

# Microencapsulation

## 1. Généralités

### Définition de l'encapsulation :

Technique permettant d'emprisonner des liquides ou des solides dans une enveloppe qui les isole du milieu dans le but de les protéger ou de maîtriser leur libération.

↳ Obtention de particules solides et sphériques :

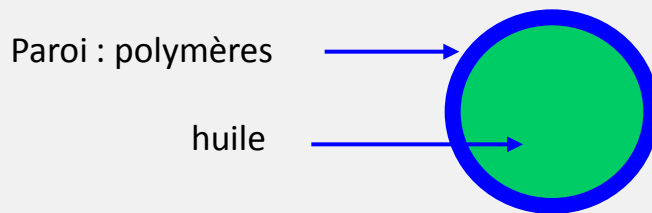
- microparticules (de l'ordre de  $1\ \mu\text{m}$  à  $1000\ \mu\text{m}$ )
- voire nanoparticules (de l'ordre du nm)

# 1. Généralités

Selon la structure, obtention de :

- capsules (système de réservoir)
- sphères (système matriciel)

## Capsules



Microcapsules  
Nanocapsules

## Sphères



Microsphères  
Nanosphères

# 1. Généralités

## Composition :

### - Polymères :

- d'origine naturelle (gélatine, chitosane, alginate de sodium, agarose...),
- hémisynthétique (dérivés de la cellulose...)
- synthétique (ex: copolymères des acides lactique et glycolique)

- Lipides (acides gras, alcools gras, glycérides, cholestérol...) souvent sous forme solide, de même que les cires

- Stabilisants (tensioactifs, dispersants, anti-mottants...) ou des cryoprotecteurs selon les cas

*Selon le domaine d'application : propriétés de biocompatibilité et/ou de biodégradabilité.*

*L'ensemble des composés va intervenir dans le profil de libération de la matière active*



# 1. Généralités

## ***Encapsulation et cinétique de libération***

- entre 1 et 90% en masse de matière active (taux d'encapsulation plus élevés au sein des microcapsules)
- facteurs physico-chimiques :
  - la charge électrique de surface,
  - la mouillabilité, la porosité
  - le degré de gonflement des microparticules
  - les polymères utilisés (MM)
  - l'état physique du PA

influencent la libération du principe actif encapsulé.



# 1. Généralités

## Avantages :

- Masquage du goût, des odeurs
- Conversion huiles ou liquides en solide (manutention)
- Protection du PA encapsulé (humidité, chaleur, lumière, oxydation)
- Retarde la volatilisation
- Séparation de matériaux incompatibles
- de l'écoulement des poudres
- Manipulation facilitée des PA toxiques
- Aide la dispersion dans l'eau de composés insolubles



# 1. Généralités

## Avantages :

Sur le plan pharmaceutique

- Protection de l'environnement
- Diminution de la toxicité du PA
- Libération contrôlée (ou prolongée) du PA
- Ciblage notion de « **vecteurs** »



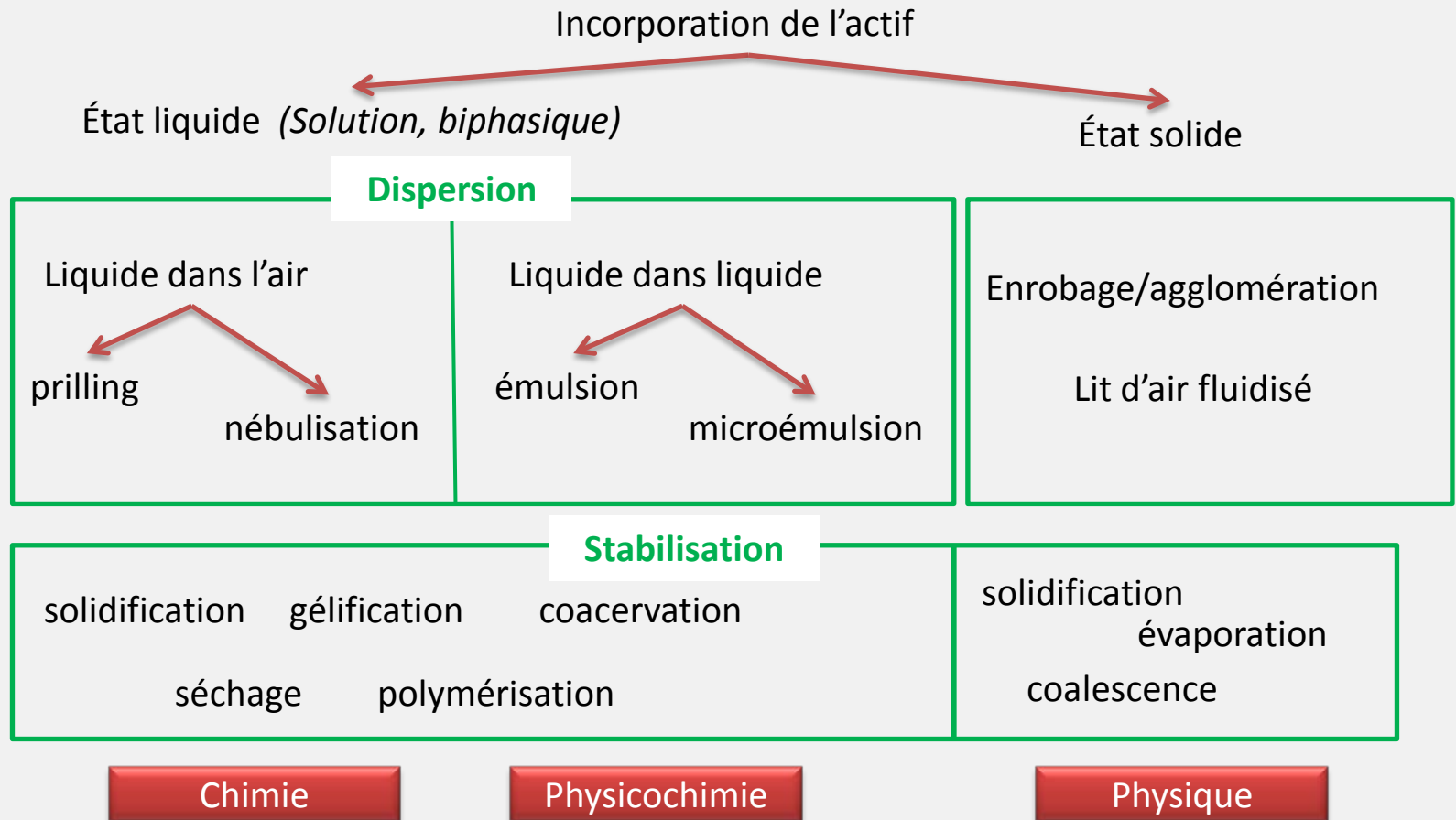
## 2. Méthode de préparation :

### Trois grandes classes de procédés :

- **les procédés physico-chimiques** basés sur des variations de solubilité des agents enrobants sous l'effet de variations de conditions physiques (température, pH, changement d'état...)
- **les procédés mécaniques** comme l'extrusion ou la formation de gouttes...,
- **les procédés chimiques** au cours desquels se déroulent de manière simultanée la synthèse de la membrane (ou de la matrice) et l'encapsulation de la matière active.



## 2. Méthode de préparation :



## 2. Méthode de préparation :

### 2.1. Microencapsulation en milieu dispersant liquide

#### ↳ Coacervation simple :

Le procédé de coacervation consiste à **abaisser la solubilité d'un polymère** (coacervation simple) initialement solubilisé dans un solvant organique ou en milieu aqueux, en variant la température ou par ajout d'un électrolyte, d'un non-solvant ou d'un deuxième polymère (agent de coacervation).

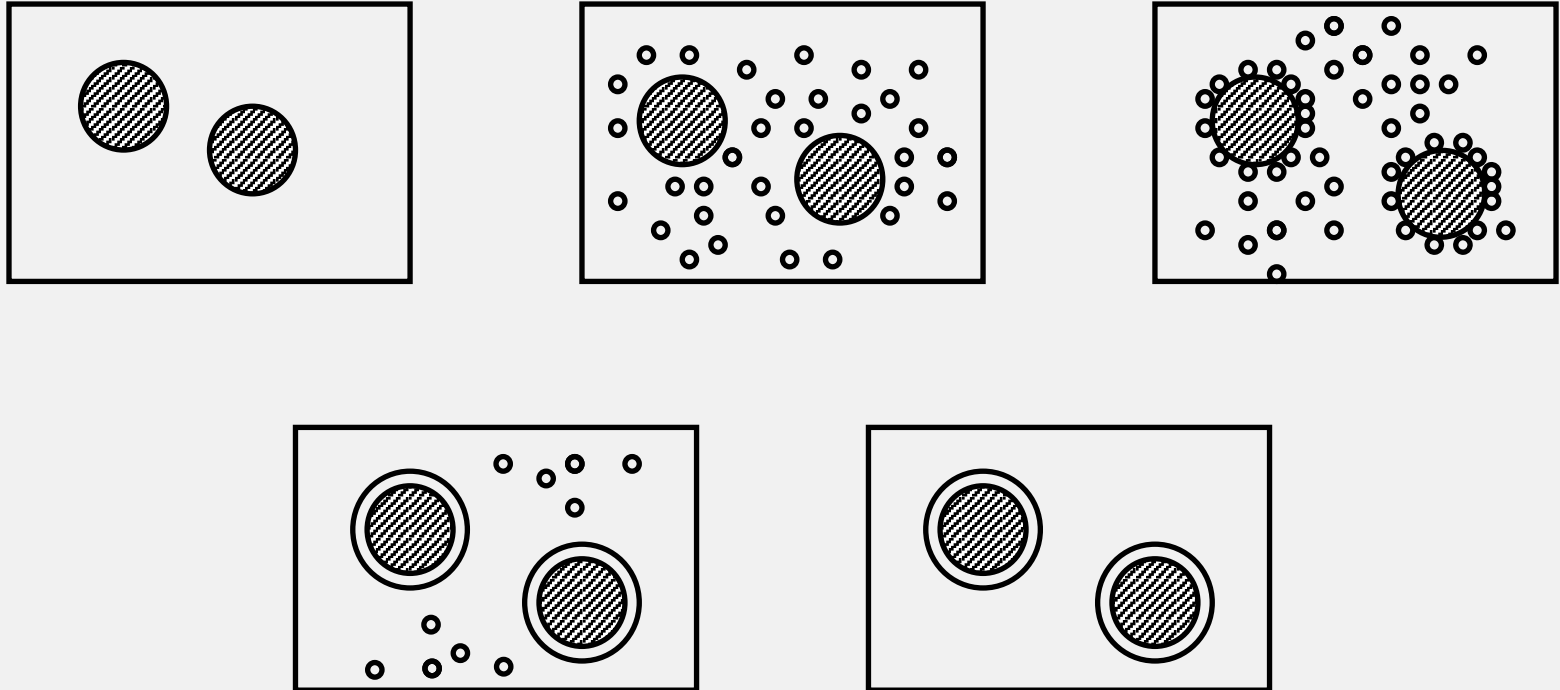
Il se formera deux phases liquides : l'une riche en polymère appelée coacervat et l'autre pauvre en polymère.

- Nécessité d'un diagramme ternaire: le solvant, le polymère et l'agent de coacervation
- seule une surface déterminée appelée fenêtre de stabilité matérialise l'obtention de gouttelettes de coacervat suffisamment stables

## 2. Méthode de préparation :

### 2.1. Microencapsulation en milieu dispersant liquide

↪ Coacervation simple :



- (a) dispersion du principe actif dans la solution de polymère,  
(b) formation des gouttelettes de coacervat, (c) dépôt du coacervat,  
(d) fusion des gouttelettes de coacervat et formation d'un enrobage continu,  
(e) solidification de l'enveloppe

## 2. Méthode de préparation :

### 2.1. Microencapsulation en milieu dispersant liquide

#### ↳ Coacervation dite complexe :

- désolvation simultanée de **deux polymères de type polyélectrolytes hydrosolubles de charge opposée**,
- provoquée par modification du pH du milieu réactionnel et à l'attraction électrostatique induite des deux polymères.

#### Exemple :

- macromolécule chargée positivement: gélatine de type A (dissolution dans l'eau  $T > 50^{\circ}\text{C}$ )
- macromolécule chargée négativement : polysaccharide acide

La réticulation des microcapsules : ajout de glutaraldéhyde ou d'acide tannique, ce qui permet de solidifier les particules.



## 2. Méthode de préparation :

### 2.1. Microencapsulation en milieu dispersant liquide

#### ↳ Emulsion et évaporation-extraction de solvant

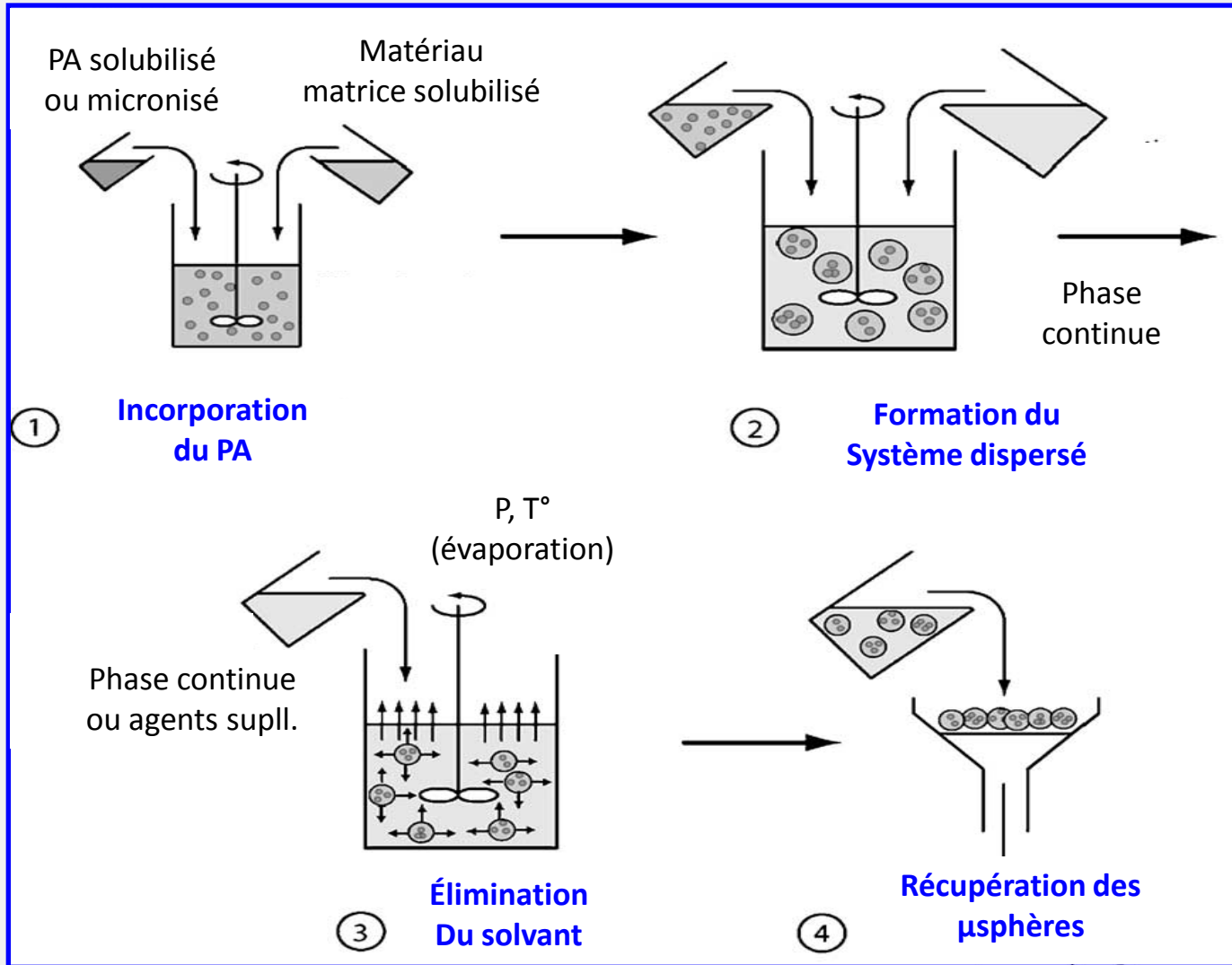
- **Principe** : évaporation de la phase interne d'une émulsion donnant lieu à la précipitation du polymère d'enrobage préalablement dissous dans cette phase, sous forme de microsphères.

- utilisation polymères généralement hydrophobes dissous dans un solvant organique peu miscible avec l'eau (dichlorométhane)
- PA dissous ou dispersé dans la solution de polymère
- le mélange est émulsifié (eau + TA) afin d'obtenir une émulsion huile-dans-eau.
- évaporation du solvant après diffusion progressive dans la phase continue est réalisée sous pression atmosphérique ou pression réduite et sous agitation lente.

*Rem : cas possibles H/H, E/H/E*

## 2. Méthode de préparation :

### Emulsion et évaporation-extraction de solvant



## 2. Méthode de préparation :

### ↳ Gélification de gouttes

#### ❖ Gélification thermique (« hot melt »)

- dissolution ou dispersion du PA à encapsuler dans le matériau d'enrobage en fusion puis à émulsionner l'ensemble dans une phase dispersante à une température supérieure à la température de fusion du matériau enrobant.

Matériau d'enrobage : des lipides de bas point de fusion (cire de Carnauba, alcool cétylique...).

- refroidissement rapide afin de solidifier les particules obtenues.

Applications: microencapsulation de molécules hydrophiles et lipophiles si l'on choisit une phase dispersante pour laquelle ces molécules ont peu d'affinité (huile de silicone et eau respectivement).

Une technique similaire : polymères hydrophiles capables de former des gels lors du refroidissement (gélatine, agarose...).

## 2. Méthode de préparation :

### ❖ Gélification ionique

- extrusion au travers d'une aiguille de seringue ou d'une buse, une solution aqueuse de polymère dans laquelle la matière active est dissoute, dispersée ou émulsionnée.
- les gouttelettes formées sont réceptionnées dans une phase liquide dispersante pour se transformer, après réaction chimique, en particules de gel sphériques.

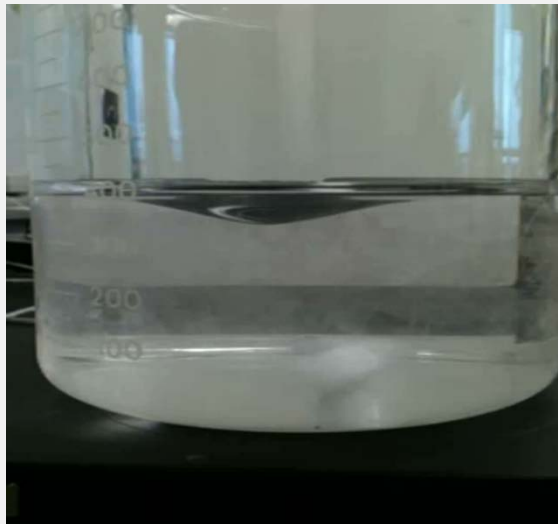
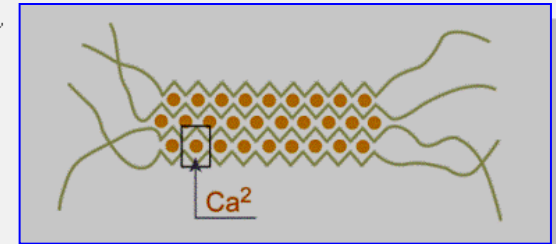
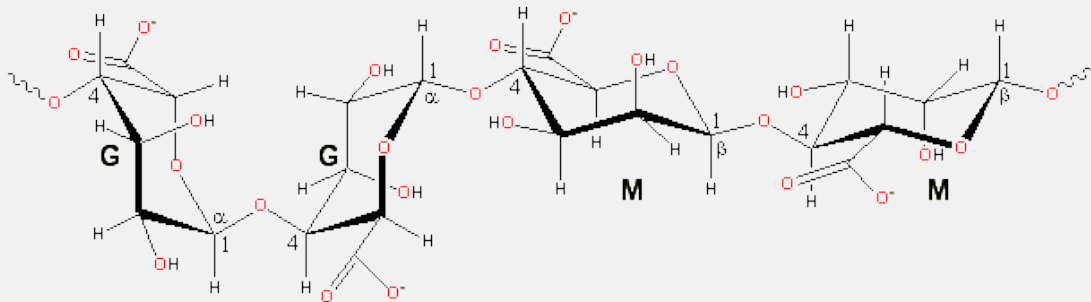
C'est le cas par exemple lorsque l'on utilise **de l'alginate de sodium avec une phase dispersante de chlorure de calcium** ou du chitosane et une solution réceptrice alcaline.



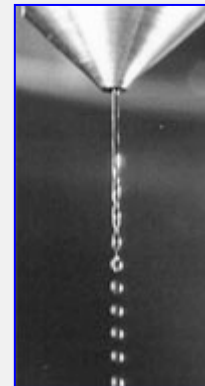
## 2. Méthode de préparation :

### *Cas de l'alginate :*

Polymère linéaire à bloc: résidus acide D-mannuronique (M) liés en  $\beta$ - $(1\rightarrow4)$  et résidus acide L-gulonique (G) liés en  $\alpha$ - $(1\rightarrow4)$



Buse vibrante



Jet fragmenté



## 2. Méthode de préparation :

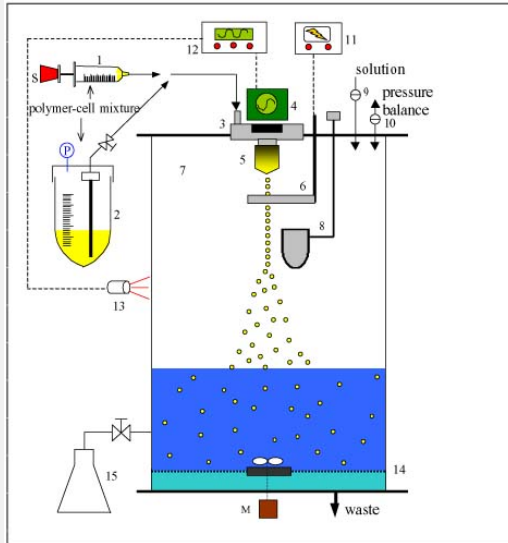
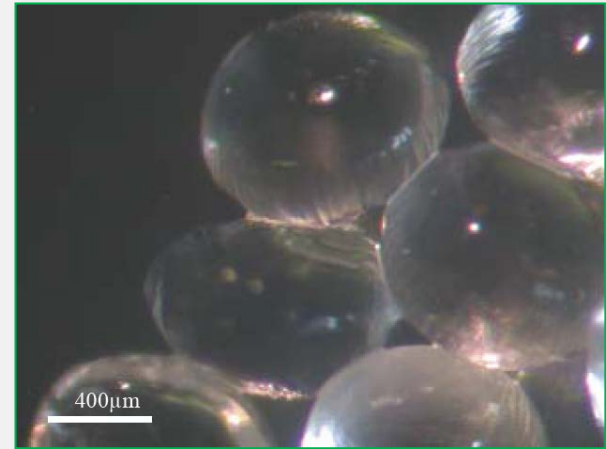
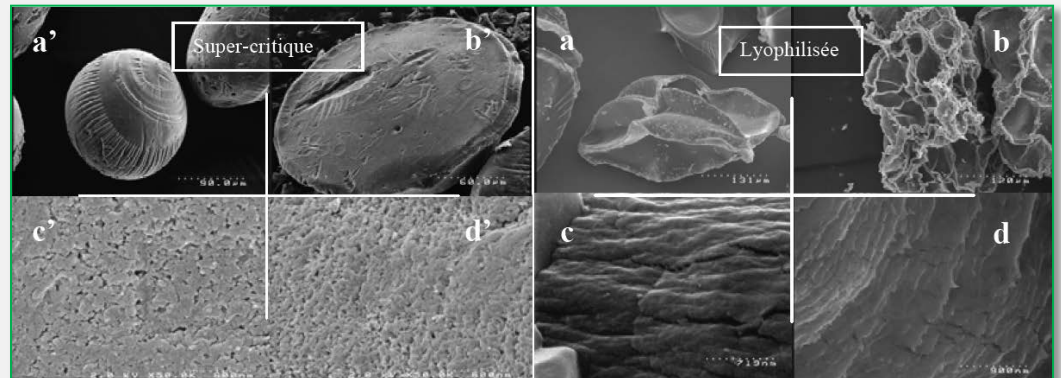
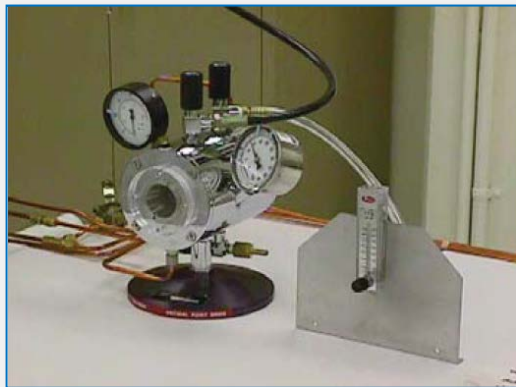


Figure - Schematic Representation of Encapsulator Research

Buse vibrante



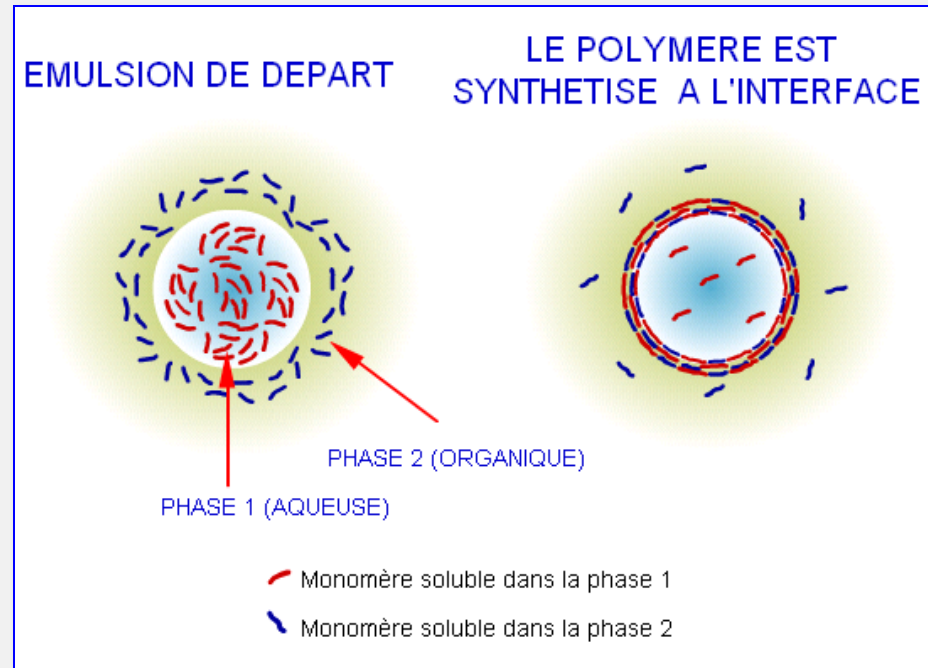
M. Boissière, PhD, UMR 5253 ICGM



## 2. Méthode de préparation :

### ↳ Polycondensation interfaciale

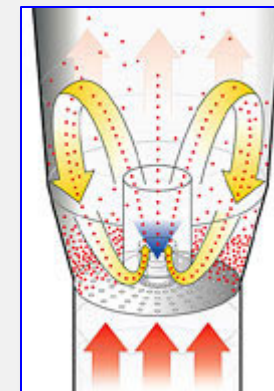
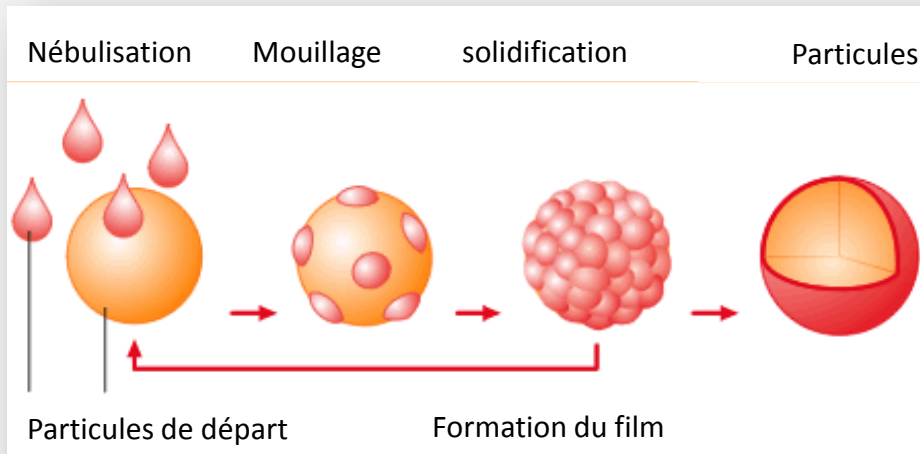
- procédé chimique d'encapsulation
- consiste à faire réagir deux monomères, l'un dans la phase dispersée, l'autre dans la phase dispersante, afin d'obtenir une membrane de polymère à la surface des gouttelettes formées.



## 2. Méthode de préparation :

### 2.2. Microencapsulation en milieu dispersant gazeux

↳ Enrobage en lit d'air fluidisé (« spray-coating »)



## 2. Méthode de préparation :

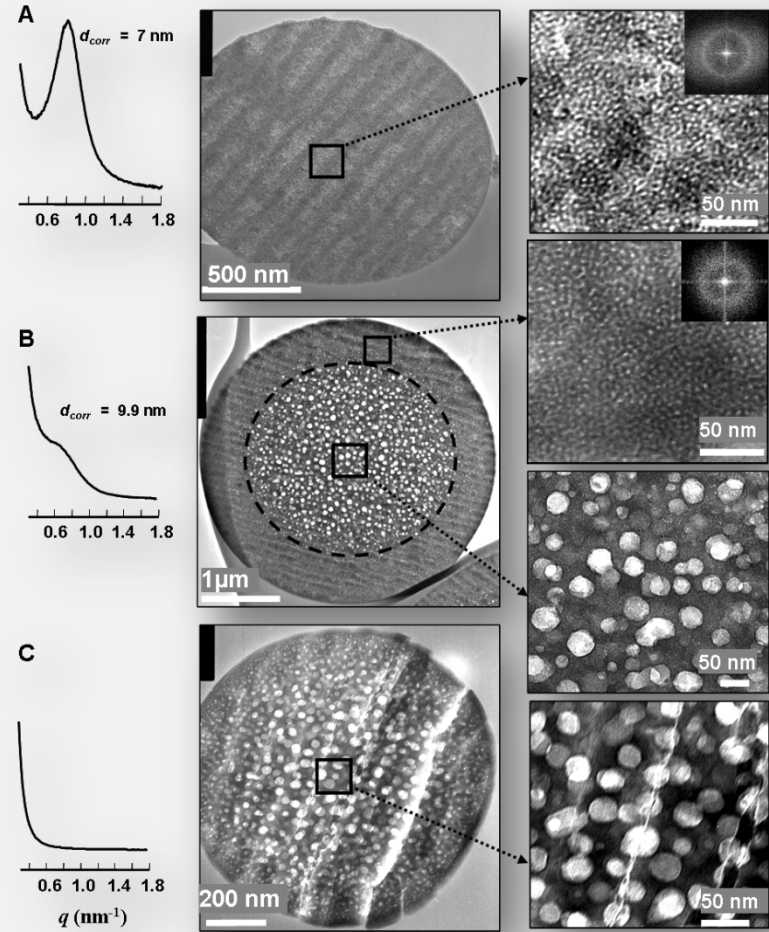
### 2.2. Microencapsulation en milieu dispersant gazeux

↳ Enrobage en lit d'air fluidisé (« spray-drying »)

-Nébulisation d'une formulation liquide contenant le polymère et le principe actif pour la transformer en microparticules sèches

cf cours sur ce sujet

## 2. Méthode de préparation :

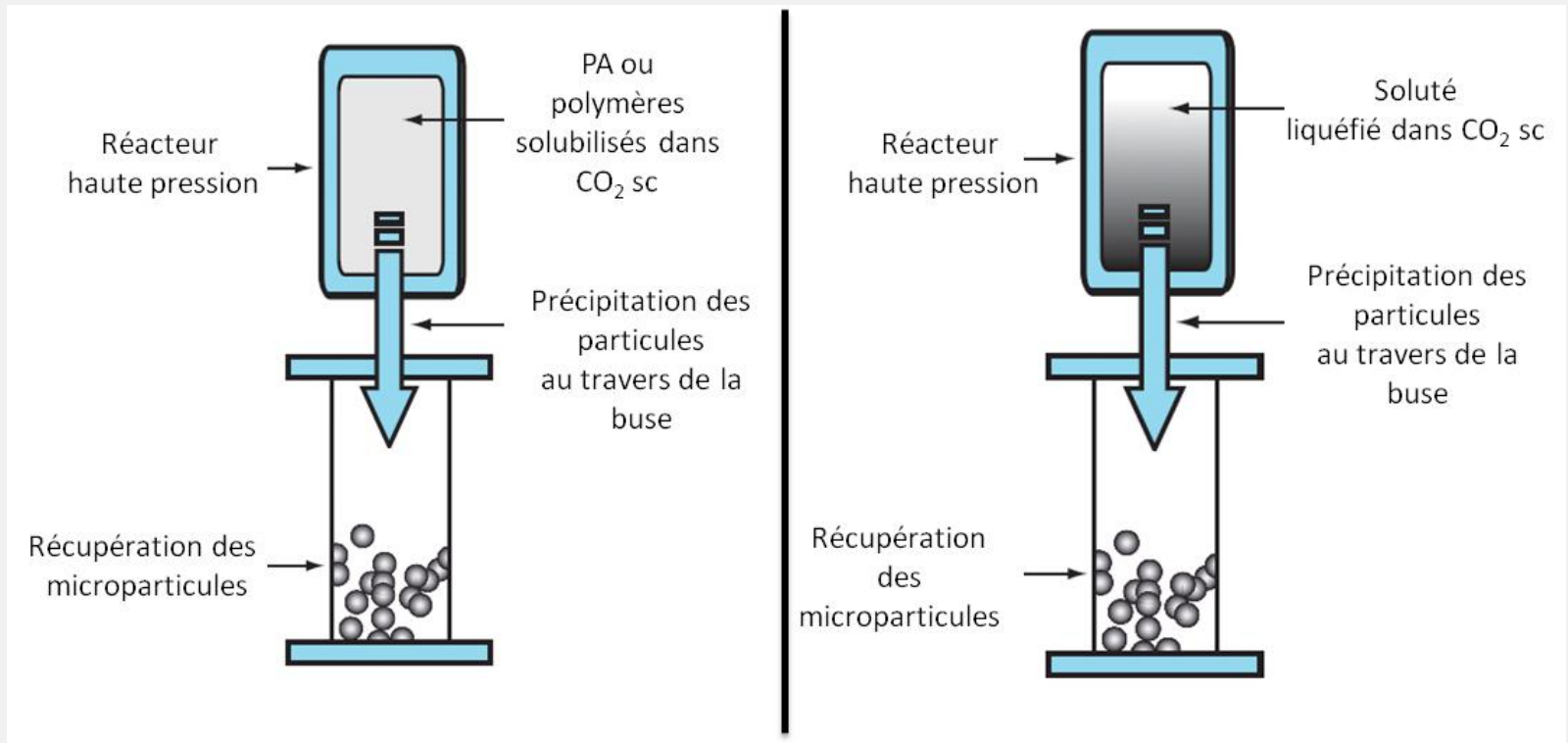


## 2. Méthode de préparation :

### 2.3. Microencapsulation en milieu supercritique

↪ RESS : expansion d'une solution supercritique

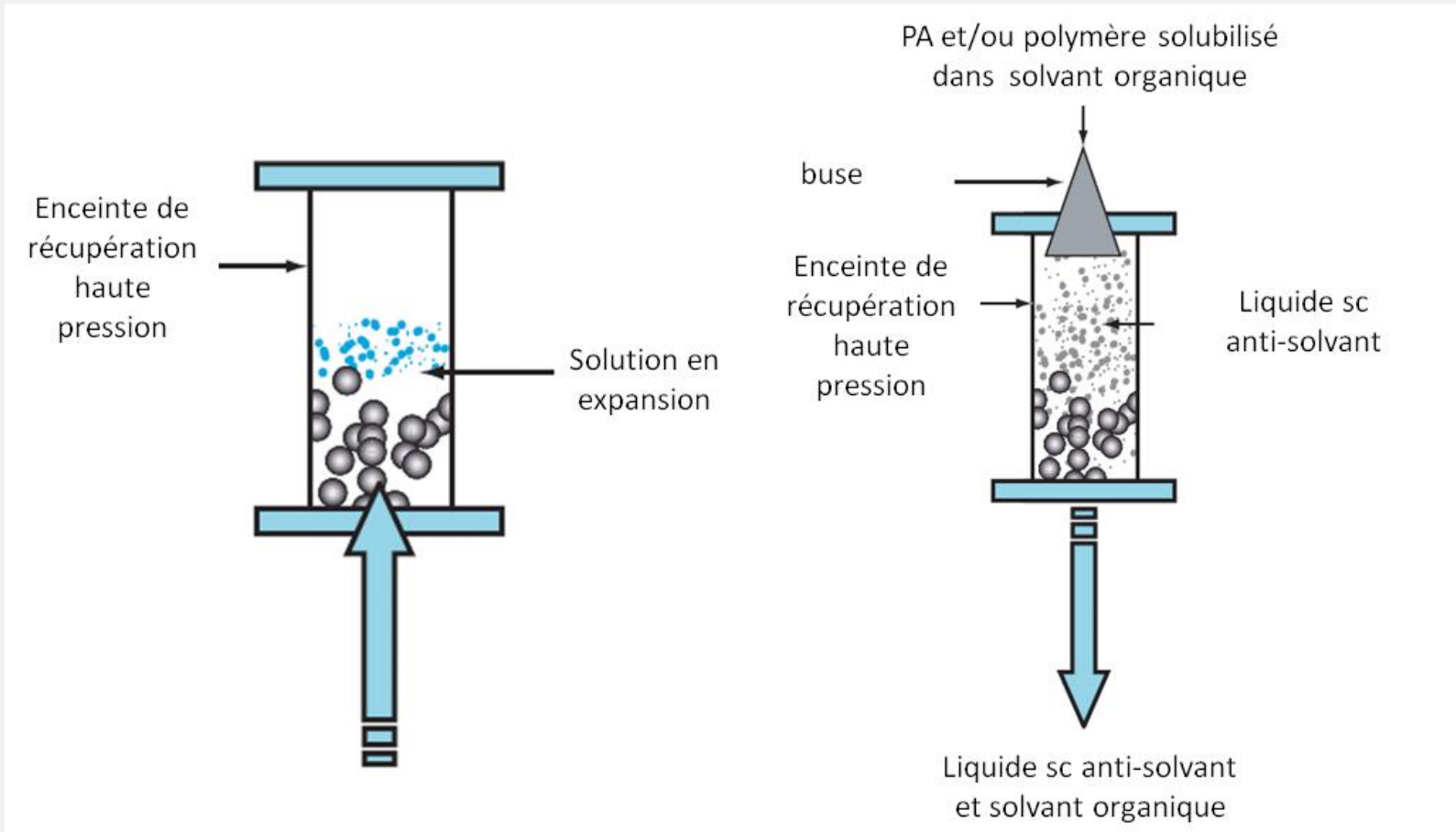
*Fluide supercritique utilisé en tant que solvant*



## 2. Méthode de préparation :

### 2.3. Microencapsulation en milieu supercritique

↪ GAS et AES : Fluide supercritique utilisé en tant que non solvant



## 2. Méthode de préparation :

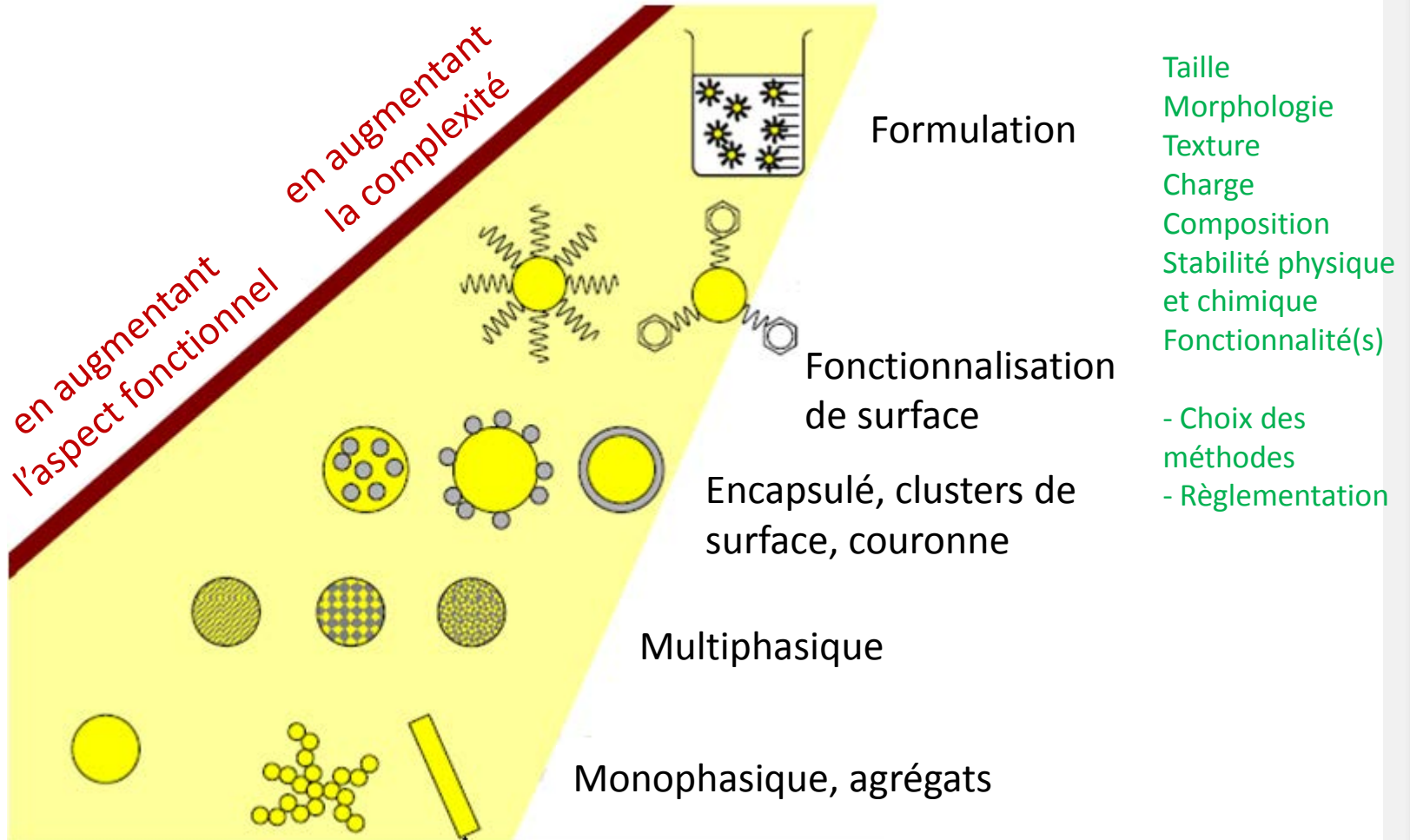
### 2.4. Microencapsulation en absence de solvant

↳ Extrusion sphéronisation → Cf cours granulation

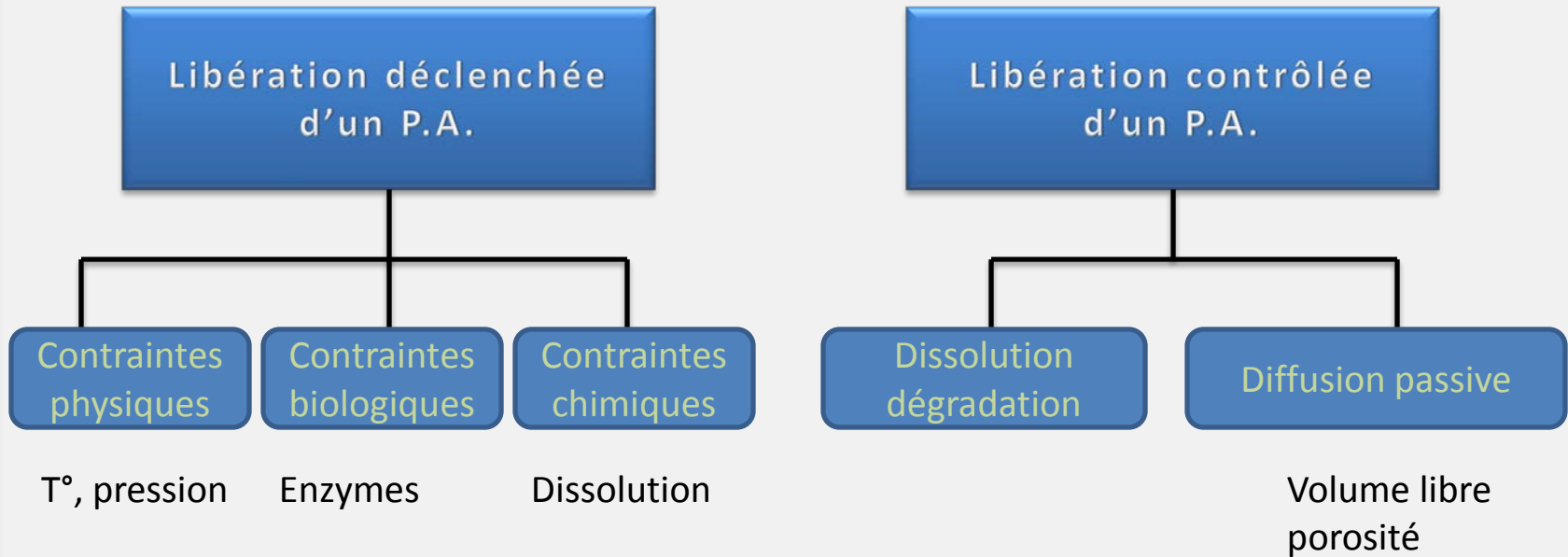
- l'extrusion : passage forcé d'une masse à travers des orifices calibrés
- la sphéronisation: opération de mise en forme sphérique



# Caractérisation



### 3. Mécanismes de libération et applications pharmaceutiques



*Rem : notion de burst*



### 3. Applications pharmaceutiques:

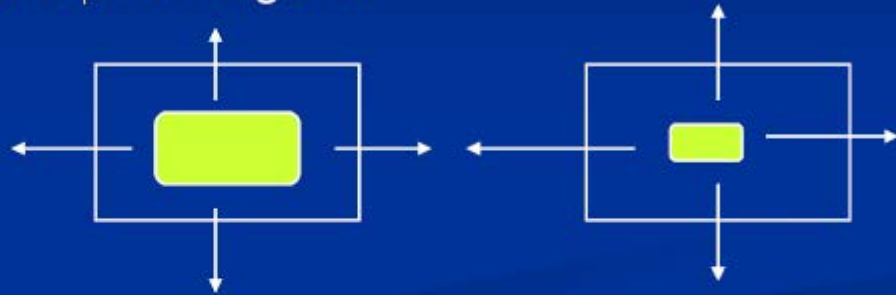
#### Mécanisme de libération :

#### Diffusion du PA

- A travers une matrice homogène



PA + matrice



Diffusion du PA

Temps

- Au cours du temps le volume de la matrice reste constant mais le volume mort, sans PA, augmente

### 3. Applications pharmaceutiques:

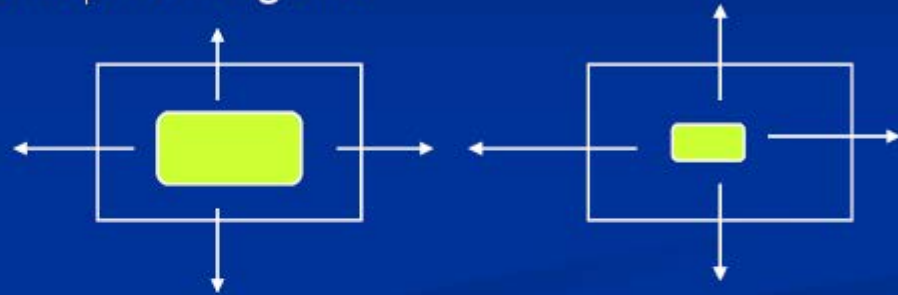
#### Mécanisme de libération :

#### Diffusion du PA

- A travers une matrice homogène



PA + matrice



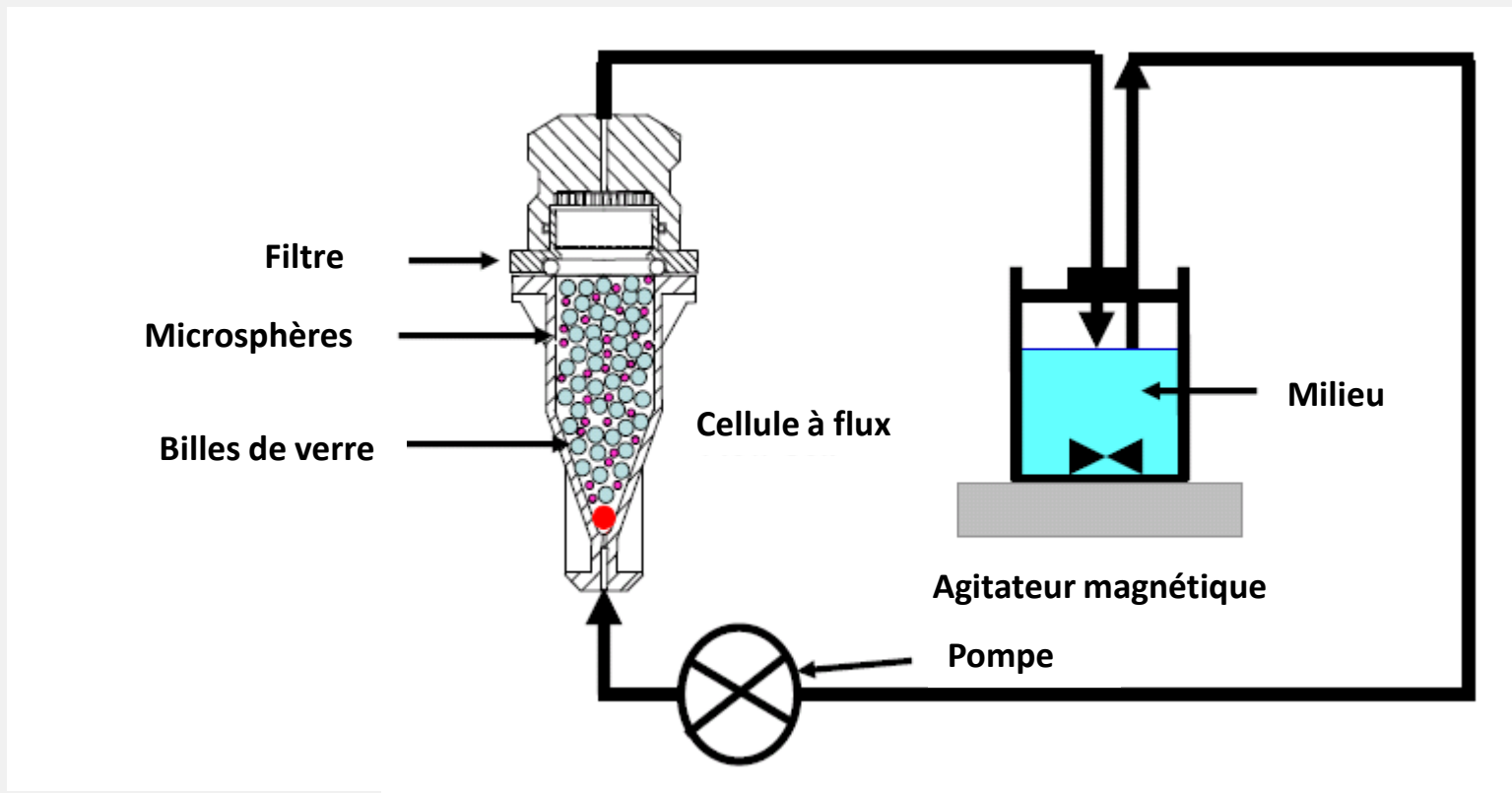
Diffusion du PA

Temps

- Au cours du temps le volume de la matrice reste constant mais le volume mort, sans PA, augmente

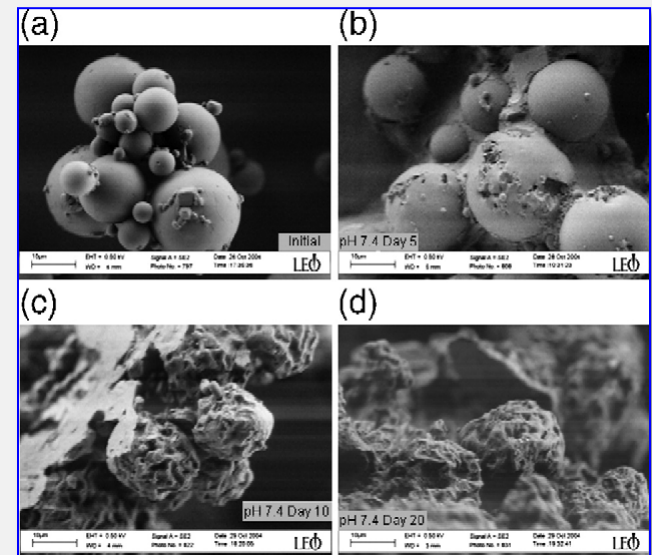
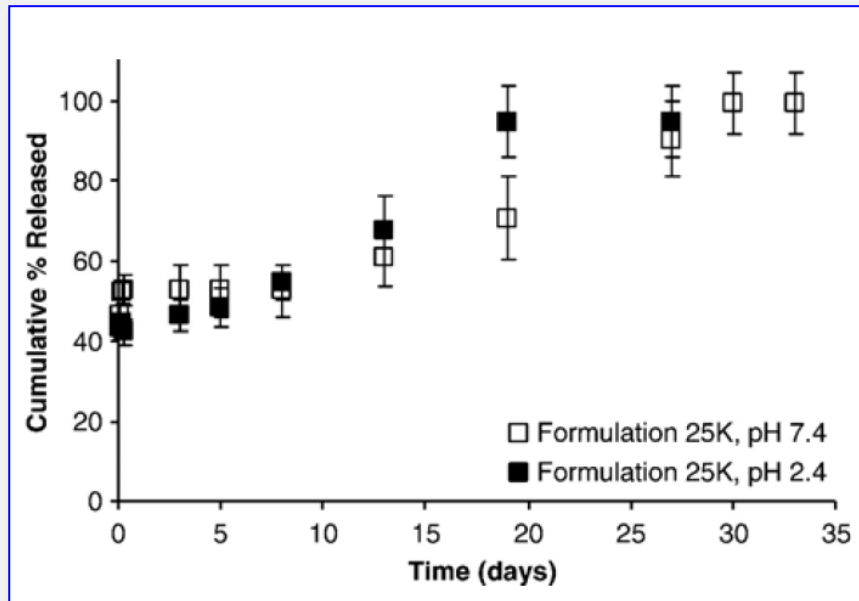
### 3. Applications pharmaceutiques:

Test de dissolution : cellules à flux (USP4) modifié

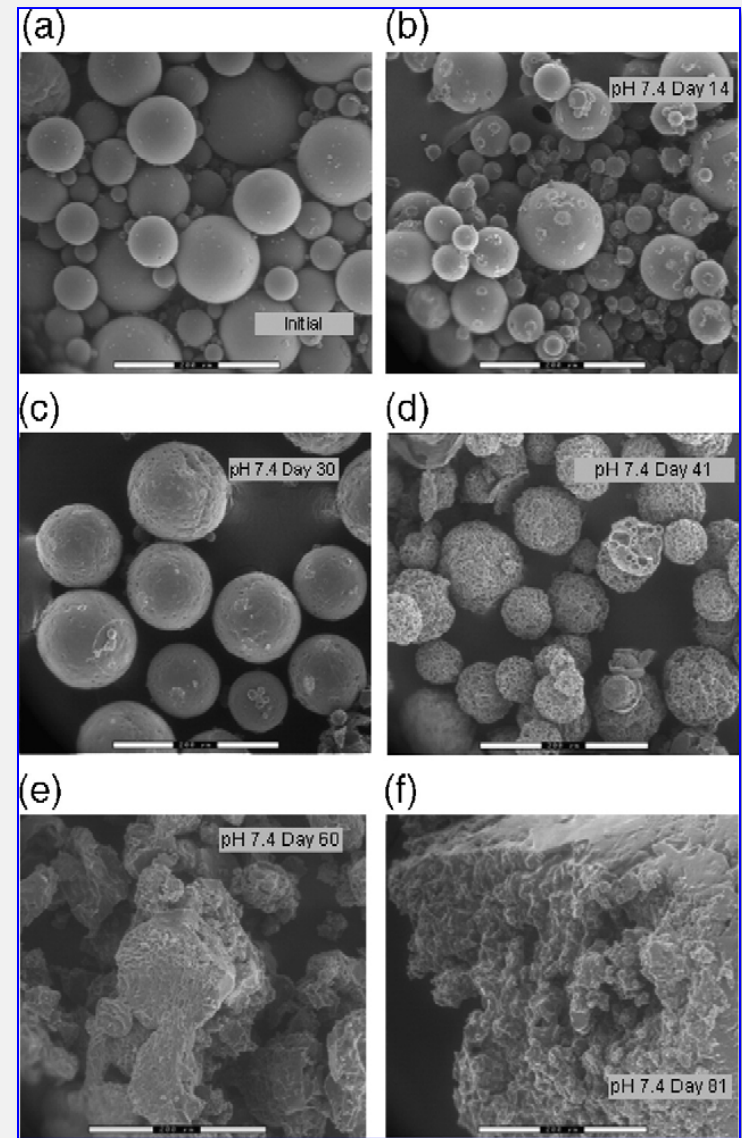
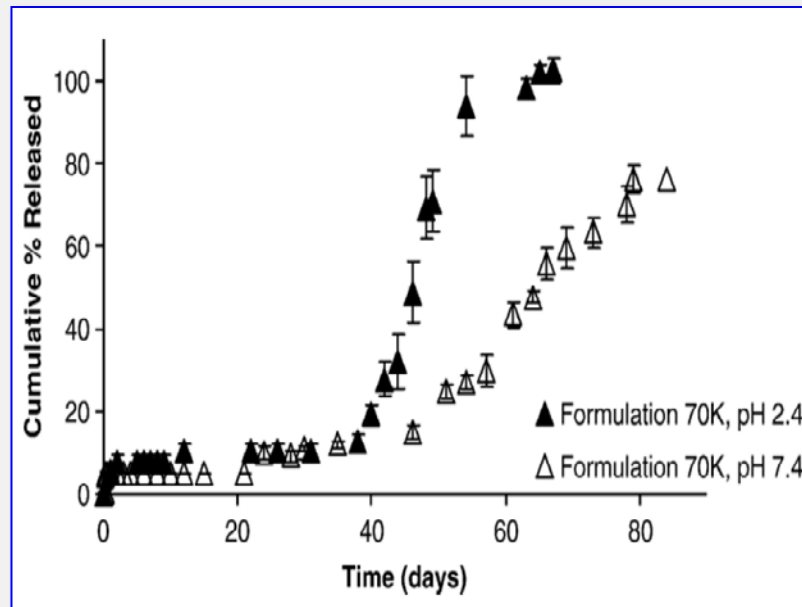


### 3. Applications pharmaceutiques:

Exemple de microsphères PLGA/Dexaméthasone  
USP4, 37°C – Etude de l'influence de la MM du copolymère



### 3. Applications pharmaceutiques:

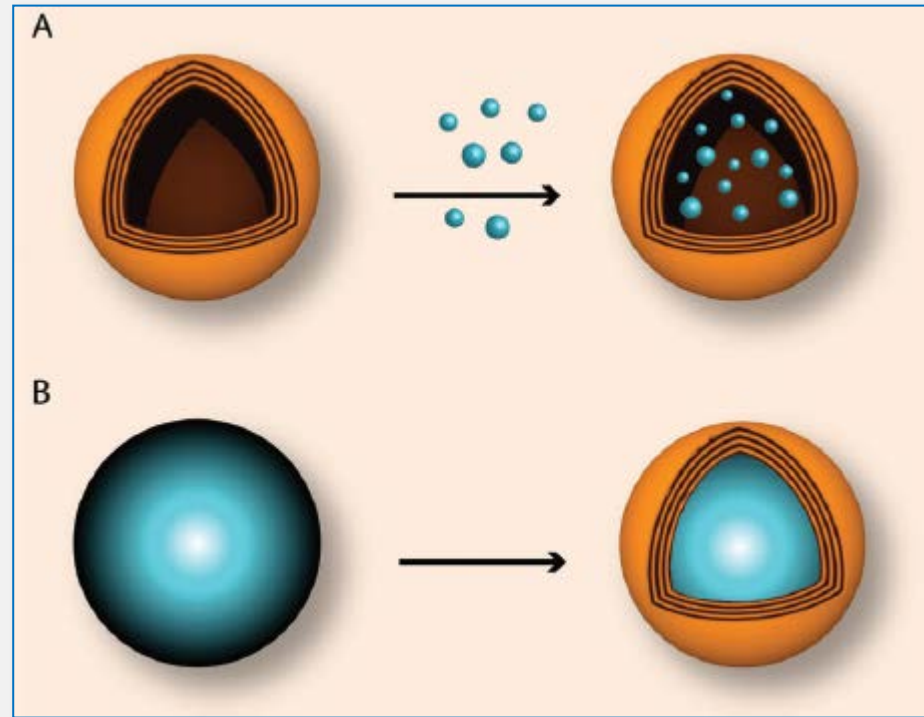


## 2. Méthode de préparation :

Matériaux enrobants	Procédés	Applications principales	Produits commercialisés en France
Homopolymères et copolymères des acides lactique et glycolique (PLA, PLGA)	Evaporation-extraction de solvant Milieu supercritique Spray-drying Coacervation simple Extrusion-broyage-sphéronisation	Libération prolongée de petites molécules ou de peptides par voie parentérale	Enantone LP Sandostatine LP Décapeptyl LP Somatuline LP Risperdal Consta
Ethylcellulose Hydroxypropylméthylcellulose Esters de cellulose	Coacervation simple Spray-drying , Spray-coating Evaporation-extraction de solvant	Masquage de goût et libération prolongée par voie orale	Pentasa Diffu-K
Gélatine / Polysaccharides	Coacervation complexe	Pharmacie – Parfums – Arômes	Parapsyllium
Amidon	Spray-drying	Ferments – Epices - Huiles – Vitamines	Biacton (Vétérinaire)

## Stratégies d'encapsulation: *vers des matériaux de plus grande complexité et fonctionnalités*

(A) Encapsulation dans des capsules polymères préformées

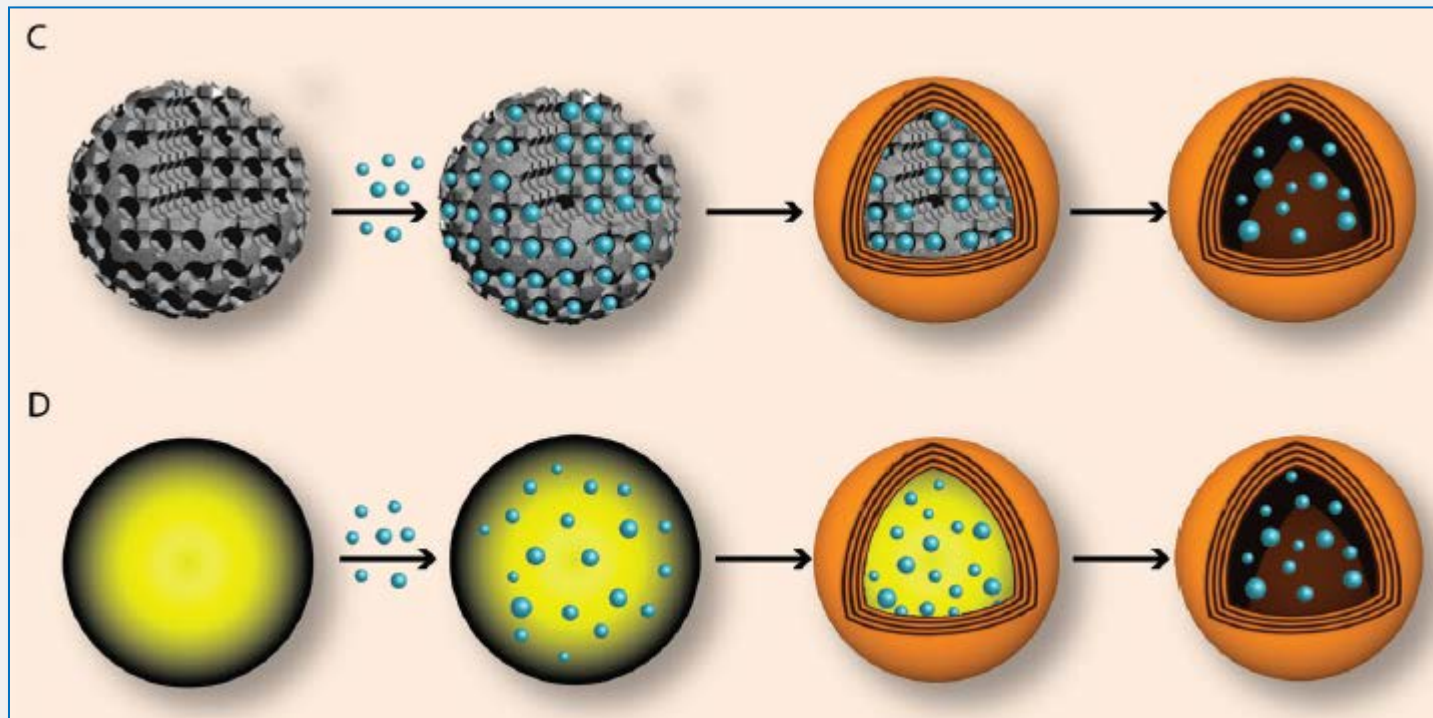


(B) Enrobage par des polymères sur un cristal

## Stratégies d'encapsulation: *vers des matériaux de plus grande complexité et fonctionnalités*

(C) pré-encapsulation et enrobage par des polymères dans des particules mésoporeuses

(D) pré-encapsulation et enrobage d'une émulsion par des polymères



## Stratégies d'encapsulation: *vers des matériaux de plus grande complexité et fonctionnalités*

(E) Assemblage d'un capsosome avec des liposomes

(F) Autoassemblage de copolymères blocs sous forme de polymersomes

