

Encapsulation et applications industrielles

Cécile Duclairoir* doctorante

Summary : *Encapsulation and industrial applications*

Nano- and microencapsulation are based on an attractive concept. Materials confinement presents several possibilities : immobilise them, disperse them more easily, release them less or more rapidly upon specific conditions. This paper reviews different encapsulating particles, their preparation, their potentialities and some of their industrial applications.

Mots clés : *Microencapsulation, nanoencapsulation, techniques d'encapsulation, applications industrielles.*

Key-words : *Microencapsulation, nanoencapsulation, encapsulation technics, industrial applications.*

Le printemps dernier nous était annoncé par une couverture fleurant bon la lavande. En effet, dans le numéro 2 de *L'Actualité Chimique* de 1999, une PME lyonnaise, spécialisée en encapsulation nous était présentée. Les 22 et 23 mars derniers, à Paris, 120 personnes, en majorité issues du milieu industriel, s'intéressaient à la micro- et nanoencapsulation et à leurs applications industrielles.

Qu'est-ce que l'encapsulation ?

L'objectif de l'encapsulation est de confiner des matériaux - principes actifs (PA) - dans un objet particule,

- soit pour les immobiliser,
- soit pour les protéger,
- soit pour les libérer ou
- soit pour les fonctionnaliser.

Le *tableau I* présente quelques exemples de motivations d'utilisation de l'encapsulation [1].

Particules encapsulantes

Les particules peuvent être des capsules, des vésicules ou des sphères selon leur morphologie [1]. Les préfixes micro et nano indiquent la taille

Thèse intitulée : Préparation et caractérisation de nanoparticules de gliadines de blé. Application à l'encapsulation et au relargage de quelques substances naturelles.

* Équipe Polymères-Interfaces, LCMT-UMR 6507, 6, bd Maréchal Juin, 14050 Caen Cedex. Tél. : 02.31.45.28.61. Fax : 02.31.45.28.77.
E-mail : cecile.duclairoir@caramail.fr

Tableau I - Motivations spécifiques à encapsuler des principes actifs (PA).

Type d'encapsulation	PA	Motivations spécifiques
Immobilisation	Cellules, enzymes Substances volatiles	Procédé continu ou accélération du procédé Allongement de leur durée de vie
Protection	Cellules, enzymes Vitamines, huiles insaturées Aliments, environnement	Protection contre le lessivage, le cisaillement Protection contre l'oxygène, la lumière, la chaleur Elimination du goût, des acides, des enzymes
Relargage	Matière active ou un de ses sous-produits formés en présence d'un des matériaux encapsulants	Libération au moyen de la température, d'une force, Libération au cours du temps, Libération dans certains environnements (acide, basique, hydratés...)
Fonctionnalisation	Liquides/gaz Solides/liquides/gaz Enzyme et un des matériaux encapsulants	Les formuler sous forme solide Les disperser dans des formulations liquides ou sèches Formation d'un bioréacteur

de l'objet, respectivement, supérieure ou inférieure à 1 µm.

Les particules peuvent être pleines et sont **des sphères matricielles ou gélifiées**.

Les **capsules** sont creuses et possèdent une peau périphérique - membrane - relativement compacte.

Les capsules peuvent parfois en contenir plusieurs autres. Ces capsules multinoyaux sont le fruit de double encapsulation.

Les **vésicules** sont formées par des couches d'amphiphiles faisant alterner zones hydrophile et hydrophobe. Ainsi, la périphérie des vésicules est souple ce qui peut fragiliser ce type d'objet [2].

Les filaments [3] sont formés d'un cœur cylindrique de PA enrobé de polymère protecteur.

Le *tableau II* compile ces différentes particules avec leur description, leurs méthodes d'obtention, présentées par la suite, ainsi que le type de PA encapsulables.

D'autre part, le terme d'encapsulation peut aussi englober parfois les composés d'insertion et les éponges où le PA est adsorbé en surface. Ces objets conduisent à un relargage massif sur un laps de temps relativement bref, mais ont un coût très modeste.

Libération

La libération ou son absence dépend de la finalité de l'encapsulation.

Ainsi, si l'encapsulation a pour but l'**immobilisation** d'une enzyme, par

Tableau II - Différentes particules d'encapsulation et leurs méthodes de fabrication.

Particules	Structure	Taille	PA	Fabrication
Nanosphères Microsphères	Particules sphériques pleines et matricielles	<1 µm qq µm- qq mm	hydrophile et/ou lipophile	Gélicification Coacervation Polymérisation en émulsion Perlage Nébulisation-séchage
Nanocapsules Microcapsules	Particules sphériques creuses à un ou plusieurs cœurs dont la membrane est plus ou épaisse	<1 µm qq µm- qq mm	hydrophile et/ou lipophile	Coacervation Polymérisation interfaciale Nébulisation-séchage Nébulisation-enrobage
Liposomes	Particules sphériques flexibles constituées d'une ou plusieurs couches d'amphiphiles	10 nm à qq de µm	hydrophile et lipophile (<1%)	Solution lamellaire d'amphiphiles cisailée
Composés d'insertion généralement cyclodextrines	Selon la structure de la molécule cage	Taille molécule-cage	lipophile	
Nanoéponges Microéponges	Particules formées d'un réseau aléatoire de canaux	50 nm 200 µm	hydrophile et lipophile	
Filament	Cylindre contenant le principe actif conditionné sous forme de fil	$\phi_{int} = 200 \mu m$ $\phi_{ext} = 400 \mu m$	hydrophile et lipophile	Coextrusion

exemple dans le cas d'un bioréacteur [3], il ne doit y avoir aucun relargage. La membrane extérieure doit être imperméable.

Généralement, ce type d'encapsulation est réalisée pour un PA ayant une plus grande affinité pour le système encapsulant que pour l'environnement extérieur. L'encapsulation peut faciliter la protection du PA au cours d'un process. Cette alternative est fréquemment utilisée pour éviter les dégradations qu'occasionnerait le contact avec ce même environnement extérieur.

La **libération contrôlée** consiste, en ce que le PA soit relargué de façon prolongée au cours du temps. Les principaux paramètres régissant ce relargage sont :

- l'affinité relative du PA pour le milieu extérieur, qui se traduit par un coefficient de partage du PA entre le polymère et le milieu extérieur à la particule,

- la perméabilité plus ou moins importante de la membrane de la particule, qui entraîne la diffusion du PA vers l'extérieur. Sa perméabilité peut être modifiée par réticulation, i.e. formation de nouvelles liaisons renforçant sa structure par voie soit chimique, soit physique (température par exemple).

Une **libération déclenchée** du PA peut être préférée. Ainsi, un phénomène extérieur tel qu'une variation de température ou de pression peut provo-

quer le relargage qui peut être total et instantané.

Polymères encapsulants utilisés

Les polymères peuvent être :

- synthétiques ; généralement, les particules [4] sont préparées à l'aide d'une réaction chimique ;
- ou naturels. Dans ce cas, la préparation est simplifiée par l'utilisation de polymères préformés [5-6] et conduit à des particules, généralement, biocompatibles.

Méthodes de fabrication

Les techniques de préparation de particules encapsulantes sont nombreuses. En effet, elles sont dépendantes de la nature du PA, du type de procédé désiré - continu ou discontinu.

Techniques en phase liquide

Ces méthodes de fabrication requièrent du personnel d'autant plus compétent que la taille des particules est faible. Elles sont, par conséquent, d'autant plus coûteuses, que le procédé de fabrication n'est pas continu. Cependant, tout type de PA peut être encapsulé dans des particules, dont la polydispersité en taille est reproductible, voire parfois très réduite. La

gamme de tailles accessibles est large : de quelques dizaines de nanomètres à quelques millimètres.

L'« **extrusion** » est un procédé discontinu. Des gouttelettes de tailles plus ou moins polydisperses tombent dans une solution et, à son contact, développent une membrane extérieure ou plus autour du PA. Les particules obtenues sont des sphères matricielles ou des vésicules selon la nature du processus mis en jeu.

La formation de cette membrane est liée à différents phénomènes :

- gélicification ionique ou thermique,
- coacervation interfaciale ou incompatibilité de substances,
- coextrusion avec un second polymère,
- solidification du PA (perlage ou prilling).

L'**émulsion** est le mélange d'au moins deux phases non miscibles (phases aqueuses et organiques), dont l'une contient le PA. La taille et la polydispersité des gouttelettes qui formeront des particules sont dépendantes :

- pour un procédé discontinu, de l'agitation,
- et, pour un procédé en continu, des flux de matières et de la géométrie du mélangeur statique.

Les particules obtenues sont :

- des sphères pour un procédé par polymérisation en milieu dispersé,
- des capsules simples (un cœur liquide entouré d'une membrane) pour les simples émulsions et des capsules multinoyaux, pour les émulsions multiples.

La membrane extérieure de la particule est obtenue par :

- par polymérisation interfaciale (figure 1),
- par coacervation (figure 2),
- par extraction ou évaporation de solvant.

Techniques par voie sèche

Les méthodes de **nébulisation** s'avèrent très efficaces, elles sont basées sur un procédé continu et sont peu coûteuses, car elles ne nécessitent pas de main d'œuvre qualifiée. Cependant, les particules, creuses ou matricielles, mesurent de quelques micromètres à quelques millimètres avec, le plus souvent, une polydispersité en taille très importante.

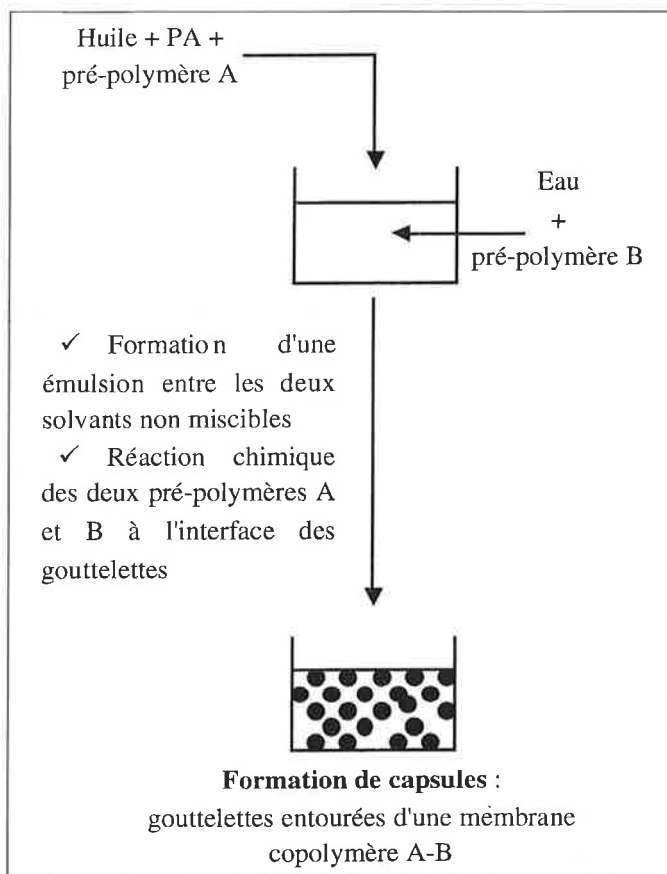


Figure 1 : Principe de la polymérisation interfaciale.

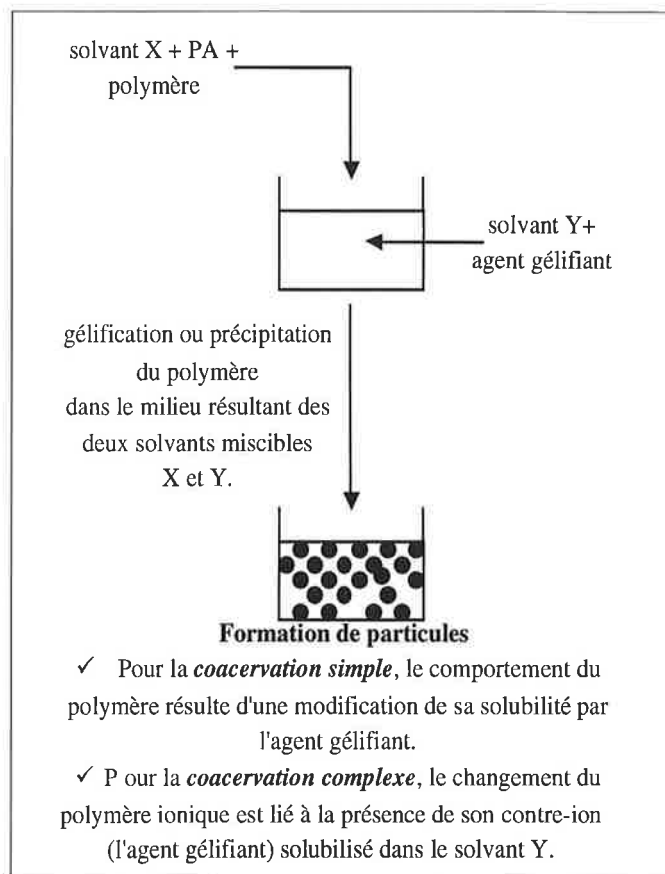


Figure 2 - Principe de la coacervation.

Lors de la **nébulisation-séchage** (spray-hot melt), le PA sous forme liquide, fondu ou en solution est pulvérisé dans une enceinte froide (spray-cooling) ou chaude (spray-drying) et se trouve alors solidifié en particule.

L'enrobage en lit d'air fluidisé

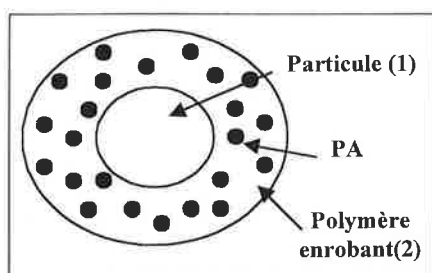


Figure 3 - Particule entrobée d'une phase polymère chargée en PA.

(spray-coating) permet que le PA pulvérisé soit enrobé par une membrane d'un polymère co-pulvérisé qui le protège. Une autre conception de ce type de technique est la co-vaporisation des particules et d'une phase polymère (1) contenant des particules chargées en PA (2). Ainsi la membrane formée autour de l'objet contient le PA encapsulé comme le représente la figure 3.

Toutes ces méthodes nécessitent le

retraitement de solvants. Or, les techniques à fluides supercritiques éliminent cette difficulté du retraitement des solvants. En effet, le PA et le polymère encapsulant sont, dans un premier temps, « dissous » à l'aide de fluides présentant une forme supercritique. Lors de leur retour à des température et pression ambiantes (où ils sont généralement gazeux), les particules se forment. Dans ces conditions, la préparation évite l'utilisation de solvants.

Élaboration d'un cahier des charges d'encapsulation

Cette étape de réflexion sur le cahier des charges est déterminante et primordiale quant à la viabilité d'un projet d'encapsulation [7]. Des réponses aux questions suivantes doivent être apportées :

- Quel PA - nature, structure - ?
- Quel est l'objectif de l'encapsulation ?
- Quel type et durée de libération ?

Immobilisation et/ou protection et/ou libération contrôlée et/ou fonction-

nalisation (évaluation des différentes combinaisons de mode de libération et leur durée) :

- Quel(s) encapsulant(s) - nature, structure - ?
- Quelle taille-cible de particules, quelle polydispersité tolérée ?
- Quelle technique de préparation - continue, discontinue, contraintes environnementales - ?
- Quel surcoût acceptable entraîné par l'encapsulation sur le prix du produit fini ?

Exemples d'encapsulation dans divers domaines

Le tableau III compile diverses applications existantes d'encapsulation à une échelle industrielle.

Ces différentes applications relèvent de cahiers des charges aboutis et plus particulièrement en ce qui concerne l'aspect économique. En effet, tous les domaines d'applications cités, à l'exception de la pharmacie, des cosmétiques et des préparations vétérinaires, ne peuvent concevoir l'encapsulation qu'à faible coût et en grande quantité.

Aussi, seules des techniques continues et faciles de mis en œuvre leur sont adaptées, *i.e.* les composés d'insertion (cyclodextrines), les liposomes, les méthodes de nébulisation, d'extrusion par solidification. Le surcoût minimal de fabrication est de 20 F/kg et les tailles obtenues sont de quelques dizaines de micromètres à quelques millimètres avec, généralement, une large distribution. De telles particules, dans le même ordre de prix, peuvent être obtenues avec une maîtrise technologique supplémentaire par coacervation de macromolécules ou de polymères préformés.

Les critères de taille et de polydispersité sont primordiaux dans des domaines tels que la pharmacie, les cosmétiques ou des préparations vétérinaires, mais leurs produits sont à fortes valeurs ajoutées. Aussi, pour obtenir des particules microniques voire plus petites, les technologies en émulsion, généralement polymérisation, et extrusion de hautes technicités sont utilisées. Le surcoût de l'encapsulation peut excéder 1 000 F/kg. Par exemple en pharmacie, pour la vectorisation d'anticancéreux, les nanoparticules de copolymère poly(acide lactique-poly(éthylène glycol)) sont furtives - *i.e.* non détectables par les macrophages de la circulation sanguine. Le coût de ce polymère est de 10 000 F/kg.

En résumé, quel que soit le domaine d'application, l'encapsulation d'un PA par une technique définie nécessite un nouveau cahier des charges.

Perspectives

Les défis de l'encapsulation sont :

1. mieux se faire connaître et valoriser des performances des PA dans les divers domaines d'applications et, plus particulièrement, auprès des PME-PMI,
2. diminuer son coût.

Une meilleure valorisation de l'encapsulation va être facilitée par le passage dans le domaine public des premiers brevets concernés, par l'intérêt croissant que les grands groupes lui portent et par la vulgarisation de son utilisation auprès du grand public.

Ceci motivera une recherche et un développement accrus sur l'utilisation de polymères de plus en plus biocompatibles (macromolécules naturelles, pré-

Tableau III - Divers exemples d'applications industrielles de l'encapsulation.

Domaines	Applications
Pharmacie	Médicaments à effet retard Vectorisation- <i>i.e.</i> ciblage d'un organe et libération spécifique du PA [8] Vaccins monodoses [9-10] Masquage du goût
Cosmétiques	Protection des PA (dans les formulations, lors de l'utilisation) [11] Effet retard dans le processus de pénétration Augmentation de la biodisponibilité [12] Amélioration de la présentation des produits d'un point de vue marketing
Agro-alimentaire	Protection et/ou libération de PA (arômes, colorants, probiotiques, huiles insaturées, enzymes) Disponibilité (aspartame flash) [13] Bioréacteurs (enzyme + composants de la particule) [14]
Vétérinaire	Compléments alimentaires (acides aminés pour les herbivores, probiotiques) [3] Traitements thérapeutiques monodoses Masquage du goût, de l'odeur (raticide) Insémination artificielle
Phytoprotecteur	Formulation sèche de PA (insecticides volatils) Enrobage par le PA de l'entité à protéger (fongicide sur du bois, conservation de livres) [2] Implantation persistante de PA en milieu défavorable (herbicides dans des cultures submergées)
Biotechnologies et environnement	Traitement des eaux [1] Implantation persistante de microorganismes en milieu défavorable [2]
Chimie	Peintures (stabilisation des pigments, des charges ; incorporations d'antisalissures, de fongicides, furtives aux ondes radars) [7] Adhésifs (écrous encollés dans l'industrie automobiles) Encres (autocopiant sans carbone, odorantes, thermochromes) [15] Tissus (odorants, antibactériens, thermochromes) [16]
Produits de grande consommation	Stabilisation du PA dans la formule (parfums, bactéricides, azurants...) Libération prolongée (éponges antibactériennes, litière anti-odeur)

polymères et réticulants moins toxiques), sur les techniques de préparation (méthode sans solvant, méthode en continu avec des polydispersités en taille faibles), sur les techniques de stabilisation colloïdales, sur le génie des procédés (changement d'échelle plus aisé).

Il est vraisemblable que les potentialités de l'encapsulation sont tellement intéressantes et variées que ces défis ne resteront pas insurmontés.

Références

- [1] Poncelet D., Pourquoi s'intéresser à la micro- et nanoencapsulation, *Actes du séminaire Euroforum Micro- et Nanoencapsulation*, 22 et 23 mars 2000, Paris ; séminaire organisé par Euroforum, 35, rue Greneta, 75002 Paris. <http://www.euroforum.fr>
- [2] Laversanne R. (Capsulis), Capsules et vésicules : des technologies différentes pour des applications différentes, *ibid.*
- [3] Richard J. (Mainelab SA), Quelles sont les technologies de mise en œuvre ?, *ibid.*
- [4] Henry F., Quels sont les avantages des formules encapsulées et les perspectives d'applications ?, *ibid.*
- [5] Lévy M.-C., Les applications aux micro-particules de substances naturelles réticulées, *ibid.*
- [6] Duclairoir C., Nakache E., Marchais H., Orecchioni A-M, *Colloid and Interface Science*, 1998, 27, p. 321-327 ; Duclairoir C., Irache J.M., Nakache E., Orecchioni A-M, Chabenat C., Popineau Y., *Polymer International*, 1999, 79, p. 327-333.
- [7] Carnelle G., Legrand J., Comment prendre en compte l'échelle industrielle dans les procédés d'encapsulation ?, *ibid.* [1]
- [8] Cohen G., Les systèmes de délivrance et vectorisation de médicaments en chimiothérapie anticancéreuse. Actes du séminaire Euroforum Micro- et Nanoencapsulation, 22 et 23 mars 2000, Paris..
- [9] Dubernet C. (Laboratoire Galenic), Quelles sont les potentialités thérapeutiques de l'encapsulation dans le milieu pharmaceutique ?, *ibid.*
- [10] Guyomard C. (Biopredic), Des cellules de foie immobilisées dans l'alginate : un réactif de recherche dans l'industrie pharmaceutique, *ibid.*
- [11] Perrier E. (Coletica), Les technologies employées dans le secteur cosmétique, *ibid.*
- [12] Peyrot M. (Kappa Biotech), Une technologie qui trouve des applications dans de nombreux secteurs, *ibid.*
- [13] Marty B. (Microlithe SA), L'encapsulation et l'enrobage appliqué au secteur vétérinaire et technique, *ibid.*
- [14] Panes J. (Lallemand), La microencapsulation des micro-organismes pour les industries alimentaires, *ibid.*
- [15] Delaye E. (Euracli), Les applications de la microencapsulation en imprimerie et papeterie, *ibid.*
- [16] Couvret D. (Institut Textile de France), La naissance des textiles fonctionnels, *ibid.*