées en système inverse | 65 |
| 3.2.2. Cas des microcapsules synthétisées en système direct | 66 |
| 4. Propositions d'applications nouvelles | 66 |
| 4.1. Capsules pièges | 67 |
| 4.2. Capsules fonctionnalisées en surface | 67 |
| 4.3. Capsules synthétisées en milieu CO ₂ liquide ou supercritique | 67 |

Chapitre 6

Microencapsulation par extraction/évaporation de solvants

| | |
|---|----|
| (<i>Florence Siepmann et Juergen Siepmann</i>) | 71 |
| 1. Technologie du procédé | 71 |
| 2. Microparticules utilisées en tant que “ <i>advanced drug delivery systems</i> ” | 74 |
| 3. Mécanismes de libération du principe actif à partir de microparticules biodégradables | 76 |
| 4. Exemples de produits sur le marché | 77 |

Chapitre 7

Encapsulation de principes actifs dans des solutions micellaires et émulsions – Applications pharmaceutiques (*Malgorzata Smola et Thierry F. Vandamme*)

| | |
|---|----|
| | 81 |
| 1. Introduction | 81 |
| 2. Solutions micellaires | 82 |
| 3. Émulsions, émulsions multiples | 84 |
| 3.1. Émulsification : stratégie | 86 |
| 3.2. Procédés d'émulsification | 86 |
| 3.2.1. Préparation | 87 |
| 3.2.2. Dispersion mécanique | 88 |
| 4. Microémulsions | 90 |
| 4.1. Variables de composition et variables de formulation physicochimique | 91 |
| 5. Applications pharmaceutiques | 92 |
| 5.1. Solutions micellaires | 92 |
| 5.2. Émulsions | 96 |

| | |
|--------------------------------|-----|
| 5.3. Émulsions multiples | 98 |
| 5.4. Microémulsions..... | 98 |
| 6. Conclusions..... | 100 |

Chapitre 8

Encapsulation dans des matrices d'amidon par fusion-extrusion

| | |
|--|-----|
| <i>(Gülden Yilmaz)</i> | 103 |
| 1. Introduction..... | 103 |
| 2. Opérations de transformation..... | 104 |
| 3. Propriétés de formulations préparées par extrusion | 105 |
| 3.1. Morphologie | 105 |
| 3.2. Autres propriétés..... | 108 |
| 4. Libération contrôlée des agents encapsulés des formulations préparées par extrusion..... | 109 |
| 5. Applications | 111 |
| 6. Conclusions..... | 113 |

Chapitre 9

Encapsulation assistée par fluides supercritiques *(Pascale Subra-Paternault, Arlette Vega-Gonzalez et Christelle Roy)*

| | |
|--|-----|
| | 117 |
| 1. Introduction..... | 117 |
| 2. Fluides supercritiques..... | 118 |
| 3. Élaboration de microsphères ou microcapsules..... | 120 |
| 3.1. Expansion d'une solution supercritique (RESS) : le vecteur ou les deux constituants sont solubles dans le FSC, la variation de solubilité avec la pression induit l'apparition de la phase solide | 121 |
| 3.2. Imprégnation : le cœur est soluble dans le FSC | 122 |
| 3.3. Procédé antisolvant (SAS, GAS, ASES, SEDS) : ni le vecteur, ni le cœur ne sont solubles dans le FSC, la diminution de solubilité avec la composition du mélange induit la nucléation | 124 |
| 3.4. Atomisation assistée par fluide supercritique (CAN-B, SAA, PGSS, CPF)..... | 127 |
| 4. Conclusions..... | 128 |
| Remerciements | 129 |

Chapitre 10

L'enrobage en lit fluidisé pour la production de microcapsules

| | |
|---|-----|
| <i>(Samira El Mafadi et Denis Poncelet)</i> | 131 |
| 1. Introduction..... | 131 |
| 2. Généralités sur l'enrobage en lit fluidisé | 131 |
| 3. Théorie sur la fluidisation et sur le procédé d'enrobage | 133 |
| 3.1. Fluidisation | 133 |
| 3.1.1. Vitesse minimale de fluidisation | 133 |
| 3.1.2. Vitesse minimale d'entraînement des particules | 134 |
| 3.2. Enrobage en lit fluidisé..... | 134 |
| 4. Différents systèmes d'enrobage en lit fluidisé..... | 137 |

| | |
|--|-----|
| 4.1. Systèmes discontinus | 137 |
| 4.1.1. Équipement avec pulvérisation par le haut « <i>top spray</i> » | 137 |
| 4.1.2. Équipement avec pulvérisation tangentielle « <i>tangential spray</i> » | 138 |
| 4.1.3. Équipement avec pulvérisation par le bas « <i>bottom spray</i> » | 138 |
| 4.2. Systèmes continus | 139 |
| 4.2.1. Lit fluidisé continu monocellulaire | 140 |
| 4.2.2. Lit fluidisé continu horizontal | 140 |
| 4.2.3. Lit fluidisé continu multicellulaire | 140 |
| 5. Optimisation des performances du procédé d'enrobage en lit fluidisé | 142 |
| 5.1. Optimisation du rendement de l'opération | 142 |
| 5.2. Optimisation par amélioration des matériaux d'enrobage (procédé « <i>hot melt</i> » et enrobage à sec) | 143 |
| 5.3. Optimisation par amélioration de la forme et par modélisation | 143 |
| 5.3.1. La taille des gouttelettes d'enrobage | 144 |
| 5.3.2. Le temps d'évaporation | 144 |
| 5.3.3. Le débit massique des particules | 145 |
| 6. Matériaux d'enrobage | 145 |
| 7. Caractérisation des particules enrobées | 146 |
| 8. Conclusion | 147 |

Chapitre II

| | |
|--|-----|
| La microencapsulation pour la thérapie cellulaire (<i>Susan K Tam, Jean-Pierre Hallé et L'Hocine Yahia</i>) | 149 |
| 1. Introduction | 149 |
| 2. La microencapsulation pour l'immunoprotection | 150 |
| 2.1. Concept d'immunoprotection | 150 |
| 2.2. Les avantages et les inconvénients des microcapsules comme dispositifs immunoprotecteurs | 151 |
| 3. Techniques de microencapsulation de cellules | 153 |
| 3.1. Choix des matériaux | 153 |
| 3.1.1. Hydrogels | 153 |
| 3.2. Techniques de production de billes et de microcapsules | 156 |
| 4. Caractéristiques requises pour des microcapsules destinées à une application en thérapie cellulaire | 161 |
| 4.1. Perméabilité sélective | 161 |
| 4.2. Stabilité mécanique et chimique | 162 |
| 4.3. Contrôle de la taille | 163 |
| 4.4. Biocompatibilité avec les cellules encapsulées | 163 |
| 4.5. Biocompatibilité chez l'hôte | 164 |
| 4.5.1. Qualité du biomatériau | 166 |
| 4.5.2. Composition chimique de la surface | 166 |
| 4.5.3. Morphologie/topographie/rugosité de la surface | 166 |
| 4.5.4. Charge de surface | 167 |
| 4.5.5. Hydrophilie de la surface | 167 |
| 4.5.6. Incorporation d'agents anti-inflammatoires | 167 |
| 5. Perspectives | 168 |

Chapitre 12

| | |
|--|-----|
| Polymères d'origine biologique pour la microencapsulation (<i>Denis Renard et Thimma Reddy</i>) | 175 |
| 1. Introduction. | 175 |
| 2. Les biopolymères : des outils aux propriétés spécifiques pour la microencapsulation | 177 |
| 2.1. Hydrophilicité | 178 |
| 2.2. Association biopolymère-biopolymère. | 179 |
| 3. Les méthodes en microencapsulation adaptées pour les biopolymères | 180 |
| 3.1. Procédé mécanique : extrusion, co-extrusion | 180 |
| 3.2. Procédé physicochimique : coacervation simple, complexe | 181 |
| 4. L'incontournable chimie adaptée pour les applications : réticulation et greffage. | 182 |
| 5. L'avenir des biopolymères en microencapsulation | 185 |
| 5.1. Alternatives à la gélatine | 185 |
| 5.2. Les systèmes biomimétiques : curiosités de laboratoire ou réelles stratégies d'avenir | 186 |

Chapitre 13

| | |
|---|-----|
| Microtechnologies pour la libération contrôlée des molécules fragiles (<i>Élias Fattal, Nicolas Tsapis et Amélie Bochot</i>) | 189 |
| 1. Introduction. | 189 |
| 2. Polymères utilisés pour la libération contrôlée de molécules actives | 189 |
| 3. Microparticules à libération prolongée | 191 |
| 4. Microparticules à libération programmée | 193 |
| 5. Conclusion | 194 |

Chapitre 14

| | |
|---|-----|
| Séchage par atomisation des émulsions (<i>Pierre Schuck</i>) | 197 |
| 1. Présentation générale des opérations technologiques | 197 |
| 2. Séchage | 199 |
| 2.1. Séchage sur cylindres chauffants | 200 |
| 2.1.1. Principes | 200 |
| 2.1.2. Matériel | 200 |
| 2.1.3. Énergie | 201 |
| 2.1.4. Qualité des poudres | 201 |
| 2.2. Séchage par pulvérisation. | 202 |
| 2.2.1. Principes | 202 |
| 2.2.2. Matériel | 203 |
| 2.2.3. De l'atomisation « simple effet » à l'atomisation « multiple effet » | 206 |
| 2.2.4. Énergie | 209 |
| 3. Qualité des produits déshydratés | 212 |
| 3.1. Propriétés biochimiques et physicochimiques | 212 |
| 3.1.1. Teneur en eau | 212 |
| 3.1.2. Activité de l'eau (a_w) | 213 |
| 3.2. Propriétés microbiologiques | 215 |

| | |
|---|-----|
| 3.3. Propriétés technologiques | 215 |
| 3.4. Propriétés nutritionnelles | 217 |
| 3.5. Propriétés fonctionnelles | 217 |
| 3.5.1. Taille des particules | 217 |
| 3.5.2. Masse volumique | 217 |
| 3.5.3. Propriétés d'hydratation | 219 |
| 3.5.4. Écoulement-Éboulement | 224 |
| 3.5.5. Exemples | 225 |

Chapitre 15

| | |
|---|------------|
| Caractérisation des nano- et microcapsules (Michel Terray) | 229 |
| 1. Caractérisation des capsules de tailles supérieures à 1 µm par granulométrie à diffraction laser | 229 |
| 1.1. Description de la technique | 229 |
| 1.2. Théorie | 230 |
| 2. Caractérisation des capsules de taille inférieure à 1 µm par diffusion dynamique de la lumière | 231 |
| 2.1. Principe physique de la diffusion dynamique de la lumière | 231 |
| 2.2. Description d'un système de détermination de mesures | 233 |
| 3. Détermination du potentiel ζ | 235 |
| 4. Déterminations de la masse moléculaire et du coefficient de viriel des microcapsules. | 237 |
| 5. Exemples d'applications de la caractérisation dans le domaine de la coacervation complexe. | 238 |

Chapitre 16

| | |
|---|------------|
| Développement de systèmes pharmaceutiques automicroémulsionnants (Nicolas Frisch, Annabel Igonin et Hassan Benameur) | 243 |
| 1. Introduction. | 243 |
| 2. Systèmes pharmaceutiques auto-émulsionnants | 243 |
| 2.1. Formulations « lipidiques » | 245 |
| 2.2. Principes actifs cibles | 247 |
| 2.3. Composition des SEDDS® et des SMEDDS® | 247 |
| 2.3.1. Excipients pharmaceutiques utilisés | 247 |
| 2.3.2. Domaines d'existence des microémulsions | 250 |
| 2.3.3. Solubilisation micellaire du principe actif. | 253 |
| 2.4. Intérêts biopharmaceutiques des SMEDDS® | 255 |
| 2.4.1. Augmentation de la solubilité gastro-intestinale. | 255 |
| 2.4.2. Limitation de l'influence des repas | 255 |
| 2.4.3. Inhibition de l'efflux et du métabolisme intestinal | 256 |
| 2.4.4. Développements récents. | 256 |
| 2.5. Challenges lors du développement des SMEDDS® | 256 |
| 2.5.1. Capacité de solubilisation | 256 |
| 2.5.2. Stabilité et compatibilité | 257 |
| 2.5.3. Lipolyse | 257 |
| 2.5.4. Toxicité | 258 |

| | |
|---|-----|
| 3. La spectroscopie par corrélation de photons dans le développement des SEDDS® et des SMEDDS®..... | 259 |
| 3.1. Mise en œuvre expérimentale..... | 259 |
| 3.2. Intérêt de la spectroscopie par corrélation de photons..... | 259 |
| 3.2.1. Mesure de la dispersion des systèmes submicroniques..... | 259 |
| 3.2.2. Positionnement du principe actif dans le système..... | 262 |
| 3.2.3. Stabilité du système..... | 263 |
| 3.2.4. Limites..... | 263 |
| 4. Conclusion..... | 265 |

Troisième partie

Exemples d'applications

Chapitre 17

| | |
|--|------------|
| Microencapsulation de poudres hygroscopiques par pelliculage en lit fluidisé (Gérard Trouvé)..... | 271 |
| 1. Introduction..... | 271 |
| 2. Objectif de l'étude..... | 271 |
| 3. Matériels et méthodes..... | 271 |
| 4. Résultats de l'encapsulation d'extrait de fumeterre..... | 273 |
| 4.1. Propriétés physiques des poudres..... | 273 |
| 4.2. Protection contre l'humidité..... | 273 |
| 5. Résultats de l'encapsulation de l'acide citrique..... | 274 |
| 5.1. Propriétés physiques des poudres..... | 274 |
| 5.2. Protection contre l'humidité..... | 275 |
| 6. Discussion..... | 276 |

Chapitre 18

| | |
|---|------------|
| Encapsulation d'arômes alimentaires (Muriel Jacquot, Atmane Madène et Stéphane Desobry)..... | 277 |
| Introduction..... | 277 |
| 1. Formulation..... | 278 |
| 1.1. Arômes..... | 278 |
| 1.2. Matériaux d'encapsulation..... | 279 |
| 1.2.1. Polysaccharides..... | 279 |
| 1.2.2. Protéines..... | 281 |
| 2. Techniques d'encapsulation d'arômes..... | 282 |
| 2.1. Coacervation..... | 282 |
| 2.2. Cocrystallisation..... | 282 |
| 2.3. Inclusion moléculaire dans des cyclodextrines..... | 283 |
| 2.4. Atomisation..... | 283 |
| 2.5. Lyophilisation..... | 284 |
| 2.6. Atomisation à froid..... | 285 |
| 2.7. Extrusion..... | 285 |

| | |
|--|-----|
| 3. La libération contrôlée des arômes. | 285 |
| 3.1. Libération des arômes par diffusion. | 287 |
| 3.2. Libération des arômes par dégradation | 288 |
| 3.3. Libération des arômes par gonflement. | 289 |
| 3.4. Libération des arômes par fusion | 289 |
| Conclusion | 289 |

Chapitre 19

Microencapsulation d'hépatocytes pour la suppléance hépatique

| | |
|---|-----|
| (Aude Gautier, Benoît Carpentier et Cécile Legallais). | 295 |
| 1. Introduction. | 295 |
| 2. Fonctions et pathologies du foie | 295 |
| 2.1. Les rôles du foie dans l'organisme | 295 |
| 2.2. Les atteintes hépatiques | 296 |
| 3. Traitements et moyens de suppléance actuels | 296 |
| 4. Les différentes configurations de foies bioartificiels | 298 |
| 4.1. Cahier des charges pour l'immobilisation des hépatocytes | 298 |
| 4.2. Types cellulaires | 298 |
| 4.3. Bioréacteurs | 298 |
| 5. Les foies bioartificiels basés sur la microencapsulation | 302 |
| 5.1. Microencapsulation. | 302 |
| 5.1.1. Cahier des charges de la microencapsulation | 302 |
| 5.2. Types de billes ou de capsules | 303 |
| 5.2.1. Principaux procédés de microencapsulation | 303 |
| 5.3. Bioréacteurs utilisant des microbilles ou microcapsules | 304 |
| 5.3.1. UCLA-BAL (Dixit <i>et al.</i>) | 306 |
| 5.3.2. AHS-BAL. | 306 |
| 5.3.3. Système développé par Shiraha <i>et al.</i> | 307 |
| 5.3.4. FBBAL (Fluidized bed bioartificial liver, Université de Technologie de Compiègne) | 307 |
| 6. Conclusion | 309 |

Chapitre 20

Méthodes d'encapsulation par transacylation : exemples d'applications

| | |
|--|-----|
| (Florence Edwards-Lévy) | 313 |
| 1. Introduction. | 313 |
| 2. Principe de la réaction de transacylation entre esters polysaccharidiques et protéines | 314 |
| 3. Méthodes d'encapsulation en émulsion | 315 |
| 4. Méthode mixte : préparation de microsphères de gel à membrane covalente. | 315 |
| 5. Méthode en milieu strictement aqueux : sphères à membrane stable pour bioencapsulation. | 317 |
| 6. Conclusion | 320 |
| Remerciements | 320 |

Chapitre 21

| | |
|---|-----|
| Les Cylaspère® Rétinol, le succès d'une encapsulation en cosmétologie (<i>Isabelle Bonnet et Éric Perrier</i>) | 323 |
|---|-----|

Chapitre 22

| | |
|---|-----|
| Encapsulation d'ingrédients fonctionnels par CO₂ supercritique (<i>Ellen van Kan, Paulien Harmsen et Mike Litjens</i>). | 325 |
| 1. Introduction. | 325 |
| 2. Illustrations de l'utilisation du dioxyde de carbone supercritique. | 325 |
| 3. Conclusion | 328 |

Chapitre 23

| | |
|--|-----|
| Microencapsulation par des lipides en phase fondue (<i>Jean-Antoine Meiners et Ennio Cantergiani</i>) | 329 |
| 1. Introduction. | 329 |
| 2. Chimie des lipides. | 329 |
| 3. Technologie. | 330 |
| 4. Procédé | 331 |
| 5. Exemples d'applications | 332 |

Chapitre 24

| | |
|---|-----|
| Nanoparticules lipidiques pour la vectorisation des médicaments (<i>Béatrice Heurtault et Thierry F. Vandamme</i>) | 335 |
| 1. Introduction. | 335 |
| 2. Avantages des nanoparticules lipidiques | 336 |
| 3. Procédures de production des nanoparticules lipidiques. | 337 |
| 3.1. Excipients | 337 |
| 3.2. Ultrasonification et fusion-émulsification | 337 |
| 3.3. Homogénéisation à haute pression (HPH, High Pressure Homogenization). | 337 |
| 3.3.1. Homogénéisation chaude | 338 |
| 3.3.2. Homogénéisation froide | 339 |
| 3.4. Refroidissement d'une microémulsion | 339 |
| 3.5. Diffusion d'un solvant dans un système aqueux acide | 339 |
| 3.6. Émulsification suivie d'une inversion de phases | 339 |
| 3.7. Influence de la composition sur la qualité des nanoparticules | 341 |
| 3.7.1. Influence des excipients lipidiques | 341 |
| 3.7.2. Influence de la nature de l'agent l'émulsifiant | 341 |
| 4. Stérilisation et étapes lors de la production | 342 |
| 4.1. Stérilisation | 342 |
| 4.2. Lyophilisation | 342 |
| 4.3. Séchage par atomisation/instantanéisation | 343 |
| 5. Caractérisation et détermination de la structure des nanocapsules lipidiques | 343 |
| 5.1. Taille des particules | 343 |
| 5.2. Modifications lipidiques | 344 |

| | |
|---|-----|
| 6. Problèmes survenant lors de la préparation des nanoparticules lipidiques | 345 |
| 6.1. États possibles des nanoparticules | 345 |
| 6.1.1. Mélanges refroidis | 345 |
| 6.1.2. Cristallisation | 345 |
| 6.1.3. Gélification | 346 |
| 6.2. Coexistences d'espèces colloïdales | 346 |
| 7. Libération du principe actif et inconvénients | 346 |
| 7.1. Libération du principe actif | 346 |
| 7.2. Dégradation de la particule après administration | 347 |
| 7.2.1. Dégradations enzymatiques | 347 |
| 7.2.2. Dégradation par les macrophages | 348 |
| 8. Applications cosmétiques | 348 |
| 9. Développements futurs | 348 |
| 10. Conclusion | 349 |

L'encapsulation est une technologie de pointe pour l'immobilisation, la protection et la libération contrôlées des principes actifs pour des applications diverses allant du traitement médical à l'agriculture durable, de la cosmétique à l'industrie automobile.

L'amélioration des performances, la création de fonctions et propriétés nouvelles, la simplification des procédés qu'autorise la microencapsulation en font une technologie incontournable pour de nombreux développements industriels.

La première partie développe la multiplicité et l'importance des applications de la microencapsulation. La réglementation dans le domaine y est également abordée.

La deuxième partie présente les méthodes d'encapsulation, offrant ainsi un véritable panel d'options pour l'ingénieur et le scientifique (polycondensation, extraction/évaporation, encapsulation de principes actifs, fusion-extrusion, encapsulation assistée par fluides supercritiques, polymères d'origine biologique...).

La dernière partie met l'accent sur des exemples d'applications : microencapsulation de poudres hygroscopiques, encapsulation d'arômes alimentaires, microencapsulation d'hépatocytes pour la suppléance hépatique, applications en cosmétique, systèmes pharmaceutiques automicroémulsionnants...

Couvrant un large éventail de procédés, cet ouvrage a été rédigé par 45 auteurs choisis parmi les meilleurs chercheurs et industriels français et étrangers du domaine.

Microencapsulation a été conçu pour les ingénieurs et techniciens des services de R&D, du génie des procédés et de galénique des industries pharmaceutiques, cosmétiques et agroalimentaires.

Thierry Vandamme est professeur de pharmacie biogalénique à la faculté de pharmacie de l'université Louis Pasteur de Strasbourg.

Denis Poncelet est professeur de génie des procédés à l'Énitia (Nantes).

Pascal Subra-Paternault est directrice de recherche au CNRS et vice-présidente de l'*International Society for Advancement of Supercritical Fluid*.

978-2-7430-0976-2



9 782743 009762