The cover features a dark blue background with a cluster of translucent, glowing spheres in various sizes and colors (light blue, green, purple, red) scattered across the surface. The title 'Micro encapsulation' is prominently displayed in a white, cloud-like shape at the top left. The subtitle 'Des sciences aux technologies' is positioned to the right of the word 'Micro'. The authors' names are listed in yellow text in the center-right area, with 'coordonnateurs' in smaller white text below them. The publisher's logo is in the bottom left, and the name 'Lavoisier' is in the bottom right.

Micro encapsulation

Des sciences aux technologies

Thierry Vandamme

Denis Poncelet

Pascale Subra-Paternault

coordonnateurs

Editions
TEC
& **DOC**

Lavoisier

3

Les méthodes de microencapsulation de A à Z (ou presque)

Denis Poncelet et Christelle Dreffier

1. Introduction

L'encapsulation peut répondre à de nombreux objectifs dans des domaines très variés. On ne s'étonnera donc pas qu'il existe également une très grande variété de technologies d'encapsulation. Les classifications de ces technologies varient beaucoup d'un auteur à l'autre en fonction de leur origine scientifique et de leur domaine d'application. Il existe ainsi une grande confusion dans les termes. Une même technologie peut porter des noms variables en fonction du domaine et parfois un même terme est utilisé pour des technologies différentes.

Pour éviter cette confusion, nous vous proposons une classification simple des méthodes d'encapsulation intégrant les principales méthodes dans un schéma unique (figure 1). Une fois, cette classification assimilée, vous pourrez aborder les chapitres suivants et replacer les différentes techniques dans ce schéma général. La construction de ce chapitre est largement basée sur la figure 1. Afin de faciliter la lecture, les codes de couleurs seront repris pour les descriptions des différentes parties ci-dessous : les étapes de l'encapsulation, les méthodes de dispersion et de stabilisation.

2. Étapes de l'encapsulation

L'encapsulation se réalise généralement en trois étapes :

1. La première étape consiste en l'incorporation du principe actif dans la matrice ou le cœur de la capsule :

- dans le cas où le cœur est liquide, l'incorporation consistera en une dissolution ou dispersion du principe actif dans la matrice ;

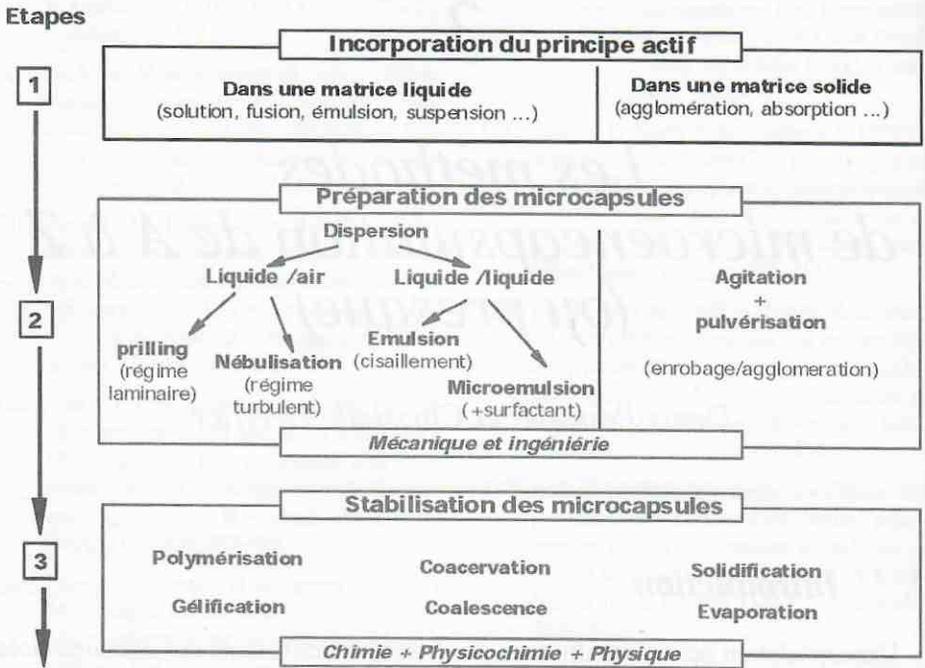


Figure 1 ■ Schéma général des étapes menant à la production de microcapsules.

– si la matrice est solide (poudre), l'incorporation du principe actif peut être réalisée par absorption sur la poudre ou agglomération avec la poudre. Un principe actif solide (pur ou formulé) peut aussi constituer lui-même le cœur des microcapsules.

2. La deuxième étape est une **opération mécanique** consistant :

- soit à réaliser une dispersion liquide/air ou liquide/liquide (dans le cas d'une matrice liquide) ;
- soit à pulvériser une solution sur les particules solides sous agitation (dans le cas d'une matrice déjà organisée en particules).

3. La dernière étape consiste en une **stabilisation** par un processus chimique (polymérisation) physicochimique (gélification, coacervation) ou physique (évaporation, solidification, coalescence)

Ces trois étapes peuvent être répétées pour obtenir la structure finale désirée. Par exemple, des microsphères obtenues par nébulisation/séchage d'une solution polymère/principe actif, pourront être enrobées par pulvérisation d'une solution fondue. La première « encapsulation » peut être vue comme l'étape d'incorporation du principe actif dans une matrice solide vis-à-vis de la deuxième étape d'encapsulation.

Dans ce chapitre, nous ne développerons pas l'étape d'incorporation (mélange d'un principe actif au sein de la matrice servant de cœur à la microcapsule). Cela relève de technologies diverses mais courantes, telles que la mise en solution, la fusion et l'émulsion, la suspension.

3. Méthodes de dispersion

Dans le cas d'incorporation du principe actif dans une matrice liquide, l'étape de dispersion fait appel à des méthodes mécaniques qui peuvent être divisées en quatre grandes classes.

3.1 Prilling

Le principe du « prilling » consiste simplement en la production de gouttelettes à partir d'une aiguille ou d'un injecteur. L'intérêt principal de cette méthode est de former de petites gouttes avec une distribution de taille étroite (avec un écart type inférieur à 10 % de la taille moyenne). Pour atteindre des petites tailles et de bons débits, il existe plusieurs méthodes :

- application d'un potentiel électrostatique sur la gouttelette en formation (figure 2a) qui réduit la tension superficielle de la goutte. Avec l'augmentation du potentiel, la taille diminue (variant de 50 à 800 μm), mais le débit reste faible (quelques mL/h) ;
- formation d'un jet et application d'une vibration à une fréquence précise (technique de résonance du jet, figure 2b) qui convient bien à des débits plus élevés (quelques L/h) et de faibles viscosités (inférieures à 200 mPa/s) ;
- formation d'un jet rompu par le passage rapide d'un fil fixé sur une « mini-roue de vélo » tournant à grande vitesse (technique de la rupture de jet : figure 2c), méthode adéquate pour de forts débits (quelques L/h) et forte viscosité (supérieures à 200 mPa/s) ;
- différents systèmes rotatifs (disques ou cylindres perforés) permettent de former des gouttelettes à des débits supérieurs (L/h) (figure 2d).

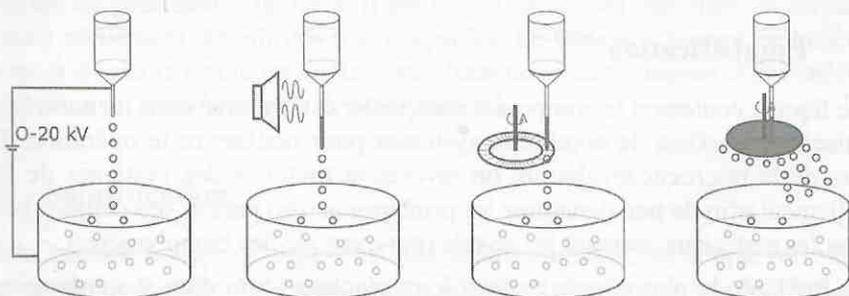


Figure 2 ■ Schéma des différentes méthodes de prilling.

De gauche à droite : générateur électrostatique ; méthode par résonance ; rupture de jet ; disque tournant.

3.2. Nébulisation ou atomisation

Soit par passage dans une buse air/liquide, soit par écoulement sur un disque tournant à très grande vitesse (figure 3), on peut provoquer l'« éclatement » ou l'« explosion » d'un liquide en fines gouttelettes. Si la productivité est largement supérieure à celle du prilling, la distribution de taille est souvent très importante (l'écart-type est souvent de l'ordre de 30 à 50 % de la taille moyenne variant entre quelques micromètres et quelques dizaines de micromètres).

Ce qui différencie le prilling de la nébulisation est le régime d'écoulement. Dans le cas du prilling, l'écoulement est principalement de type laminaire (en simplifiant, le liquide est simplement coupé en gouttelettes). Dans le cas de la nébulisation, on se trouve en régime turbulent et la rupture est essentiellement due à cette turbulence, d'où la distribution de taille plus large.

Les installations utilisées pour cette opération sont très similaires (voire identiques) aux installations de séchages (production de poudres de lait par exemple). Il existe donc un fort savoir-faire et l'investissement est souvent déjà en place. Cette technologie appelée couramment *spray-drying* est largement utilisée en industries alimentaires notamment.

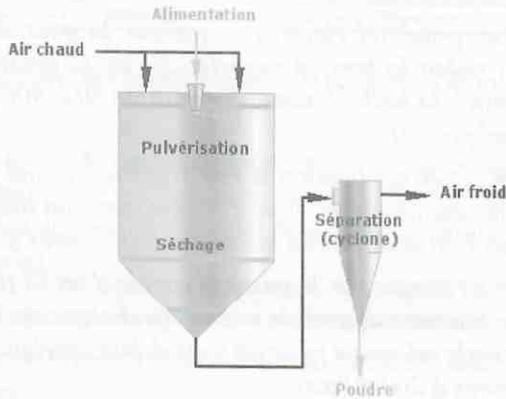


Figure 3 ■ Technologies de nébulisation/atomisation.

3.3. Émulsification

Le liquide contenant le composé à encapsuler est dispersé dans un autre liquide immiscible. Il existe de nombreux systèmes pour réaliser cette opération. Dans le cas de la microencapsulation, on favorisera toutefois des systèmes de faible cisaillement afin de peu dénaturer les principes actifs (parfois des cellules humaines) et les matériaux formant la capsule (par exemple des biopolymères).

La méthode la plus simple recourt à un réacteur muni d'un système agitation (turbine, figure 4a). Pour des volumes importants, des systèmes de dispersion en continu seront préférés comme les mélangeurs statiques dans lesquels les liquides passent à travers un tube muni d'éléments disperseurs (figure 4b).

Dans la grande majorité des cas, la dispersion se fait en régime turbulent donc résulte en une distribution de taille importante (écart-type de 30 à 50 %). Les tailles moyennes obtenues par émulsification varient généralement de 50 à 800 μm . Les productivités peuvent être très importantes surtout dans le cas de systèmes en continu où la production peut atteindre des tonnes par heure.

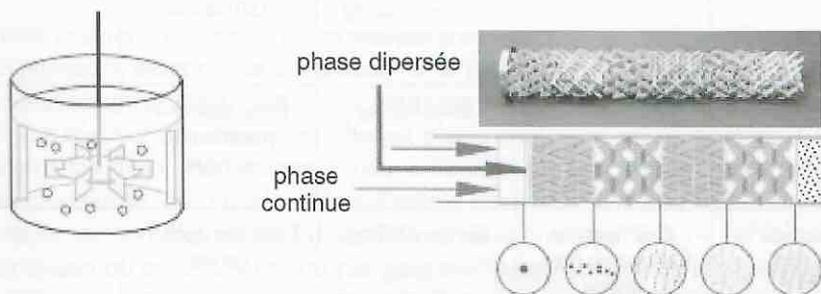


Figure 4 ■ Émulsification par des systèmes de dispersion liquide/liquide : (a) dispersion mécanique par agitation avec un réacteur à turbine ou pâles ; (b) dispersion en continu par un mélangeur statique.

3.4. Microémulsion ou microdispersion

Dans une microémulsion, un liquide est finement dispersé dans un autre, par action essentiellement sur les propriétés interfaciales à l'aide de surfactants et non sur des forces de dispersion, comme pour l'émulsion comme décrite ci-dessus. La taille finale des gouttelettes est inférieure au micromètre (et parfois seulement de quelques nanomètres). Précisons qu'une microémulsion est thermodynamiquement stable, contrairement à une émulsion classique dont l'état d'équilibre est la séparation des deux phases liquides.

4. Méthodes de stabilisation des microcapsules

Ces quatre méthodes de dispersion que nous venons de décrire conduisent à la formation de gouttelettes liquides. Il est nécessaire de les stabiliser ou les solidifier pour réellement obtenir des microcapsules. Le tableau 1 fournit un ensemble de termes usuels (souvent en anglais) résultant de la combinaison d'une méthode de dispersion et d'une méthode de stabilisation.

4.1. Solidification

Si la matrice liquide de départ est une solution fondue, un simple refroidissement conduira à une solidification par cristallisation. On parlera généralement de méthode *hot melt*. Les matériaux d'encapsulation sont dans ce cas souvent des matières grasses avec des points de fusion compris entre 50 et 80 °C.

Tableau 1 ■ Terminologie usuelle des méthodes d'encapsulation à partir de dispersions liquides.

	Prilling	Nébulisation	Émulsification	Microémulsification
Solidification	<i>Hot-melt</i>	<i>Spray-cooling, spray-freezing ou spray-congealing</i>	Émulsion/cristallisation	
Évaporation		<i>Spray-drying</i>	Émulsion/évaporation de solvant	
Gélification	Gélification ionique ou thermique	<i>Spray-chilling</i>	Émulsion/gélification	
Polymérisation			Polymérisation interfaciale, polymérisation en suspension	Polymérisation interfaciale
Coacervation	Coacervation interfaciale ou formation de complexes poly-électrolytes		Coacervation simple ou complexe	

4.2. Évaporation

Si le liquide est une solution, il est possible de favoriser l'évaporation du solvant soit en passant les gouttelettes dans un courant d'air chaud soit en réduisant la pression environnante. Dans le cas d'une nébulisation/séchage dans un courant d'air chaud, on parle d'atomisation (ou de *spray-drying*). Si l'évaporation se réalise au sein d'une émulsion, on parle d'encapsulation par émulsion/évaporation de solvant (le solvant est le plus souvent organique avec un point d'ébullition bas). La matrice peut être composée de polysaccharides et de protéines (ex. : lait) pour la nébulisation et d'une très grande variété de polymères synthétiques pour l'émulsification/évaporation de solvant.

4.3. Gélification

Un grand nombre de polymères en solution peuvent former des gels soit par refroidissement, soit par contact avec certains ions chélateurs. L'agarose est un exemple de thermogel (gélification par abaissement de température). Quant aux solutions d'alginate, elles gélifient en présence d'ions divalents (ex. : ions calcium). Les billes d'hydrogel peuvent être produites soit par extrusion de la solution de polymère (ex. : alginate de sodium) dans un bain gélifiant (solution de

chlorure de calcium), soit en dispersant l'hydrogel dans une solution non miscible souvent hydrophobe (ex. : dispersion d'une solution chaude d'agarose dans de l'huile, suivie d'un refroidissement).

4.4. Polymérisation/réticulation

D'une manière générale, on provoque une réaction de polymérisation entre un ou plusieurs monomères conduisant à la formation soit d'une membrane, soit d'une masse, pour emprisonner le principe actif. La méthode la plus connue consiste à réaliser une émulsion, chaque phase contenant un monomère. La réaction entre les deux monomères a lieu à l'interface pour former une membrane (= polymérisation interfaciale). Mais d'autres méthodes sont basées sur la polymérisation de monomères au sein des gouttelettes d'une émulsion (= polymérisation en dispersion ou en émulsion) ou par polymérisation au sein de la phase continue avec piégeage soit du principe actif, soit d'une phase dispersée (= polymérisation *in situ*). Dans certains cas, l'encapsulation est réalisée à partir de prépolymères, on parle alors de réticulation.

4.5. Coacervation

La coacervation consiste à provoquer la précipitation d'un polymère ou de plusieurs polymères par séparation de phase. On parle alors respectivement de coacervation simple ou complexe. La coacervation peut être provoquée par un changement des conditions *physicochimiques* (pH, salinité...), par l'addition d'un non-solvant ou d'un polymère incompatible, ou encore par la mise en contact de polymères de charges opposées. Elle peut être réalisée par exemple à partir d'une émulsion d'huile dans une solution aqueuse de polymères (un mélange de gélatine/gomme d'acacia par exemple), suivie d'une précipitation du coacervat (par acidification) à la surface des gouttelettes d'huile.

4.6. Réticulation

Il faut toutefois relever une méthode de réticulation réalisée directement comme complément à la fabrication des billes d'hydrogel. Ces billes sont souvent préparées à l'aide de polymères portant des charges (ex. : l'alginate est chargé négativement). Par trempage des microbilles dans une solution diluée d'un polymère de charge opposée (ex. : la polylysine dans le cas de l'alginate), on obtient un recouvrement avec formation d'une membrane. Cette méthode est largement utilisée dans les milieux médicaux pour obtenir des membranes semi-perméables, protégeant le composé encapsulé (ex. : les cellules productrices d'insuline encapsulées et protégées vis-à-vis du système immunitaire).

5. Méthodes d'encapsulation par enrobage/agglomération

Toutes ces capsules formées peuvent être séparées, lavées et séchées si nécessaire. Les particules obtenues sont « solides » mais elles n'ont pas toujours les propriétés adéquates. Elles pourront être recouvertes d'une couche externe pour obtenir leurs propriétés finales. Dans le cas de particules réellement solides, l'opération relève des technologies d'enrobage/agglomération (détaillées ci-dessous).

Supposons un lit de particules en mouvement, pulvérisons dessus une solution et provoquons la solidification de cette solution sur les particules. Répétons cette opération autant de fois que nécessaire pour obtenir l'enrobage de nos particules (figure 5a).

Dans cette opération, il est important de contrôler la vitesse de pulvérisation mais aussi la vitesse de solidification pour éviter un collage entre les particules. Si nous contrôlons précisément cette agglomération (figure 5b), il est possible d'obtenir un procédé conduisant à des particules de taille donnée à partir d'une poudre très fine.

Partant de particules fines, on peut aussi pulvériser une solution contenant le principe actif et réaliser alors ce que l'on appelle un « montage » (figure 5c). On peut sur une même particule réaliser plusieurs enrobages successifs ayant des propriétés différentes. Comme on le voit à partir d'un principe simple, il est possible d'envisager de très nombreuses structures. La figure 5 résume les différents procédés réalisables par pulvérisation d'une solution sur des particules.

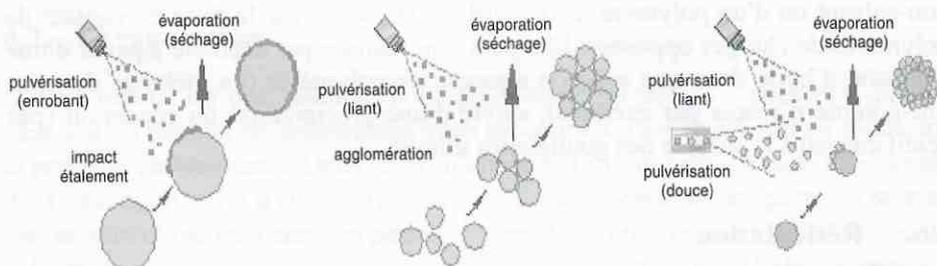


Figure 5 ■ Technologies d'enrobage/agglomération par pulvérisation sur des particules solides ; de gauche à droite : enrobage/agglomération ; montage de particules.

Trois processus sont nécessaires pour réaliser l'« enrobage/agglomération » :

1. Agitation :

L'agitation a trois objectifs principaux : éviter la prise en masse non contrôlée, faire tourner les particules sur elles-mêmes pour qu'elles soient enrobées de façon homogène et favoriser la recirculation des particules pour qu'elles soient toutes enrobées. Il existe deux méthodes principales d'agitation :

- *agitation pneumatique* : les particules sont placées dans une cuve. Un flux d'air ascensionnel provoque le soulèvement et l'agitation du lit (on parle de

lit fluidisé car le lit de particules se comporte alors comme un liquide, figure 6a). La répartition de l'air et l'introduction d'éléments dans le réacteur peuvent favoriser un mouvement d'ensemble des particules (réacteur wurster, figure 6b). Ce principe convient bien à des particules ayant une taille comprise entre 100 et 1 000 μm ;

- *agitation mécanique* : les particules sont placées soit dans un cylindre horizontal en rotation (figure 6c), soit dans une cuve à fond tournant (figure 6d) Actuellement, ce système est plutôt utilisé pour des particules ayant une taille plus importante, allant de 0,5 à 5 mm.

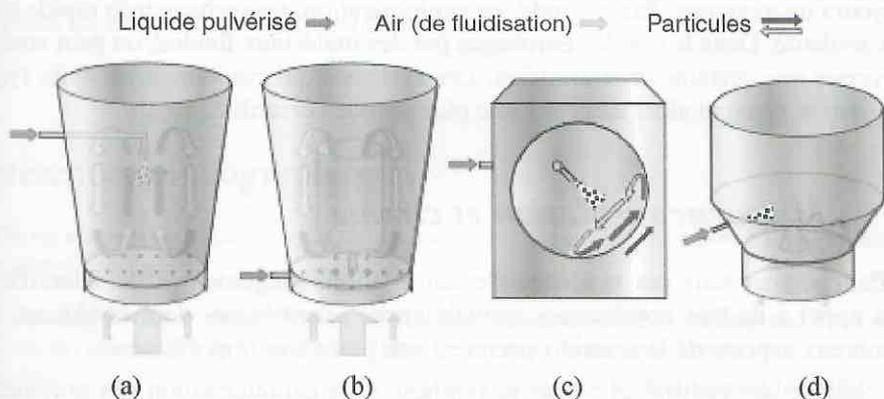


Figure 6 ■ Types de réacteurs utilisés dans les technologies d'enrobage/agglomération ; (a) « top spray », (b) réacteur Wurster, (c) pan coater, (d) tangentielle.

2. Pulvérisation :

La pulvérisation peut se faire au-dessus du lit de particules (*top spray*), par le bas du réacteur (*bottom spray*) ou bien directement au sein du lit (figures 6a et 6b). Il s'agit d'un processus qui doit être très bien contrôlé afin d'obtenir un enrobage homogène (gouttelettes pulvérisées assez fines) tout en évitant la formation de particules fines (solidification des gouttelettes pulvérisées avant de percuter les particules à enrober).

La solution d'enrobage peut prendre des formes et des compositions très variables :

- il peut s'agir d'une solution (généralement une solution polymère), d'une émulsion, d'un matériau fondu (souvent des acides gras), voire même d'une poudre fine pulvérisée concomitamment avec un plastifiant.

Outre le matériau d'enrobage, elle peut contenir de nombreux additifs tels que des surfactants pour favoriser son étalement et sa fixation sur les particules, des particules pour augmenter l'imperméabilité de l'enrobage (ou au contraire favoriser la libération par leur solubilisation rapide), des colorants...

3. Solidification :

Le processus de solidification peut être réalisé par :

- séchage si l'enrobant est une solution, une suspension ou un latex ;
- refroidissement pour un matériau fondu ;
- coalescence des particules d'enrobage en présence de plastifiants ou par augmentation de la température.

Le lit fluidisé offre généralement une capacité de séchage et de transfert thermique plus importante que l'agitation mécanique. Toutefois cela ne constitue pas toujours un avantage. Par exemple, en agglomération, un séchage trop rapide n'est pas souhaité. Dans le cas des enrobages par des matériaux fondus, on peut vouloir favoriser une certaine cristallisation. Les systèmes qui combinent les deux types d'agitation peuvent alors autoriser une plus grande versatilité.

6. *Microencapsulation et chimie*

Pour réussir tous ces procédés d'encapsulation, l'ingénieur et le scientifique font appel à de très nombreuses connaissances scientifiques dont la chimie. De nombreux aspects de la chimie y prennent une place très importante :

- *chimie des polymères* : pour la synthèse et la caractérisation des polymères utilisés durant l'encapsulation ;
- *technologie de purification* : pour l'extraction des polymères naturels qui représentent une part importante des matériaux de fabrication des microcapsules (surtout en médecine) ;
- *chimie de synthèse* : pour la réalisation de membranes par polymérisation (polymérisation interfaciale) ou réticulation ;
- *chimie physique* : pour comprendre et diriger la structuration des systèmes moléculaires ;
- *chimie colloïdale* : indispensable pour comprendre la formation des coacervats et l'interaction des polymères conduisant à la formation de membranes ou d'hydrogels ;
- *physicochimie* : pour, par exemple, comprendre l'attachement des polymères à la surface des particules ;
- *formulation* : clé du succès dans de nombreuses méthodes d'encapsulation.

La chimie joue aussi un rôle très important dans la caractérisation des microcapsules, par exemple dans l'évaluation des cinétiques de relargage du principe actif ou de biodégradabilité des microcapsules elles-mêmes, la stabilité des enzymes encapsulés...

7. Conclusions

Par cette description des principales méthodes d'encapsulation, on constate aisément que ce domaine recouvre vraiment un nombre important de méthodes. De plus, il existe de nombreuses variantes et de combinaisons des méthodes présentées ici. Par exemple, dans les méthodes de prilling, au lieu d'extruder une seule solution, il est possible de faire une coextrusion par des canaux concentriques de deux solutions immiscibles. On obtient alors un cœur (souvent liquide) entouré d'une couche extérieure servant de membrane. Il ne reste plus qu'au lecteur à imaginer des combinaisons possibles pour créer de nouvelles méthodes adaptées au composé qu'il a choisi d'encapsuler.

Références bibliographiques

Les livres suivants constituent un bon complément à ce chapitre (voir <http://bioencapsulation.net> pour plus d'information).

- [1] Arshady R (ed.) (1998-2003). The MML series (volumes 1 à 6) Citus Books, London.
- [2] Wijffels R (ed.) (2001). Immobilized Cells, Springer Lab Manual, Springer-Verlag Berlin.
- [3] Vilstrup P (ed.) (2001). Microencapsulation of Food Ingredients, Leatherhead Publishing.
- [4] Willem M Kühtreiber, Robert P Lanza et William L Chick (ed.) (1999). Cell Encapsulation Technology and Therapeutics, Birkhauser Boston.
- [5] Nedovic V, Willaert R (ed.) (2005). Applications of Cell Immobilisation Biotechnology. Focus on Biotechnology Series, Vol. 8B, Springer, Dordrecht/Berlin/Heidelberg/New York.
- [6] Nedovic V, Willaert R (ed.) (2004). Fundamentals of Cell Immobilisation Biotechnology, Focus on Biotechnology Series, Vol. 8A. Kluwer Academic Publishers Dordrecht/Boston/London.