

BIO-ENCAPSULATION, LES TECHNOLOGIES

Marie-Christine LÉVY * et Denis PONCELET **

La micro-encapsulation protège les systèmes biologiques. Elle offre de nombreux avantages pour la conduite de bioréacteurs ou en thérapie. Diverses techniques sont étudiées, souvent simples, parfois plus délicates à maîtriser : extrusion, polymérisation, pelliculage... Ainsi des billes de gel ou des capsules à cœur liquide, sont prêtes à sortir des laboratoires pour intégrer les procédés industriels.

En simplifiant à l'extrême, la cellule peut être représentée comme un sac emprisonnant des systèmes biologiques. Cette définition, applicable aux (bio)microcapsules, est à la base du concept de cellule artificielle proposé par le Pr Chang à l'université McGill (Montréal, Canada), pionnier de la bio-encapsulation (1). Les composés biologiques, allant de simples peptides à la cellule vivante, sont piégés dans des particules sphériques. Ces particules peuvent être des billes pleines (généralement de l'hydrogel) ou des « membranes » isolant une phase interne liquide ou solide.

Les cellules sont rarement libres et indépendantes. Libres, elles seraient rapidement entraînées par l'eau, leur milieu naturel. Isolées, elles subissent directement les variations de l'environnement, les tensions dues au cisaillement, les modifications de pression, etc.

Agrégées, elles forment un biofilm qui protège les cellules internes, et cette organisation permet l'association entre cellules différentes avec l'apparition de nouvelles fonctions biologiques, et une meilleure efficacité dans l'utilisation des substrats. Les êtres vivants, dont l'homme, sont le résultat de cette tendance à l'association des cellules.

Les biotechnologues ont vite perçu l'intérêt de l'immobilisation cellulaire pour la conduite de réacteurs. Les techniques d'immobilisation sont nombreuses et présentent chacune leurs avantages. La micro-encapsulation permet, quant à elle, de limiter fortement le volume mort du support et d'éviter les problèmes de transfert de masse et d'hétérogénéité, caractéristiques des systèmes d'immobilisation sur macrosupport.

Un rôle protecteur

La protection des systèmes biologiques vis-à-vis de leur environnement est très souvent indispensable pour leur mise en application. On citera, par exemple, la protection des cellules implantées vis-à-vis du rejet par le système immunitaire ou la micro-encapsulation de cellules pancréatiques, préalablement à leur implantation, qui constitue une avancée médicale fondamentale dans le traitement du diabète. Autre exemple, le Dr O'Neill du Centre international de recherche sur le cancer (CIRC, Lyon) encapsule l'ADN pour assurer sa protection durant le passage dans le tractus gastro-intestinal ; les microcapsules ainsi chargées en ADN forment une sonde non intrusive pour y détecter les agents cancérogènes présents. Enfin, la pro-

duction de graines artificielles passe inévitablement par l'encapsulation (2).

C'est à partir de ces constats que s'est développé le concept de bio-encapsulation.

Les techniques d'encapsulation

La micro-encapsulation ne s'arrête pas au domaine de la biotechnologie. Les premières applications relevaient d'ailleurs du domaine de la chimie (papier sans carbone, film photographique...). Elles se sont étendues à la pharmacie (relargage de médicaments, vaccins...), à l'agriculture (pesticides, fertilisants) et à bien d'autres secteurs de la vie courante. Les techniques d'encapsulation sont le reflet de cette diversité. La fragilité des composés biologiques a toutefois fortement restreint les techniques d'encapsulation utilisables.

Pour comprendre facilement ces techniques, il est intéressant de diviser la fabrication des capsules en deux étapes. La première consiste à disperser en fines gouttelettes la préparation à encapsuler. Dans une deuxième étape, on réalisera l'encapsulation proprement dite, c'est-à-dire que les gouttes seront enfermées dans une membrane ou solidifiées par gélification.

Les techniques de dispersion

L'étape de dispersion, bien que peu étudiée, est une composante essentielle d'une bonne encapsulation (3). Elle détermine la taille de ces microcapsules, mais aussi la distribution des tailles et la forme des microcapsules. Elle est aussi souvent l'obstacle principal à leur production industrielle.

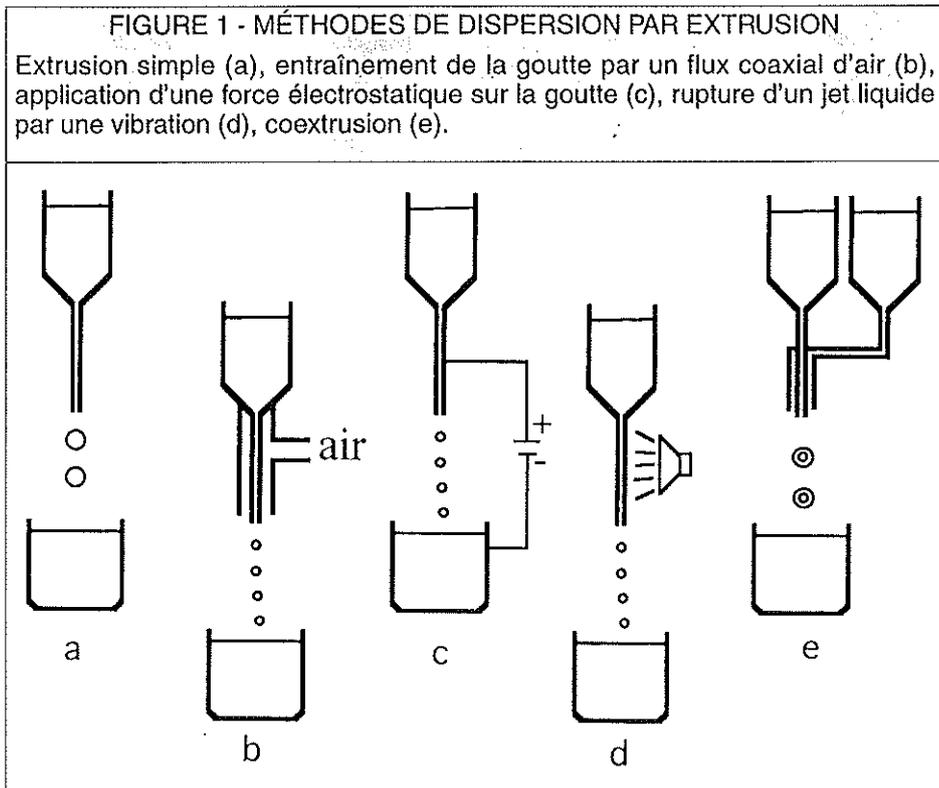
* Faculté de pharmacie, Laboratoire de pharmacotechnie, URA-CNRS 492, 51, rue Cognacq-Jay, 51096 Reims Cedex.

** Ensaia-INPL, 2, avenue de la Forêt-de-Haye, BP 172, 54505 Vandœuvre-lès-Nancy Cedex.

(1) TMS Chang (1967) Microcapsules as artificial cells. *Sci J* 3, 62-67.

(2) I O'Neill *et al* (1993) Magnetic microcapsule exploration in the gastrointestinal cavity of organs of colorectal cancer-associated DNA-damaging agents in the human diet. *Environ Health Perspect* 99, 161-167.

(3) D Poncelet, B Poncelet De Smet, C Beaulieu & RJ Neufeld (1993) Scale-up of gel bead and microcapsule production in cell immobilization. *Fundamentals of animal cell encapsulation and immobilization*. MFA Goosen (ed), CRC Press, Boca Raton, pp 113-142.



Il existe deux voies principales de dispersion – l'extrusion et l'émulsification – pour l'encapsulation de composés biologiques. L'extrusion consiste à faire tomber goutte à goutte la solution (ou la suspension) à encapsuler dans un bain où est réalisée la gélification des gouttes ou la formation d'une membrane autour de ces gouttes (voir figure 1). Les microcapsules formées par simple extrusion sont sphériques et de taille homogène de l'ordre de 2 à 3 mm. Par application d'une force additionnelle à la gravité, il est possible de réduire la taille des gouttes jusqu'à quelques micromètres. Les trois méthodes les plus courantes sont l'entraînement de la goutte par un flux coaxial d'air, l'application d'une force électrostatique sur la goutte et la rupture d'un jet liquide par une vibration. La méthode du goutte à goutte a aussi été modifiée pour permettre une coextrusion de la solution à encapsuler et d'une solution polymère devant former la membrane de la microcapsule.

Extrusion ou émulsification

Dans l'extrusion, on observe une augmentation rapide de la distribution des tailles quand la taille des gouttes diminue. Cette technique est simple à mettre en œuvre mais l'addition d'un système de réduction de la taille des gouttes peut se révéler délicate. Le débit volumique est proportionnel au volume des particules. La production chute à quelques millilitres par heure, voire moins, pour des tailles de gouttes inférieures à 500 μm . Il n'est dès lors pas possible d'envisager une production industrielle.

L'émulsification s'impose souvent comme solution à ce problème. La dispersion d'une phase aqueuse dans une huile, par exemple, est une technique simple, industrialisable à très grande échelle. La taille des gouttes obtenues par émulsification n'est pas aussi homogène que

dans le cas de l'extrusion. Cependant, dès que l'on forme des gouttes de taille inférieure à 500 μm la distribution des tailles obtenue par les deux méthodes devient comparable, voire plus faible par la technique d'émulsification.

Au niveau du laboratoire, on privilégiera l'homogénéité de taille, une échelle de production réduite et la simplicité. L'extrusion est donc souvent la technique de choix. Au niveau industriel, pour de grandes tailles de billes (de diamètre supérieur à 1 mm), la méthode d'extrusion en régime vibratoire sera préférée (la productivité peut atteindre 24 l/h et par aiguille). Dans l'intervalle, entre 500 et 1000 μm , on favorisera l'extrusion pour des productions réduites (jusqu'à quelques dizaines de litres par heure) et l'émulsification pour des volumes plus importants. Cette dernière méthode semble incontournable pour des productions industrielles de microcapsules de taille inférieure à 500 μm .

La polymérisation interfaciale

Historiquement, la polymérisation interfaciale fut la première méthode proposée pour l'encapsulation de composés biologiques (4). Une solution de diamine, contenant le matériel à encapsuler, est dispersée dans une phase organique, à laquelle on ajoute un dichlorure d'acide, liposoluble. Ces deux composés réagissent à l'interface des gouttes pour former une membrane de type nylon autour de chacune des gouttes de phase aqueuse. Après filtration et lavage, on récolte des microcapsules sphériques à mem-

brane semi-perméable, résistante et très fine (200 nm).

Dès 1968, le Dr Kondo de l'université de Tokyo envisageait la mise au point de sang artificiel à l'aide de microcapsules de polyamides (5). Le groupe du Pr Chang (université McGill, Montréal) a appliqué cette méthode à l'encapsulation d'hémoglobine et d'enzymes, avec un maintien de l'intégrité fonctionnelle pouvant atteindre 95%. L'une de ses plus belles réalisations est un système enzymatique convertissant l'urée (et l' α -céto-glutarate) en glutamate (voir figure 2). Deux enzymes contribuent directement à cette transformation en oxydant un NADH. Une troisième enzyme réalise la réduction du coenzyme par oxydation d'un groupe alcool d'un acétaldéhyde (6). Cette équipe a montré qu'il est possible d'utiliser cette technique dans différentes applications médicales : conversion d'urée en acides aminés, réduction du taux sanguin de bilirubine, ou encore traitement de troubles métaboliques par la conversion d'acides aminés dans l'intestin, à l'aide d'enzymes protégés des sucs gastriques par une membrane de polyamide.

À l'origine, la formation de ce type de membrane se réalisait à pH très basique (supérieur à 10) en présence de solvants polaires tels que le chloroforme. L'adaptation à des applications biotechnologiques a donc nécessité une bonne compréhension des mécanismes de formation de la membrane. Ainsi, le Dr Kondo a proposé l'utilisation de lysine comme diamine afin de permettre de travailler à des valeurs plus faibles

(4) TMS Chang (1964) Semipermeable microcapsules. *Science* 146, 524-525.

(5) S Suzuki *et al* (1968) Studies on microcapsules. *Chem Pharm Bull* 16, 1629-1631

(6) KF Gu & TMS Chang (1988) Conversion of α -keto-glutarate into L-glutamic acid with urea as ammonium source using multienzyme systems and dextran-NAD⁺ immobilized by microencapsulation with artificial cells in a bioreactor. *Biotechnol Bioeng* 32, 363-368.

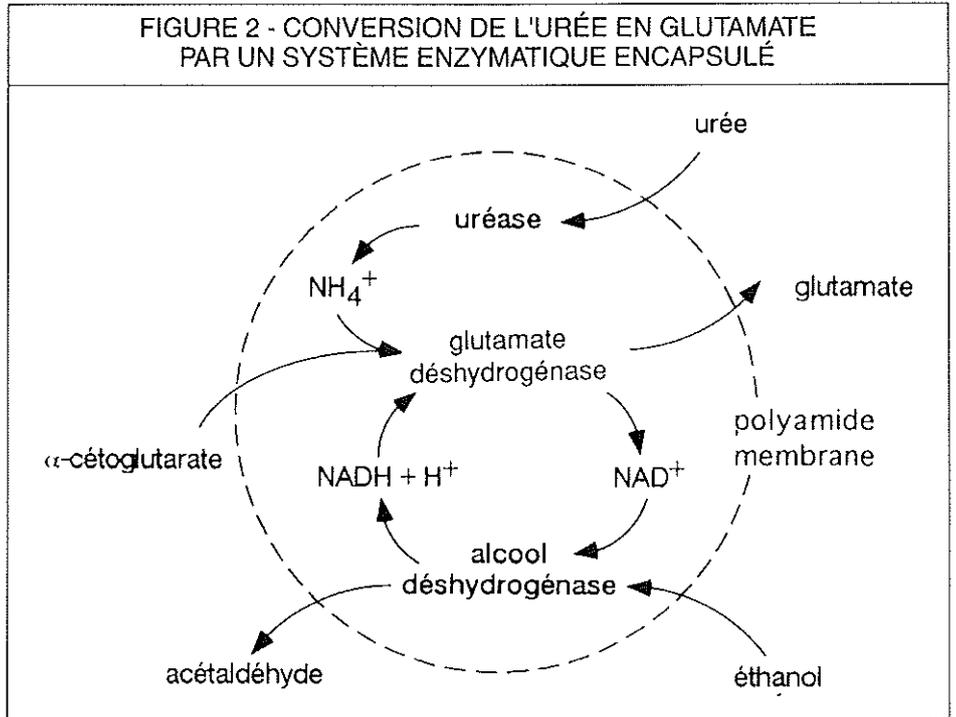
de pH égales à 8 (7). Dans une variante, développée à Reims par le groupe du Pr MC Lévy, la diamine est remplacée par une protéine hydrosoluble ou un polysaccharide (8). La réticulation interfaciale de ces polymères par un dichlorure d'acide donne des microcapsules particulièrement intéressantes, puisque leur biodégradabilité peut être modulée pour libérer leur matériel à différents niveaux du tube digestif. Les conditions de fabrication sont aussi adaptables ce qui permet, par exemple, une production à pH proche de la neutralité. Ce procédé est exploité avec succès en cosmétologie (Collasphères®) (9).

(7) M Arakawa & T Kondo (1977) Some biophysical and biochemical properties of poly(phthaloyl L-Lysine) microcapsules containing hemolysate. *Can J Physiol Pharmacol* 55, 1378-1382.

(8) MC Lévy *et al* (1982) Microencapsulation IV: cross-linked hemoglobin microcapsules. *J Pharm Sci* 71, 759-762.

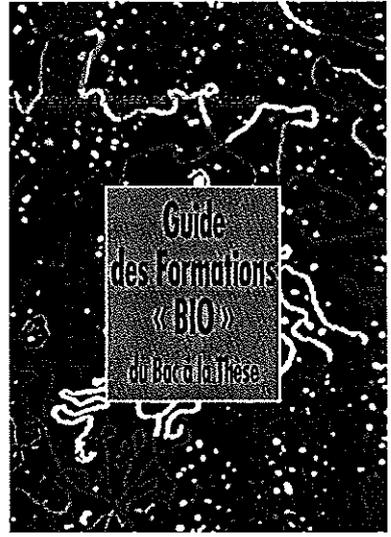
(9) MC Lévy, MC Andry, A Huc & C Buffevant (1989) Brevet Coletica SA, n°89.011221.

FIGURE 2 - CONVERSION DE L'URÉE EN GLUTAMATE PAR UN SYSTÈME ENZYMATIQUE ENCAPSULÉ



ÉDITION 1994
Entièrement remise à jour

- Quelle orientation choisir après le bac ?
- Les formations complémentaires
- Que faire après une thèse ?
- Comment étudier à l'étranger ?
- Le marché de l'emploi en Europe



LES FORMATIONS EN BIOLOGIE

Biofutur publie un supplément spécial qui recense l'ensemble des formations supérieures spécialisées dans le domaine de la biologie :

- les nouveaux bacs ;
- les formations de techniciens supérieurs : DUT, BTS, BTSA, DEUST... ;
- les MST, magistères, diplômes d'ingénieurs... ;
- la formation par la recherche : les DEA ;
- les formations complémentaires de type gestion/management ;
- des articles d'analyse et de synthèse...

... et plus de 300 centres de formations répertoriés : lycées, universités, écoles d'ingénieurs...

Bon de commande à retourner à :

EDITIONS SCIENTIFIQUES ELSEVIER
Membre du groupe Reed Elsevier
29, rue Buffon, 75005 Paris
Tél : 47 07 11 22

OUI, je souhaite recevoir _____ exemplaire(s) du numéro hors-série FORMATIONS au prix de 80 FF l'unité (prix spécial abonnés à Biofutur : 60 FF l'unité)

Veuillez trouver ci-joint mon chèque à l'ordre de Elsevier
 Veuillez m'adresser une facture

Nom _____ Prénom _____
Adresse _____
Code postal _____ Ville _____ Pays _____

Suivant une voie similaire, le groupe des Pr Neufeld et Poncelet à l'université McGill a tenté d'appliquer cette méthode à l'encapsulation de cellules vivantes. Par l'utilisation de polyamine (chitosane ou gélatine), d'huiles végétales et d'agents de réticulation plus doux, et en travaillant à une valeur de pH proche de la neutralité, ils ont obtenu une viabilité intéressante lors de l'encapsulation de bactéries lactiques (10).

La gélification

La technique de polymérisation interfaciale est, malgré tout, largement limitée à l'encapsulation d'enzymes et d'autres molécules biologiques, telles que l'ADN ou l'hémoglobine. Dans le cas des cellules vivantes, l'inclusion dans des billes de gel reste la solution la plus souvent retenue. La première tentative en ce sens fut réalisée par un groupe suédois en 1966 (11). La technique consistait en une réticulation *in situ* d'un gel de polyacrylamide. Mais la présence de monomères résiduels conduisait à une toxicité non négligeable. Ce fut donc en 1977, avec la découverte par Kierstan et Bucke d'une technique de formation de billes d'alginate, que débuta réellement l'encapsulation de cellules vivantes (12).

Les vertus de l'alginate et du carraghénane

L'alginate est un polysaccharide chargé négativement qui gélifie en présence d'ions divalents. Les billes sont produites simplement en laissant tomber goutte à goutte une solution d'alginate dans une solution de chlorure de cal-

cium. Très aisée, la technique se réalise à température ambiante, à pH et osmolarité physiologiques. Il n'est donc pas étonnant que plus de 90% des études sur l'immobilisation de cellules aient recours à l'alginate.

Les billes d'alginate ainsi préparées ont toutefois deux inconvénients. La méthode de dispersion par extrusion présente des limites : faible productivité, contrôle complexe pour les petites tailles de billes. De plus, en présence d'ions complexant le calcium, tels que les phosphates présents dans beaucoup de milieux de culture, on observe une reliquification des billes. Ce dernier défaut peut être contourné par un pelliculage ultérieur des billes. La reliquification de la bille ne libérera donc pas le matériel encapsulé.

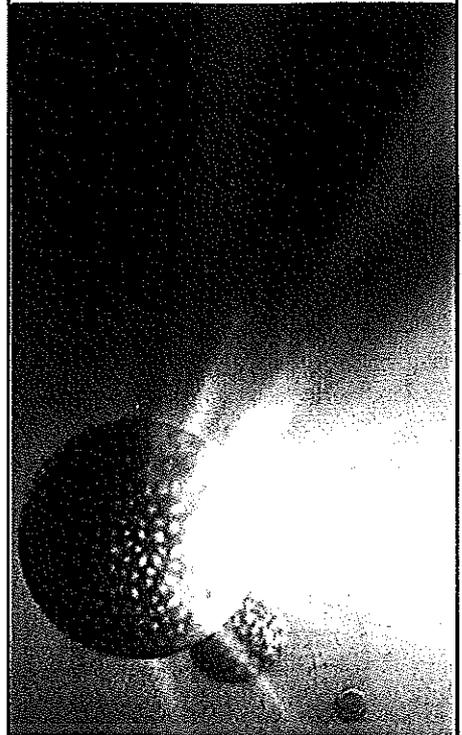
En réponse à cette dernière limite, de nombreux autres types de gels ont été proposés : agar, gélatine, gomme de gellan... (13). Actuellement, l'un des plus importants concurrents de l'alginate est le κ -carraghénane, un polysulfosaccharide qui se gélifie en phase aqueuse, en dessous de 45°C. La préparation de billes de carraghénane est habituellement réalisée par émulsification d'une solution de carraghénane dans de l'huile végétale à 45°C, suivie d'une baisse de température. Cette technique est applicable à grande échelle et ne présente pas les problèmes de stabilité attribués à l'alginate. Mais tous les matériaux à encapsuler ne peuvent pas supporter une température de 45°C. C'est le cas de nombreuses cellules animales.

La production industrielle de billes

L'équipe de Neufeld et Poncelet s'est penchée sur le problème de la production industrielle des billes d'alginate (14). Ils ont proposé une méthode basée sur la dispersion d'une solution d'alginate contenant un composé insoluble de carbonate de calcium dans une huile végétale. La gélification est provoquée par addition d'acide acétique à l'émulsion. La technique est facilement extrapolable à l'échelle industrielle, même pour des billes de petite taille. La chute de pH associée au procédé (limitée dans les conditions optimales de 8 à 6,5) peut néanmoins constituer une limite pour certains types de cellules.

La majorité des hydrogels est d'origine naturelle. Ils posent des problèmes de reproductibilité des lots et de la présence de composants mineurs pouvant avoir des effets négatifs, surtout pour les applications médicales. Le succès

HAUT EN COULEURS



Excitation à 488 nm/Emission à 670 nm

QUANTUM RED™

Pour vos marquages multiples en Cytofluorométrie : la combinaison optimale avec nos conjugués Fluorescéine et Phycoérythrine.

CONJUGUES DISPONIBLES

- Anti-CD Humains
- Anti-CD Murins
- Streptavidin Quantum Red
- Contrôles isotopes de souris

N° Vert 05 21 14 08
APPEL GRATUIT

Sigma
Immuno
Chemicals

L'Isle d'Abeau Chesnes
B.P. 701 - 38297 St-Quentin-Fallavier
Tél. 74 82 28 00 - Fax 74 95 68 08

TRIDON ASS.

(10) CL Hyndman *et al* (1993) Microencapsulation of *Lactococcus lactis* within cross-linked gelatin membrane. *J Chem Technol Biotechnol* 56, 259-263.

(11) K Mosbach & R Mosbach (1966) Entrapment of enzymes and microorganisms in synthetic cross-linked polymers and their application in column techniques. *Acta Chem Scand* 20, 2807

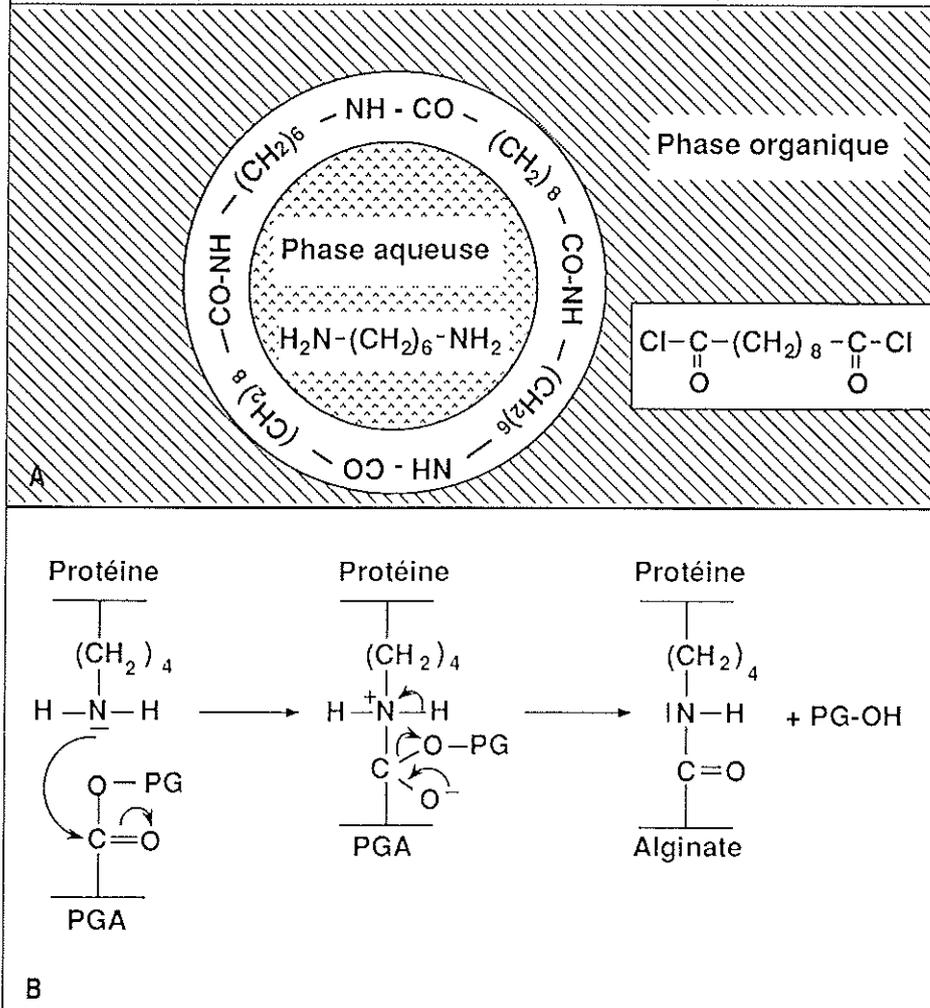
(12) M Kierstan & C Bucke (1977) The immobilization of microbial cells, subcellular organelles and enzymes in calcium alginate gels. *Biotechnol Bioeng* 19, 387.

(13) B Poncelet De Smet, D Poncelet & RJ Neufeld (1993) Scale-up of gel bead and microcapsule production in cell immobilization. *Fundamentals of animal cell encapsulation and immobilization*. MFA Goosen (ed). CRC Press, Boca Raton, pp 297-314.

(14) D Poncelet *et al* (1992) Production of alginate beads by emulsification-internal gelation: I methodology. *Appl Microbiol Biotechnol* 38, 39-45.

FIGURE 3 - MICROCAPSULES D'ALGINATE

A. Préparation de microcapsules de polyamide par polycondensation interfaciale. B. Réaction de transacylation entre l'alginate de propylèneglycol (PGA) et une protéine.



de nombreuses applications des microcapsules dépend donc du bon contrôle des propriétés et de la pureté du matériel de base. Le Pr Langer du MIT (Massachusetts Institute of Technology) a proposé l'utilisation d'hydrogels synthétiques, tels que les polyanhydrides, pour pallier ce problème (15).

Le pelliculage des billes

Si les billes de gel semblent assez rigides, elles ne contiennent que 2 à 4% de gel. Au niveau moléculaire, elles sont donc de véritables éponges, incapables de retenir de grosses molécules même celles de plusieurs millions de daltons. Le gel ne constitue pas non plus une protection vis-à-vis du milieu extérieur, par exemple contre les agents immunologiques lors d'une implantation.

Pelliculage par liaison ionique

L'inclusion dans des billes est donc souvent suivie de la formation d'une pellicule autour de la bille qui pourra ultérieurement être ou non reliquifiée. En 1980, l'équipe de Lim et Sun aux États-Unis proposait le pelliculage des billes

d'alginate par un polymère de charge opposée à l'alginate, la polylysine (16). Les billes sont suspendues dans une solution de polylysine qui se dépose sur l'alginate. Simple et biocompatible, la technique a connu, et connaît toujours, un grand succès. Le choix des conditions (poids moléculaire et concentration de la solution de polylysine) permet de contrôler la perméabilité de la membrane. D'abord développées par Damon Biotech à Boston, pour l'encapsulation d'îlots de Langerhans (producteurs d'insuline), les billes d'alginate-polylysine sont aujourd'hui mises en œuvre pour la production industrielle d'anticorps monoclonaux à partir d'hybridomes.

Pelliculage covalent

La création d'une membrane à caractère covalent est une alternative au pelliculage par liaison ionique. Ainsi, un procédé de polymérisation *in situ* a été décrit par le groupe de Dupuy à l'Inserm de Bordeaux (17). Des billes d'agarose, formées par extrusion dans un flux de paraffine, sont mises en contact avec un mélange polymérisable d'acrylamide et de bis-acrylamide. La polymérisation est provoquée par un processus photochimique. Cette équipe a

obtenu des résultats intéressants pour l'encapsulation d'îlots de Langerhans. Un autre procédé, basé sur la photopolymérisation, a été décrit par l'équipe du Dr Soon Shiong (Islet Transplant Centre, Los Angeles). Un polyéthylèneglycol activé est ajouté à une solution d'alginate. Après formation des billes, on induit la polymérisation par exposition à une lumière laser en présence de photo-initiateurs. Les billes ainsi traitées ne sont plus instables en présence des complexants du calcium, et elles assurent l'immunoprotection d'îlots de Langerhans encapsulés.

La réaction entre un polysaccharide porteur de groupements esters (alginate de propylène glycol ou PGA) et une protéine en milieu alcalin est la base d'une autre méthode de pelliculage, mise au point dans le laboratoire du Pr MC Lévy, à Reims (18). Les deux ingrédients (PGA et protéines) sont incorporés dans des billes d'alginate durant leur fabrication. Les billes sont alors mises en contact avec une solution alcaline afin de provoquer la formation d'une membrane par transacylation (voir figure 3), étape suivie par une neutralisation. Bien conduite, cette technique est l'une des rares méthodes permettant la formation d'une membrane covalente sans effet toxique notable. Les bactéries, les organismes microscopiques et les graines ainsi encapsulés ont un très haut niveau de viabilité.

La précipitation interfaciale ou coacervation

Les billes d'alginate pelliculées sont souvent reliquifiées par trempage dans une solution de citrate complexant le calcium. Les capsules qui en résultent contiennent donc un cœur liquide. Le groupe du Dr Sefton à Toronto travaille sur une méthode de coextrusion d'une suspension de cellules et d'une solution de polyacrylamide

(15) MC Bano *et al* (1991) A novel synthetic method for hybridoma cell encapsulation. *BioTechnology* 9, 468-471.

(16) F Lim & AM Sun (1980) Microencapsulated islets as bioartificial endocrine pancreas. *Science* 210, 908. (17) B Dupuy *et al* (1988) *In situ* polymerization of a microencapsulating medium round living cells. *J Biomed Mater Res* 22, 1061-1070.

(18) MC Lévy, F Edward-Lévy & I Orly (1993), demande de brevet n° 9304332

dans un bain provoquant la gélification du polymère. Cette méthode permet d'éviter les étapes de formation des billes et leur reliquéfaction (19).

La technique dite de coacervation consiste à réaliser la précipitation d'un polymère liposoluble, dérivé de cellulose, à l'interface d'une dispersion aqueuse. Mais cette méthode est

toxique, à cause de l'emploi de solvants polaires, et requière donc une étude précise des conditions de travail (20).

Une autre méthode, développée en Allemagne par le Dr Dautzenberg, consiste à laisser tomber goutte à goutte une solution de sulfate de cellulose (polyanion) dans une solution de polyamine quaternaire (polycation). À l'interface des gouttes se forme une membrane par interaction ionique entre les deux polymères. Cette technique, appelée coacervation complexe, est extrêmement douce et permet l'encapsulation de cellules particulièrement fragiles (21). Ces différentes techniques ont un potentiel énorme. Cependant, elles sont délicates à maîtriser et n'ont pas reçu à l'heure actuelle l'intérêt qu'elles mériteraient.

Les techniques de bio-encapsulation sont souvent très simples à mettre en œuvre tant, au

laboratoire (où une simple aiguille, un becher et un agitateur suffisent) qu'au niveau industriel (cuve agitée). Basées souvent sur des principes simples – gélification, pelliculage ionique – elles sont étudiées dans de nombreux laboratoires pour des applications très diverses.

L'optimisation de ces procédés et le recours à des techniques un peu plus sophistiquées – polymérisation *in situ*, coacervation – demandent toutefois un peu plus de doigté, et seul un petit nombre d'équipes s'est réellement attelé à cette tâche. Encore plus limité est le nombre de groupes s'attaquant à la transposition à l'échelle industrielle de ces procédés pour des applications biotechnologiques. Cette situation est d'autant plus regrettable que de nombreuses études en cours sont très proches de leur mise en application industrielle. □

(19) WTK Stevenson *et al* (1988) Microencapsulation of mammalian cells in a hydroxyethyl methacrylate-methyl methacrylate copolymer: preliminary development. *Biomater Artif Cells Artif Organs* 16 (4), 747-769.

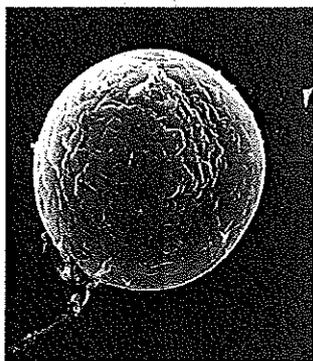
(20) AV Rao *et al* (1989) Survival of microencapsulated *Bifidobacterium pseudolongum* in simulated gastric and intestinal juices. *Can Inst Food Sci Technol J* 22, 345-349.

(21) H Dautzenberg *et al* (1985) Preparation and performance of symplex capsules. *Makromol Chem Suppl* 9, 203-210.

Biodisponibilité accrue ...

Vectorisation ...

Protection ...



... sont des objectifs que vous pouvez atteindre de façon naturelle, grâce aux technologies d'encapsulation COLETICA.



COLETICA

COLETICA

32, rue St Jean de Dieu
69007 - LYON

Personne à contacter :

Mr Huc,

directeur scientifique

72 73 00 66

Que vos produits actifs soient liposolubles, hydrosolubles ou insolubles, COLETICA peut vous proposer des solutions adaptées grâce à des capsules dont les diamètres sont compris entre 0,5 et 1000 μm et dont les membranes sont constituées de macromolécules biocompatibles et biodégradables.