

The cover features a dark blue background with several clusters of translucent, glowing spheres in various colors including light blue, green, purple, and red. The spheres vary in size, with a prominent large light blue sphere in the center-left. The title 'Micro encapsulation' is written in a large, bold, black font, with 'Micro' and 'encapsulation' on separate lines. The subtitle 'Des sciences aux technologies' is in a smaller, white font to the right of 'Micro'.

Micro encapsulation

Des sciences aux technologies

Thierry Vandamme

Denis Poncelet

Pascale Subra-Paternault

coordonnateurs

Editions
TEC
& **DOC**

Lavoisier

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) (*Denis Poncelet et Christelle Dreffier*)

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 "advanced drug delivery systems"	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 Cylasphère® 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