

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 986 165

②1 N° d'enregistrement national : **12 50875**

⑤1 Int Cl⁸ : **B 01 J 13/20 (2013.01)**

①2

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 **Date de dépôt** : 31.01.12.

③0 **Priorité** :

④3 **Date de mise à la disposition du public de la demande** : 02.08.13 Bulletin 13/31.

⑤6 **Liste des documents cités dans le rapport de recherche préliminaire** : *Se reporter à la fin du présent fascicule*

⑥0 **Références à d'autres documents nationaux apparentés** :

⑦1 **Demander(s)** : CAPSUM Société par actions simplifiée — FR.

⑦2 **Inventeur(s)** : BIBETTE JEROME et GOUTAYER MATHIEU.

⑦3 **Titulaire(s)** : CAPSUM Société par actions simplifiée.

⑦4 **Mandataire(s)** : CABINET LAVOIX Société par actions simplifiée.

⑤4 **PROCEDE DE PREPARATION DE CAPSULES RIGIDIFIEES.**

⑤7 La présente invention a pour objet un procédé de préparation de capsules comprenant un coeur liquide, une enveloppe intermédiaire rigidifiée et une enveloppe externe gélifiée, comprenant une étape de formation d'une goutte multi-composante, une étape de gélification et une étape de rigidification.

La présente invention a aussi pour objet un procédé de préparation de capsules comprenant un coeur liquide et une enveloppe rigidifiée, comprenant une étape de formation d'une goutte multi-composante, une étape de gélification, une étape de rigidification et une étape de dépolymérisation.

FR 2 986 165 - A1



Procédé de préparation de capsules rigidifiées

La présente invention concerne un procédé de préparation de capsules rigidifiées, chaque capsule comprenant notamment :

- 5 - un cœur liquide comprenant un agent actif, et
- une enveloppe rigidifiée encapsulant totalement le cœur liquide à sa périphérie.

10 WO 2010/063937 décrit un procédé pour la préparation de capsules présentant une enveloppe extérieure gélifiée de faible épaisseur, formée d'alginate. Ces capsules sont formées par co-extrusion de gouttes à la sortie d'une double enveloppe.

Un tel procédé permet d'encapsuler d'une manière simple et efficace une grande variété de produits liquides.

15 Un tel procédé présente néanmoins quelques limitations en fonction de la nature du liquide à encapsuler. En particulier, il est fastidieux d'encapsuler des préparations qui interagissent avec le liquide contenant le polyélectrolyte liquide propre à gélifier. Ainsi, les solutions contenant des ions tels que du calcium ou d'autres ions bivalents, des solutions contenant une concentration élevée d'alcool, par exemple supérieure à 30% en volume, ou encore des solutions avec un pH inférieur à 4,5 sont plus difficiles à encapsuler à l'aide du procédé décrit dans WO 2010/063937.

20 Par ailleurs, les structures obtenues ont des limites intrinsèques face à certaines utilisations. Ces limites sont fixées par les propriétés des couches externes, généralement de type hydrogel. En effet, une couche d'hydrogel est très perméable, ce qui peut poser problème lorsque l'on cherche à encapsuler des espèces de taille moléculaire, susceptibles de diffuser à travers l'enveloppe externe perméable d'hydrogel. La présence
25 d'une couche d'huile interne peut participer à augmenter les propriétés d'encapsulation, mais cette solution peut s'avérer insuffisante dans de nombreuses situations pratiques.

Un but de l'invention est donc de fournir un nouveau procédé de préparation de capsules, permettant de remédier à ces contraintes.

30

Un but de l'invention est d'obtenir des capsules contenant une grande variété de liquides et qui restent néanmoins faciles à former, tout en présentant une enveloppe résistante, de faible épaisseur, pour assurer la désagrégation efficace de la capsule lorsque le liquide contenu dans la capsule doit être libéré.

Un autre but de l'invention est d'obtenir, dans des conditions douces, des capsules résistantes, présentant une grande variété de fonctions de surface, notamment utiles dans le domaine des biotechnologies.

5 La présente invention a pour objet un procédé de préparation de capsules comprenant une étape de formation d'une enveloppe rigidifiée autour du cœur liquide des capsules, destinée à satisfaire les contraintes d'encapsulation, c'est-à-dire éviter la fuite au stockage et permettre le relargage à la demande.

10 Cette enveloppe est formée lors d'une étape de rigidification, au cours de laquelle ladite enveloppe est elle-même protégée par une enveloppe externe gélifiée, qui a pour rôle de maintenir la structure multicouche des capsules avant la rigidification de l'enveloppe.

15 Suite à l'étape de rigidification, l'enveloppe externe gélifiée peut être éliminée, pour fournir des capsules comprenant une enveloppe externe rigidifiée, pouvant présenter tout type de fonctionnalité à leur surface.

20 La présente invention a pour objet un procédé de préparation de capsules, chaque capsule comprenant un cœur liquide et une enveloppe intermédiaire rigidifiée encapsulant totalement à sa périphérie le cœur liquide, ledit procédé comprenant les étapes suivantes de :

- formation d'une goutte liquide multi-composante comprenant :
 - un cœur liquide,
 - une enveloppe intermédiaire liquide formée d'une composition intermédiaire comprenant au moins un premier réactif R1, encapsulant totalement à sa périphérie le cœur liquide, et
 - une enveloppe externe liquide formée d'une composition aqueuse externe, différente de la composition intermédiaire, ladite composition comprenant au moins un polyélectrolyte différent du premier réactif R1 et au moins un tensio-actif, encapsulant totalement à sa périphérie l'enveloppe intermédiaire,
- gélification par immersion de ladite goutte liquide multi-composante dans une solution gélifiante contenant un réactif propre à gélifier le polyélectrolyte de l'enveloppe externe liquide, pour obtenir une capsule gélifiée comprenant une enveloppe externe gélifiée,

- rigidification du premier réactif R1 de l'enveloppe intermédiaire liquide, pour obtenir une capsule gélifiée et rigidifiée comprenant une enveloppe intermédiaire rigidifiée, et
- la récupération desdites capsules gélifiées et rigidifiées.

5

Dans le cadre de la présente description, on entend par « capsule gélifiée » une capsule comprenant un cœur liquide et une enveloppe gélifiée. Avantageusement, une capsule gélifiée ne comprend pas d'enveloppe rigidifiée, mais peut comprendre une enveloppe intermédiaire liquide.

10

Dans le cadre de la présente description, on entend par « capsule gélifiée et rigidifiée » une capsule comprenant un cœur liquide, une enveloppe gélifiée et une enveloppe rigidifiée. Avantageusement, l'enveloppe gélifiée encapsule totalement à sa périphérie l'enveloppe rigidifiée, qui encapsule elle-même totalement à sa périphérie le cœur liquide.

15

Par l'étape de rigidification du procédé de l'invention, le module élastique de l'enveloppe intermédiaire devient non nul.

20

Dans le cadre de la présente invention, l'enveloppe intermédiaire liquide peut être rigidifiée selon tout mode de rigidification envisageable, comme par exemple par polymérisation, par précipitation, par agrégation colloïdale ou bien par transition vitreuse généralement provoquée par une variation de température.

25

De telles capsules, qui comportent un cœur liquide encapsulé par une enveloppe rigidifiée sensiblement solide, présentent des applications dans de nombreux domaines techniques.

30

Dans l'industrie pharmaceutique ou dans l'industrie cosmétique, les capsules précitées sont notamment remplies de produits biologiquement ou cosmétiquement actifs. Elles sont utilisées notamment pour protéger leur contenu et contrôler le relargage du produit qu'elles contiennent.

35

De telles capsules sont aussi utilisées dans des applications en biochimie pour immobiliser des cellules dans des bioréacteurs, ou comme cellules artificielles dans des implants.

35

Le cœur liquide est généralement constitué d'une composition interne, généralement liquide ou légèrement visqueuse, qui peut être aqueuse ou huileuse. La composition interne peut également être une dispersion de gouttes d'eau dans une phase

huileuse, ou bien une dispersion de gouttes d'huile dans une phase aqueuse, ou tout type d'émulsion multiple de type eau/huile/eau ou huile/eau/huile.

Le cœur liquide peut éventuellement comprendre des particules solides en suspension, telles que des nanoparticules métalliques, des particules minérales ou des particules composites par exemple. Avantagement, lorsqu'elles sont présentes, la taille desdites particules est comprise de 10 nm à 10 µm.

Le cœur liquide comprend généralement un ou plusieurs agents actifs, choisis parmi les agents cosmétiques, pharmaceutiques, comestibles, détergents, ou lubrifiants, qui peuvent être hydrophiles ou hydrophobes.

Dans une variante, le cœur liquide comprend un principe actif cosmétique tel que le hyaluronate de sodium ou d'autres molécules hydratantes/réparatrices, de vitamines, des enzymes, des actifs anti-rides, anti-âge, protecteurs/anti radicalaires, antioxydants, apaisants, adoucissants, anti irritants, tenseurs/lissants, émoullissants, amincissants, anti capitons, raffermissant, gainants, drainants, anti inflammatoires, dépigmentants, blanchissants, autobronzants, exfoliants, stimulant le renouvellement cellulaire ou stimulant la microcirculation cutanée, absorbants ou filtrants les UV, antipelliculaires.

Dans une autre variante, le cœur liquide comprend un produit biologiquement actif choisi avantagement parmi les anticoagulants, les anti-thrombogéniques, les agents anti-mitotiques, les agents anti-prolifération, antiadhésion, anti-migration, les promoteurs d'adhésion cellulaire, les facteurs de croissance, les molécules antiparasitaires, les anti-inflammatoires, les angiogéniques, les inhibiteurs de l'angiogenèse, les vitamines, les hormones, les protéines, les antifongiques, les molécules antimicrobiennes, les antiseptiques ou les antibiotiques.

Le cœur liquide peut comprendre également des excipients, tels que des épaississants, ou des modificateurs de rhéologie. Ces épaississants sont par exemple des polymères, des cross-polymères, des microgels, des gommes ou des protéines, dont des polysaccharides, des celluloses, des polyosides, des polymères et co-polymères à base de silicone, des particules colloïdales (silice, argiles, latex...).

En variante, le cœur liquide contient des agents réactifs tels que des protéines ou des réactifs destinés à former un bioréacteur, à former des cellules artificielles pour des implants, ou encapsuler des tissus en croissance ou matures.

En variante, le cœur liquide peut contenir des cellules ou des organismes procaryotes ou eucaryotes. Un produit cosmétique pouvant être contenu dans le cœur liquide est par exemple cité dans la Directive 93/35/CEE du Conseil datée du 14 juin 1993. Ce produit est par exemple une crème, une émulsion, une lotion, un gel et une huile pour la peau (mains, visage, pieds, etc.), un fond de teint (liquide, pâte) une préparation

pour bains et douches (sels, mousses, huiles, gels, etc.), un produit de soins capillaires (teintures capillaires et décolorants), un produit de nettoyage (lotions, poudres, shampoings), un produit d'entretien pour la chevelure (lotions, crèmes, huiles), un produit de coiffage (lotions, laques, brillantines), un produit pour le rasage (savons, mousses, lotions, etc.), un produit destiné à être appliqué sur les lèvres, un produit solaire, un produit de bronzage sans soleil, un produit permettant de blanchir la peau, un produit antirides.

Les produits comestibles propres à être consommés par un être humain ou par un animal sont avantageusement des purées de légumes ou de fruits telles que la purée de mangue, de la purée de poire, de la purée de coco, de la crème d'oignons, de poireaux, de carottes, ou d'autres préparations pouvant mélanger plusieurs fruits ou légumes. En variante, il s'agit d'huiles telles qu'une huile alimentaire, du type huile d'olive, huile de soja, huile de grains de raisin, huile de tournesol, ou toute autre huile extraite des végétaux.

Dans une autre variante, le cœur liquide peut comprendre des agents destinés à des fins de détergence, des mastics ou des enduits, des agents de lubrification, ou bien des agents destinés à l'industrie du bâtiment en général.

Dans le cadre de la présente description, on entend par « composition huileuse » une composition ayant la propriété de solubiliser des composés apolaires, tels que des corps gras, des huiles ou des lipides.

Une composition huileuse, encore appelée hydrophobe, est insoluble dans l'eau. Elle comprend de préférence un corps gras, une huile ou un mélange d'huiles d'origine végétale, animale ou minérale.

A titre d'huile végétale, on peut par exemple citer l'huile d'amande douce, l'huile de jojoba, l'huile de palme ou le phytosqualane.

A titre de corps gras, on peut par exemple citer les esters d'alcools gras et/ou d'acides gras, typiquement en C_1 - C_{20} , tels que le myristate d'isopropyle, le myristate de glycérol, l'isononanoate d'isononyle, les triglycérides d'acide caprylique ou d'acide caprique, le palmitate d'isopropyle et le palmitate d'éthyle. On peut citer également les huiles de silicone ou polysiloxanes, tels que les polydiméthylsiloxanes (PDMS).

A titre d'huile animale, on peut par exemple citer le squalène.

A titre d'huile minérale, on peut par exemple citer le polyisobutylène hydrogéné, l'isododécane ou les huiles de paraffine.

Dans le cadre de la présente description, on entend par « composition aqueuse » une composition ayant la propriété de solubiliser des composés polaires.

5 L'enveloppe intermédiaire est formée d'une composition intermédiaire, qui peut être aqueuse ou huileuse. Le premier réactif R1 de l'enveloppe intermédiaire peut être de type hydrophile ou de type lipophile. Le premier réactif R1 peut être dissous ou bien sous forme de dispersion dans la composition intermédiaire. La composition intermédiaire peut notamment être une composition comprenant une dispersion de particules du premier réactif R1, dans une phase continue aqueuse ou huileuse. La composition intermédiaire
10 est typiquement un latex de polymères, tel qu'un latex naturel.

L'enveloppe externe est formée d'une composition aqueuse externe et comprend au moins un polyélectrolyte qui est différent du premier réactif R1, et au moins un tensio-actif.

15 La composition aqueuse externe est différente de la composition intermédiaire.

L'enveloppe externe comprend de préférence une quantité réduite de tensio-actif.

Le pourcentage massique de tensio-actifs compris dans l'enveloppe externe est généralement inférieur ou égal à 0,5%, de préférence inférieur ou égal à 0,2% et préférentiellement inférieur à 0,1%, par rapport à la masse de l'enveloppe externe.

20

Dans le cadre de la présente description, on entend par « tensio-actif » une molécule amphiphile présentant deux parties de polarité différente, l'une lipophile et apolaire, l'autre hydrophile et polaire. Un tensio-actif peut être de type ionique (cationique ou anionique), zwitterionique ou non-ionique.

25

Dans le cadre de la présente description, on entend par « goutte multi-composante » une goutte liquide constituée d'un cœur central liquide, d'une enveloppe intermédiaire liquide, encapsulant totalement à sa périphérie le cœur liquide, et d'une enveloppe externe liquide encapsulant totalement à sa périphérie l'enveloppe intermédiaire liquide.

30

L'enveloppe intermédiaire est au contact du cœur et de l'enveloppe externe et maintient le cœur hors de contact de l'enveloppe externe.

35

Production des gouttes multi-composante

La production de ce type de goutte est généralement effectuée par co-extrusion de différentes compositions, à savoir la composition interne, la composition intermédiaire, et la composition aqueuse externe, telles que définies dans le procédé précité.

5 Selon un mode de réalisation, la composition interne est aqueuse et la composition intermédiaire est huileuse.

Selon un autre mode de réalisation, la composition interne est huileuse et la composition intermédiaire est aqueuse.

10 Selon un autre mode de réalisation, la composition interne est aqueuse et la composition intermédiaire est aqueuse.

La production de gouttes multi-composante par co-extrusion peut se faire par exemple par convoyage séparé dans une triple enveloppe de trois flux : un premier flux constitué de la composition interne, un deuxième flux constitué de la composition intermédiaire et un troisième flux constitué de la composition aqueuse externe, tel que décrit dans la demande FR 1061404.

15 A la sortie de la triple enveloppe, les trois flux entrent en contact et se forme alors une goutte multi-composante, selon un mode hydrodynamique dit de « dripping » (goutte-à-goutte, décrit notamment dans WO 2010/063937) ou de « jetting » (formation d'un jet liquide à la sortie de la triple enveloppe, décrit notamment dans FR 10 56925). Le premier flux constitue le cœur liquide, le deuxième flux constitue l'enveloppe intermédiaire liquide et le troisième flux constitue l'enveloppe externe liquide.

20 Selon le mode de production, chaque goutte multi-composante se détache de la triple enveloppe et chute dans un volume d'air, avant d'être immergée dans une solution gélifiante S1 contenant un réactif propre à gélifier le polyélectrolyte de l'enveloppe externe liquide, pour former l'enveloppe externe gélifiée des capsules selon l'invention.

30 Selon certaines variantes, les gouttes multi-composantes peuvent comprendre des couches supplémentaires entre l'enveloppe externe et le cœur liquide, autre que l'enveloppe intermédiaire. Ce type de goutte peut être préparé par convoyage séparé de multiples compositions dans des dispositifs à multiples enveloppes.

Etape de gélification

35 Lorsque la goutte multi-composante entre en contact de la solution gélifiante, le réactif propre à gélifier le polyélectrolyte présent dans la solution gélifiante forme alors des liaisons entre les différentes chaînes de polyélectrolyte présentes dans l'enveloppe

externe liquide, passant alors à l'état gélifié, provoquant ainsi la gélification de l'enveloppe externe liquide.

Sans vouloir être lié à une théorie particulière, lors du passage à l'état gélifié du polyélectrolyte, les chaînes individuelles de polyélectrolyte présentes dans l'enveloppe externe liquide se raccordent les unes aux autres pour former un réseau réticulé, aussi appelé hydrogel.

Dans le cadre de la présente description, le polyélectrolyte présent dans l'enveloppe externe gélifiée est à l'état gélifié et est également appelé polyélectrolyte à l'état gélifié ou encore polyélectrolyte gélifié.

Une enveloppe externe gélifiée, propre à retenir l'ensemble constitué par le cœur et l'enveloppe intermédiaire est ainsi formée. Cette enveloppe externe gélifiée présente une tenue mécanique propre, c'est-à-dire qu'elle est capable d'entourer totalement l'enveloppe intermédiaire et de retenir le cœur encapsulé par cette enveloppe intermédiaire. Ceci a pour effet de maintenir la structure interne du cœur liquide et de l'enveloppe intermédiaire.

De manière générale, l'enveloppe externe gélifiée se présente sous la forme d'une enveloppe monocouche, encapsulant totalement l'enveloppe intermédiaire liquide à sa périphérie.

Les capsules selon l'invention séjournent dans la solution gélifiante le temps que l'enveloppe externe soit complètement gélifiée.

Les capsules gélifiées peuvent ensuite éventuellement être collectées et plongées dans une solution aqueuse de rinçage, généralement essentiellement constituée d'eau, afin de rincer les capsules gélifiées formées. Cette étape de rinçage permet d'extraire de l'enveloppe externe gélifiée un éventuel excès du réactif propre à gélifier de la solution gélifiante, et tout ou partie du tensio-actif (ou d'autres espèces) contenu initialement dans la composition aqueuse externe.

La présence d'un tensio-actif dans la composition aqueuse externe permet d'améliorer la formation et la gélification des gouttes multi-composantes selon le procédé tel que décrit précédemment.

Le polyélectrolyte de l'enveloppe externe gélifiée des capsules selon l'invention est avantageusement choisi parmi les polyélectrolytes réactifs aux ions multivalents.

Dans le cadre de la présente description, on entend par « polyélectrolyte réactif aux ions multivalents » un polyélectrolyte susceptible de passer d'un état liquide dans une solution aqueuse à un état gélifié sous l'effet d'un contact avec une solution gélifiante

contenant des ions multivalents tels que des ions d'un métal alcalino-terreux choisis par exemple parmi les ions calcium, baryum ou magnésium.

5 A l'état liquide, les chaînes individuelles de polyélectrolyte sont sensiblement libres de s'écouler les unes par rapport aux autres. Une solution aqueuse de 2% en masse de polyélectrolyte présente alors un comportement purement visqueux aux gradients de cisaillement caractéristiques du procédé de mise en forme. La viscosité de cette solution à cisaillement nul est entre 50 mPa.s et 10000 mPa.s, avantageusement entre 3000 mPa.s et 7000 mPa.s.

10 Les chaînes individuelles de polyélectrolyte à l'état liquide présentent avantageusement une masse molaire supérieure à 65 000 g/moles.

Ladite solution gélifiante S1 est par exemple une solution aqueuse d'un sel de type X_nM_m où X est par exemple un ion halogénure tel qu'un ion chlorure, bromure, iodure ou fluorure, ou bien encore un ion tartrate, et M est avantageusement un cation multivalent d'un alcalino-terreux tel que le calcium, le magnésium ou le baryum, et n et m sont supérieurs ou égaux à 1.

La concentration en sel de type X_nM_m dans la solution gélifiante est avantageusement comprise de 5 % à 20 % en masse.

20 A l'état gélifié, les chaînes individuelles de polyélectrolyte forment, avec les ions multivalents, un réseau tridimensionnel cohérent qui retient le cœur et l'enveloppe intermédiaire et empêche son écoulement. Les chaînes individuelles sont retenues les unes par rapport aux autres et ne peuvent pas s'écouler librement les unes par rapport aux autres. De plus le gel a un seuil de contrainte à l'écoulement. Ce seuil de contrainte est supérieur à 0,05 Pa. Le gel possède également un module d'élasticité non-nul et supérieur à 35 kPa.

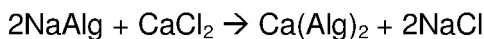
25 Le polyélectrolyte est de préférence un polymère biocompatible inoffensif pour le corps humain. Il est par exemple produit biologiquement.

30 Avantageusement, il est choisi parmi les polysaccharides, les polyélectrolytes de synthèse à base d'acrylates (polyacrylate de sodium, de lithium, de potassium ou d'ammonium, ou polyacrylamide), ou les polyélectrolytes de synthèse à base de sulfonates (poly(styrène sulfonate) de sodium, par exemple).

De préférence, le polyélectrolyte est choisi parmi les polysaccharides alimentaires réactifs aux ions multivalents.

Plus particulièrement, le polyélectrolyte est choisi parmi les alginates d'alcalin, tel qu'un alginate de sodium ou un alginate de potassium, les géllanes et les pectines.

35 Dans le cas où le polyélectrolyte est un alginate de sodium (NaAlg), et où le réactif est le chlorure de calcium, la réaction qui se produit lors de la gélification est la suivante :



Les alginates sont produits à partir d'algues brunes appelées « laminaires », désignées par le terme anglais « sea weed ».

De préférence, le polyélectrolyte est un alginate d'alcalin ayant avantageusement une teneur en bloc α -L-gulonate supérieure à 50%, notamment supérieure à 55%, voire supérieure à 60%.

Le polyélectrolyte est par exemple un alginate de sodium.

Selon un mode de réalisation préféré, le pourcentage massique total en polyélectrolyte dans la phase externe gélifiée est compris de 0,5% à 5%, de préférence inférieur à 3%.

Le pourcentage massique total en polyélectrolyte dans la phase externe gélifiée est par exemple égal à 2%.

Etape de rigidification

Les capsules gélifiées obtenues à l'issue de l'étape de gélification, éventuellement rincées, subissent ensuite une étape de rigidification du premier réactif R1.

A titre de premier réactif R1, on peut utiliser un polymère ou un mélange de polymères, éventuellement présents sous forme de dispersion colloïdale. On peut également utiliser un monomère ou un mélange de monomères.

Afin d'effectuer cette étape, les capsules gélifiées sont généralement plongées dans un bain de rigidification.

Selon une première variante, le bain de rigidification correspond à la solution gélifiante utilisée lors de l'étape de gélification. Avantageusement, les capsules sont gélifiées puis rigidifiées dans la solution de gélification.

Selon une autre variante, le bain de rigidification est différent de la solution gélifiante, et il est donc généralement nécessaire de collecter les capsules gélifiées, éventuellement de les rincer, puis de les immerger dans le bain de rigidification pour effectuer l'étape de rigidification.

L'étape de rigidification est typiquement effectuée par coacervation du premier réactif R1 de l'enveloppe intermédiaire liquide.

La rigidification, notamment par coacervation est réalisée en présence de l'enveloppe externe et à travers celle-ci, après sa gélification. L'enveloppe externe joue donc le rôle d'un moule externe pour la réalisation de l'enveloppe intermédiaire rigidifiée.

Selon ce mode de réalisation, la coacervation du premier réactif R1 contenu dans l'enveloppe intermédiaire provoque la rigidification de ladite enveloppe liquide, ce qui présente pour avantage de conférer une résistance mécanique supérieure auxdites capsules.

5 Au sein d'un coacervat comprenant un premier réactif R1 de type polymère, les liaisons liant les chaînes de polymères entre elles sont généralement de type ionique, et sont généralement plus fortes que des liaisons présentes au sein d'une membrane de type tensioactif.

10 Plusieurs modes de coacervation du premier réactif R1 peuvent être utilisés.

Selon un premier mode de réalisation, la coacervation du premier réactif R1 est provoquée par une variation de la température ou du pH, ou par un rayonnement électromagnétique.

15 Selon ce mode de réalisation, le bain de rigidification ne comprend généralement pas d'agent de rigidification, mais induit la coacervation par une variation des conditions réactionnelles, qui peuvent correspondre à une variation de la température, du pH ou des conditions de concentration ou de dilution, ou à l'application d'un rayonnement UV ou IR, de préférence par une variation de la température.

20 Un premier réactif R1 adapté à ce premier mode peut être choisi parmi les biopolymères de type protéine, tels que ceux destinés à former des matrices biologiques extracellulaires. A titre de biopolymère adapté à l'invention, on peut citer le Matrigel™ par exemple, qui est liquide à basse température et devient élastique à température ambiante, ou bien le collagène qui gélifie à basse température.

25 Ce premier mode est particulièrement adapté au domaine des biotechnologies.

Selon un autre mode de réalisation, la coacervation du premier réactif R1 est effectuée par coacervation avec un cation multivalent.

30 Selon une première variante, les cations multivalents sont contenus dans le bain de rigidification (ou éventuellement dans la solution gélifiante) et diffusent à travers l'enveloppe externe gélifiée pour réagir avec le premier réactif R1 et former un coacervat.

L'hydrogel constituant l'enveloppe externe gélifiée est généralement suffisamment perméable pour permettre la perméation de cations multivalents.

35 A titre de premier réactif R1 adapté à cette première variante, on peut citer par exemple un polyélectrolyte hydrophile, plus particulièrement un polysaccharide (toutefois différent du polyélectrolyte de l'enveloppe externe gélifiée).

A titre de premier réactif R1 également adapté à cette première variante, on peut citer le latex naturel, sous forme d'une dispersion colloïdale de polymères. Un cation multivalent adapté à ce mode de réalisation est par exemple un cation d'un alcalino-terreux tel que le calcium, le magnésium ou le baryum.

5

Selon un autre mode de réalisation, la coacervation du premier réactif R1 est effectuée par coacervation avec un deuxième réactif R2, différent du premier réactif R1.

Selon une première variante, le deuxième réactif R2 est contenu dans le bain de rigidification (ou éventuellement dans la solution gélifiante) et diffuse à travers l'enveloppe externe gélifiée pour réagir avec le premier réactif R1 et former un coacervat.

10

L'hydrogel constituant l'enveloppe externe gélifiée est généralement suffisamment perméable pour permettre la perméation de tels polymères.

15

Selon une autre variante, le deuxième polymère P2 est contenu dans la composition intermédiaire formant l'enveloppe intermédiaire liquide avant même l'immersion dans le bain de rigidification, et, lors de l'immersion dans le bain de rigidification, une variation des conditions de température ou de pH provoque la coacervation du premier réactif R1 avec ledit deuxième réactif R2.

20

La formation du coacervat entre les deux réactifs R1 et R2 est généralement provoquée par une variation des conditions du milieu réactionnel (température, pH, concentration en réactifs, etc.), généralement provoquée par l'immersion dans le bain de rigidification.

Typiquement, le premier réactif R1 et le deuxième réactif R2 sont des polymères chargés de charges opposées.

25

Dans ce cas, la réaction de coacervation résulte de la neutralisation de ces deux réactifs R1 et R2 chargés, de polarités opposées, et permet la formation d'une structure membranaire rigidifiée par interactions électrostatiques entre les réactifs R1 et R2. L'enveloppe intermédiaire rigidifiée ainsi formée autour de chaque cœur l'encapsule totalement et l'isole de l'extérieur, et notamment de l'enveloppe externe gélifiée.

30

De préférence, le premier réactif R1 est un polymère chargé (ou polyélectrolyte) de type anionique ou cationique.

De préférence, le deuxième réactif R2 est un polymère chargé (ou polyélectrolyte) de charge opposée au premier réactif R1, de type cationique ou anionique, de préférence hydrophile.

35

Selon d'autres variantes, le premier réactif R1 est un mélange de polymères chargés de même polarité.

Selon d'autres variantes, le deuxième réactif R2 est un mélange de polymères chargés de même polarité, mais de polarité opposée à celle du premier réactif R1.

5 Selon un autre mode de réalisation, le premier réactif R1 est un monomère ou un mélange de monomères, propre à polymériser avec le deuxième réactif R2, sous forme de polymère ou de monomère, éventuellement en présence d'un agent de polymérisation.

Ledit deuxième réactif R2 peut être présent dans le bain de rigidification, et passer à travers l'enveloppe externe gélifiée perméable, pour polymériser avec le premier réactif R1.

10 De manière alternative, le deuxième réactif R2 peut être présent dans la composition intermédiaire, et la polymérisation est provoquée par la perméation d'un agent de polymérisation, contenu dans le bain de rigidification.

Dans ces deux cas, la cocervation de l'enveloppe intermédiaire est due à la polymérisation des deux réactifs R1 et R2.

15 A titre de réactif R1 et R2, on peut citer par exemple des monomères propres à former des cocervats de polyuréthanes, tels polyisocyanates et polyols, ou encore des monomères propres à former des cocervats de polyacrylamide.

20 Selon une première variante, le premier réactif R1 un polymère anionique hydrophile et le deuxième réactif R2 est un polymère cationique hydrophile.

Selon cette variante, la composition intermédiaire comprenant le premier réactif R1, anionique hydrophile, est une composition aqueuse.

25 Selon cette variante, le deuxième réactif R2, cationique hydrophile, peut être contenu dans un bain de rigidification aqueux ou bien dans la composition intermédiaire aqueuse.

A titre de premier réactif R1 adapté à cette variante, on peut citer par exemple l'acide polyacrylique, les polysaccharides.

A titre de deuxième réactif R2 adapté à cette variante, on peut citer par exemple la gélatine, le chitosan.

30

Selon une autre variante, le premier réactif R1 un polymère cationique hydrophile et le deuxième réactif R2 est un polymère anionique hydrophile.

Selon cette variante, la composition intermédiaire comprenant le premier réactif R1, cationique hydrophile, est une composition aqueuse.

Selon cette variante, le deuxième réactif R2, anionique hydrophile, peut être contenu dans un bain de rigidification aqueux ou bien dans la composition intermédiaire aqueuse.

5 A titre de premier réactif R1 adapté à cette variante, on peut citer par exemple gélatine, le chitosan.

A titre de deuxième réactif R2 adapté à cette variante, on peut citer par exemple l'acide polyacrylique, les polysaccharides.

10 Selon une autre variante, le premier réactif R1 un polymère cationique lipophile et le deuxième réactif R2 est un polymère anionique hydrophile.

Selon cette variante, la composition intermédiaire comprenant le premier réactif R1, cationique lipophile, est une composition huileuse.

Selon cette variante, le deuxième réactif R2, anionique lipophile, est contenu dans un bain de rigidification huileux.

15 A titre de premier réactif R1 adapté à cette variante, on peut citer par exemple l'aminosilicone.

A titre de deuxième réactif R2 adapté à cette variante, on peut citer par exemple l'acide polyacrylique, les polysaccharides.

20 Dans le cadre de la présente description, on entend par « polymère de type anionique » ou « polymère anionique » un polymère comportant des fonctions chimiques de type anionique. On peut aussi parler de polyélectrolyte anionique.

25 Par « fonction chimique de type anionique », on entend une fonction chimique AH capable de céder un proton pour donner une fonction A^- . Selon les conditions du milieu dans lequel il se trouve, le polymère de type anionique comporte donc des fonctions chimiques sous forme AH, ou bien sous forme de sa base conjuguée A^- .

Comme exemple de fonctions chimiques de type anionique, on peut citer les fonctions acide carboxylique $-COOH$, éventuellement présentes sous forme d'anion carboxylate $-COO^-$.

30 Comme exemple de polymère de type anionique, on peut citer tout polymère issu de la polymérisation d'unités monomères comportant au moins une fonction chimique de type acide carboxylique. De tels monomères sont par exemple l'acide acrylique, l'acide maléique, ou tout monomère éthyléniquement insaturé comportant au moins une fonction acide carboxylique.

35 Parmi les exemples de polymère de type anionique appropriés à la mise en œuvre de l'invention, on peut citer les copolymères d'acide acrylique ou d'acide maléique et

d'autres monomères, tels que l'acrylamide, les acrylates d'alkyle, les acrylates d'alkyle en C₅-C₈, les acrylates d'alkyle en C₁₀-C₃₀, les méthacrylates d'alkyle en C₁₂-C₂₂, les méthacrylates méthoxypolyéthylèneglycol, les acrylates d'hydroxyester.

5 Dans le cadre de la présente description, on entend par « polymère de type cationique » ou « polymère cationique » un polymère comportant des fonctions chimiques de type cationique. On peut aussi parler de polyélectrolyte cationique.

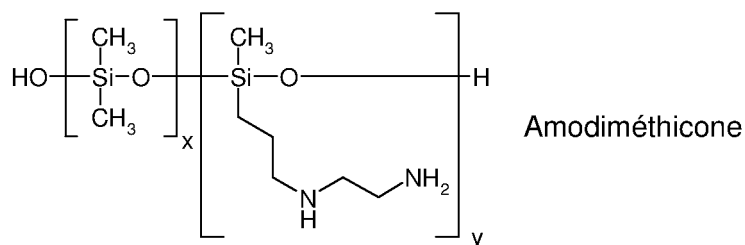
10 Par « fonction chimique de type cationique », on entend une fonction chimique B capable de capter un proton pour donner une fonction BH⁺. Selon les conditions du milieu dans lequel il se trouve, le polymère de type cationique comporte donc des fonctions chimiques sous forme B, ou bien sous forme BH⁺, son acide conjugué.

Comme exemple de fonctions chimiques de type cationique, on peut citer les fonctions amine primaire, secondaire et tertiaire, éventuellement présentes sous forme de cations ammoniums.

15 Ces fonctions peuvent être comprises au sein de la chaîne principale des polymères cationiques ou bien portées par ladite chaîne ou bien portées par des chaînes latérales.

20 Comme exemple de polymère de type cationique, on peut citer tout polymère issu de la polymérisation d'unités monomères comportant au moins une fonction chimique de type amine primaire, secondaire ou tertiaire. De tels monomères sont par exemple des monomères comportant des fonctions aziridine, ou tout monomère éthyléniquement insaturé comportant au moins une fonction amine primaire, secondaire ou tertiaire.

25 Parmi les exemples de polymère de type cationique appropriés à la mise en œuvre de l'invention, on peut citer les polymères silicone modifiés par des fonctions amine primaire, secondaire ou tertiaire, tel l'amodiméthicone, dérivé d'un polymère silicone (polydiméthylsiloxane, aussi appelé diméthicone) :



On peut également citer des dérivés de l'amodiméthicone, comme par exemple des copolymères de l'amodiméthicone, l'aminopropyl diméthicone, et plus généralement des polymères silicones comportant des fonctions amines.

On peut citer le copolymère de bis-isobutyl PEG-14/amodiméthicone et le bis-hydroxy/méthoxy amodiméthicone.

On peut également citer les polymères de type polysaccharide comprenant des fonctions amine, tel que le chitosan.

5 On peut également citer les polymères de type polypeptide comprenant des fonctions amine, tel que la polylysine.

On peut également citer les polymères de type polyéthylèneimine comprenant des fonctions amine, tel que la polyéthylèneimine linéaire ou branchée.

10 De préférence, le premier réactif R1, et éventuellement le deuxième réactif R2 lorsqu'il est présent, est sous forme d'un latex de polymères.

Dans le cadre de la présente invention, on entend par « latex » une dispersion aqueuse stable de particules de polymères, généralement de taille comprise entre 100 nm et 10 µm, de préférence entre 100 nm et 1 µm, ou encore entre 1 µm et 10 µm.

15 Les dispersions de latex naturel sont disponibles commercialement, et peuvent être diluées avant utilisation afin de diminuer leur fraction massique de particules de polymères. En général, dans le cadre de la présente invention, on utilise des dispersions de latex naturel de fraction massique comprise de 10% à 60%, de préférence de 20% à 40%.

Une composition de latex de polymère peut être rigidifiée par migration, à travers l'enveloppe gélifiée, d'ions calcium contenus dans le bain de rigidification.

Dans le cas d'un latex naturel, celui-ci se transforme en caoutchouc lors de l'étape de rigidification.

25 La composition intermédiaire, comprenant le premier réactif R1, peut en outre comprendre un agent de charge, notamment lorsque le premier réactif R1 est sous forme d'un latex de polymère.

30 Cet agent de charge permet de renforcer la rigidité et la résistance de l'enveloppe intermédiaire rigidifiée.

A titre d'agents de charge adaptés, on peut citer la silice, le noir de carbone, et en général tout composé inorganique sous forme de particules colloïdales.

35 La présente invention a aussi pour objet un procédé de préparation de capsules tel que décrit précédemment, comprenant en outre après l'étape de rigidification, une étape

de dépolymérisation du polyélectrolyte à l'état gélifié de l'enveloppe externe gélifiée, pour éliminer l'enveloppe externe gélifiée.

Etape de dépolymérisation

5 L'étape de dépolymérisation a pour but de supprimer l'enveloppe externe gélifiée, sans altérer la structure de l'enveloppe intermédiaire rigidifiée.

10 Cette étape peut être effectuée par toute méthode de dépolymérisation de l'hydrogel formé lors de l'étape de gélification. Dans le cas d'une enveloppe externe gélifiée d'alginate, la dépolymérisation peut être effectuée par immersion dans une solution de dépolymérisation, comme par exemple une solution de citrate de sodium concentrée à une teneur massique de 5% minimum, typiquement de 10%, ou bien une solution tampon phosphate salin (encore appelé tampon PBS).

15 On peut encore citer des solutions d'ions tartrates, d'acide phytique ou d'EDTA, toute solution d'espèces dites chélatantes pour les cations divalents, ou encore des solutions de polymères d'acide acrylique type carbomer, carbopol, polyacrylamide ou polyacrylate.

20 De manière générale, l'enveloppe intermédiaire rigidifiée n'est pas altérée par l'étape de dépolymérisation de l'enveloppe externe gélifiée.

La présente invention a également pour objet des capsules comprenant un cœur liquide et une enveloppe rigidifiée encapsulant totalement à sa périphérie le cœur liquide, susceptible d'être obtenue selon l'un des procédés décrits ci-dessus.

25 Selon un premier mode de réalisation, les capsules peuvent comprendre en outre une enveloppe externe gélifiée encapsulant totalement à sa périphérie l'enveloppe rigidifiée.

30 De telles capsules correspondent aux capsules gélifiées et rigidifiées définies ci-dessus, et sont typiquement obtenues à l'issue de l'étape de rigidification du procédé de l'invention.

Selon un autre mode de réalisation, les capsules sont constituées d'un cœur liquide et d'une enveloppe externe rigidifiée encapsulant totalement à sa périphérie le cœur liquide.

De telles capsules correspondent à des capsules rigidifiées, dépourvues d'enveloppe gélifiée. Ces capsules sont typiquement obtenues à l'issue de l'étape de dépolymérisation du procédé de l'invention.

5 Après élimination de l'enveloppe externe gélifiée, l'enveloppe intermédiaire rigidifiée devient l'enveloppe externe rigidifiée des capsules rigidifiées. Ces capsules bénéficient alors des propriétés de surface de l'enveloppe rigidifiée, qui peut être de type hydrophile ou de type lipophile.

10 L'enveloppe rigidifiée est destinée à apporter des nouvelles propriétés de surface aux capsules de type cœur-enveloppe préalablement décrites, en s'affranchissant de la limite fixée par la nature de l'enveloppe externe, qui était jusqu'à présent essentiellement de type hydrogel (cf. notamment WO 2010/063937).

15 Etant donné la diversité dans le choix des matériaux constituant l'enveloppe intermédiaire rigidifiée, les capsules ainsi obtenues peuvent présenter tout type de fonctionnalité à leur surface.

On peut donc envisager la préparation de capsules présentant des propriétés de surface adaptées à divers domaines, comme par exemple dans les applications en biotechnologie.

20 On peut donc également envisager l'obtention de performances d'encapsulation très supérieures, sans contraintes sur la nature de la solution à encapsuler. Ceci est particulièrement recherché dans certaines applications pour lesquelles il n'y a pas de solutions existantes satisfaisantes.

25 Comme exemple de propriétés de surface intéressantes qui n'étaient pas disponibles avec les capsules comportant une enveloppe gélifiée connues jusqu'à présent, et qui sont désormais accessibles avec les capsules rigidifiées selon l'invention, on peut citer des propriétés d'étanchéité, de rigidité ou au contraire d'élasticité, ou encore présentant des propriétés de biomimétisme.

30 En particulier, lorsque l'enveloppe rigidifiée est à base de latex, on obtient des capsules rigidifiées comportant une enveloppe externe de grande étanchéité, même vis-à-vis de l'eau.

En particulier, lorsque l'enveloppe rigidifiée est à base de biopolymères de type protéine, tels que le Matrigel™ ou le collagène, on obtient des capsules rigidifiées comportant une enveloppe dont la surface interne est biomimétique et propice à la croissance de cellules végétales, animales ou humaines.

De manière générale, une enveloppe rigidifiée obtenue par exemple par coacervation de polymères est plus rigide, plus étanche et moins perméable qu'une enveloppe gélifiée obtenue par gélification.

5 On comprend donc que les capsules rigidifiées de l'invention présentent des propriétés accrues d'étanchéité par rapport aux capsules simplement gélifiées de l'art antérieur.

Il est également possible de fonctionnaliser la surface de l'enveloppe rigidifiée afin de doter les capsules des propriétés souhaitées, telles que des propriétés d'hydrophilicité, de lipophilicité, de charges électriques.

10 On peut notamment envisager encapsuler, à titre d'agent actif, des composés cosmétiques, pharmaceutiques, comestibles, des lubrifiants, des protéines, des réactifs destinés à former un bioréacteur ou de cellules destinées à se diviser.

On peut également envisager encapsuler des cellules pour des implants ou des cellules destinées à former des tissus, tel que des assemblages spontanés de cellules en division. Dans ce cas, l'enveloppe externe rigidifiée des capsules est avantageusement perméable aux nutriments du milieu extérieur afin que les tissus se développent de manière efficace.

15 On peut également envisager encapsuler des détergents et/ou des enzymes pour des lessives liquides. Dans ce cas, l'enveloppe externe rigidifiée des capsules, typiquement à base de latex, est avantageusement perméable à l'eau uniquement. Le relargage du cœur est alors typiquement provoqué par éclatement de la capsule par choc osmotique lorsque la capsule entre en contact de l'eau.

Caractéristiques des capsules gélifiées et rigidifiées

25 De préférence, l'enveloppe externe gélifiée des capsules selon l'invention possède une épaisseur comprise de 10 μm à 500 μm , de préférence de 20 μm à 200 μm , et avantageusement de 50 μm à 100 μm .

La finesse de l'épaisseur de l'enveloppe externe gélifiée permet généralement de rendre cette enveloppe externe transparente.

30 Les capsules selon l'invention présentent généralement un rapport volumique entre le cœur et l'ensemble des enveloppes intermédiaire et externe supérieur à 2, et de préférence inférieur à 50.

Selon un mode de réalisation particulier, les capsules selon l'invention présentent généralement un rapport volumique entre le cœur et l'ensemble des enveloppes intermédiaire et externe compris entre 5 et 10.

35

Le pourcentage massique de tensio-actif compris dans une capsule selon l'invention est généralement inférieur ou égal à 0,050%, de préférence inférieur ou égal à 0,025% et préférentiellement inférieur ou égal à 0,010%, voire inférieur ou égal à 0,005%, par rapport à la masse totale de la capsule.

5

Caractéristiques des capsules rigidifiées

De préférence, l'enveloppe rigidifiée des capsules selon l'invention possède une épaisseur comprise de 10 μm à 1000 μm , de préférence de 1 μm à 1000 μm , et avantageusement de 20 μm à 500 μm .

10

Les capsules selon l'invention présentent généralement un rapport volumique entre le cœur et l'enveloppe rigidifiée supérieur à 2, et de préférence inférieur à 50.

Selon un mode de réalisation particulier, les capsules selon l'invention présentent généralement un rapport volumique entre le cœur et l'enveloppe rigidifiée compris entre 5 et 10.

15

Les capsules selon l'invention, pourvues ou dépourvues d'enveloppe externe gélifiée, possèdent généralement une taille moyenne comprise de 100 μm à 6 mm, de préférence de 100 μm à 500 μm .

20

Pour une utilisation des capsules en culture cellulaire ou en biologie de manière générale, une taille avantageuse des capsules se situe typiquement de 100 μm à 500 μm .

Pour une utilisation des capsules en détergence, lubrification, dans le secteur cosmétique ou alimentaire, une taille avantageuse des capsules se situe typiquement de 100 μm à 6 mm, plus particulièrement de 100 μm à 2 mm.

25

L'invention sera mieux comprise à la lecture qui va suivre, donnée uniquement à titre d'exemple, et faite en se référant aux dessins annexés, sur lesquels :

- la Figure 1 est une vue à grande échelle, en coupe suivant un plan vertical médian d'une capsule gélifiée et rigidifiée selon l'invention ; et
- la Figure 2 est une vue à grande échelle, en coupe suivant un plan vertical médian d'une capsule rigidifiée selon l'invention.

30

Une capsule 10 selon l'invention comprend un cœur liquide 20, une enveloppe intermédiaire rigidifiée 30 et une enveloppe externe gélifiée 40.

35

Une capsule 50 selon l'invention comprend un cœur liquide 20 et une enveloppe rigidifiée 60 encapsulant la totalité de la surface extérieure du cœur liquide 20.

EXEMPLES

Dispositif expérimental

5 Le procédé de préparation de capsules est basé sur la co-extrusion concentrique de compositions via un dispositif à triple enveloppe pour former des gouttes multi-composante.

Une première composition (C1) circulant dans un premier compartiment d'une triple enveloppe constitue le premier flux.

10 Une deuxième composition (C2) circulant dans un second compartiment de la triple enveloppe constitue le deuxième flux.

Une troisième composition (C3) circulant dans un troisième compartiment de la triple enveloppe constitue le troisième flux.

Formation de capsules gélifiées et rigidifiées

15 A la sortie de la triple enveloppe, se forme alors une goutte multi-composante, le premier flux constituant le cœur liquide, le deuxième flux constituant l'enveloppe intermédiaire liquide et le troisième flux constituant l'enveloppe externe liquide de la goutte multi-composante.

20 La taille du cœur liquide, l'épaisseur de l'enveloppe intermédiaire et de l'enveloppe externe des capsules formées sont contrôlées par l'utilisation de plusieurs pousse-seringues indépendants, réglant les débits d'injection des différentes compositions C1, C2 et C3.

Le débit Q1 de la composition C1 est réglé à 10 mL/h.

Le débit Q2 de la composition C2 est réglé à 1 mL/h.

25 Le débit Q3 de la composition C3 est réglé à 1 mL/h, et peut être diminué jusqu'à 0,1 mL/h.

Chaque goutte multi-composante se détache de la triple enveloppe et chute dans un volume d'air, avant d'être immergée dans une solution gélifiante de lactate de calcium concentrée à 1M.

30 Une fois l'enveloppe externe gélifiée, les capsules gélifiées formées sont rincées dans une solution de rinçage à base d'eau, puis sont immergées dans un bain de rigidification.

Formation de capsules rigidifiées

35 Les capsules gélifiées et rigidifiées ainsi formées sont ensuite immergées dans une solution de dépolymérisation de citrate concentrée à 10%.

Une fois l'enveloppe externe dépolymérisée et éliminée, les capsules rigidifiées obtenues sont rincées dans une solution de rinçage à base d'eau et stockées dans une solution de stockage à base d'eau.

5 Exemple 1

La composition C1 est une solution aqueuse de colorant amarante à 1 mM.

La composition C2 est une dispersion aqueuse de latex naturel (nom chimique Cis 1,4-polyisoprène, famille des diènes, exemple de latex naturel commercial : natural Rubber grade TSR, SRM, SIR, STR, SVR, ADS, RSS, Crepes, DPNR, de chez Astlett
10 Rubber Inc.) diluée jusqu'à une fraction massique de particules de polymères de 20% à 40% par rapport à la masse totale de la dispersion de latex naturel, comprenant également 1% en masse de tensioactif de type ionique ou non ionique selon le grade.

Dans cet exemple, on fixe la fraction massique particules de polymères à 30% (la dispersion de latex est titrée par gravimétrie après un lavage par centrifugation) et on
15 utilise le tensioactif SDS (dodécylsulfate de sodium).

La composition C3 est une solution aqueuse possédant un pourcentage massique d'alginate de sodium de 2,0% et un pourcentage massique de SDS de 0,1%.

Les capsules obtenues, d'un diamètre classique de quelques millimètres, sont maintenues dans la solution gélifiante d'ions calcium une minute, puis sont rincées avec
20 de l'eau distillée. Elles sont stockées ensuite dans une solution isotonique à la solution interne. On obtient ainsi la double coacervation par perméation des ions calcium à travers l'enveloppe d'alginate gélifiée. Les capsules peuvent ensuite être incubées 10 minutes dans une solution de citrate à 10% afin de dissoudre la membrane extérieure d'hydrogel d'alginate. On obtient ainsi des capsules présentant une enveloppe extérieure de latex
25 naturel rigidifiée.

Exemple 2

L'Exemple 2 est réalisé dans les mêmes conditions que l'Exemple 1, sauf que la composition C2 comprend en outre du noir de carbone « CB : Carbon Black ». Pour ce
30 faire on prépare une solution de CB (ex Noir de Carbone N234 de chez CABOT Corporation) en présence de 2% de tensioactif SDS, la fraction massique de particules de polymères étant toujours comprise entre 20% et 40 % par rapport à la masse totale de la dispersion de latex naturel, la fraction de CB étant comprise de 1% à 15%.

Pour cet exemple, on fixe la fraction massique de particules de polymères à 30%
35 et la fraction massique de CB à 5% par rapport à la masse totale de la composition C2.

Après gélification de l'enveloppe d'alginate les capsules sont incubées dans de l'eau distillée pendant environ 20 minutes. Le tensioactif diffuse vers l'extérieur des capsules au travers de l'enveloppe d'alginate, et provoque la coacervation du mélange mixte latex naturel/CB, donnant naissance à une enveloppe rigidifiée de caoutchouc renforcé.

5

Exemple 3

L'Exemple 3 est réalisé dans les mêmes conditions que l'Exemple 1, sauf que la composition C2 comprend en outre de la silice colloïdale de diamètre moyen 100 nm (aerosil de chez Degussa, Ludox chez Sigma), selon une fraction massique de 1% à 15% par rapport à la masse totale de la composition C2.

10

Pour cet exemple, on fixe la fraction massique de particules de polymères à 30% et la fraction massique de silice colloïdale à 5% par rapport à la masse totale de la composition C2.

15

On obtient ainsi des capsules comportant une enveloppe rigidifiée de caoutchouc renforcé.

Les capsules préparées selon l'invention sont faciles à former, elles présentent une enveloppe résistante, de faible épaisseur, qui permet d'assurer la désagrégation efficace de la capsule lorsque le liquide contenu dans la capsule doit être libéré.

20

REVENDEICATIONS

1. Procédé de préparation de capsules (10), chaque capsule (10) comprenant un cœur liquide (20) et une enveloppe intermédiaire rigidifiée (30) encapsulant totalement à sa périphérie le cœur liquide (20), ledit procédé comprenant les étapes suivantes de :
- 5
- formation d'une goutte liquide multi-composante comprenant :
 - un cœur liquide (20),
 - une enveloppe intermédiaire liquide formée d'une composition intermédiaire comprenant au moins un premier réactif R1, encapsulant totalement à sa périphérie le cœur liquide (20), et
 - une enveloppe externe liquide formée d'une composition aqueuse externe, différente de la composition intermédiaire, ladite composition comprenant au moins un polyélectrolyte différent du premier réactif R1 et au moins un tensio-actif, encapsulant totalement à sa périphérie l'enveloppe intermédiaire,
 - gélification par immersion de ladite goutte liquide multi-composante dans une solution gélifiante contenant un réactif propre à gélifier le polyélectrolyte de l'enveloppe externe liquide, pour obtenir une capsule gélifiée comprenant une enveloppe externe gélifiée (40),
 - rigidification du premier réactif R1 de l'enveloppe intermédiaire liquide, pour obtenir une capsule gélifiée et rigidifiée (10) comprenant une enveloppe intermédiaire rigidifiée (30), et
 - la récupération desdites capsules gélifiées et rigidifiées (10).
- 10
- 15
- 20
- 25
2. Procédé selon la revendication 1, dans lequel le polyélectrolyte de la composition externe est choisi parmi les polyélectrolytes réactifs aux ions multivalents.
3. Procédé selon la revendication 2, dans lequel le polyélectrolyte est un alginate de sodium.
- 30
4. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans lequel l'étape de rigidification est effectuée par coacervation du premier réactif R1 de l'enveloppe intermédiaire liquide.

5. Procédé selon la revendication 4, dans lequel l'étape de rigidification est effectuée par coacervation du premier réactif R1 provoquée par une variation de la température ou du pH, ou par un rayonnement électromagnétique.

5 6. Procédé selon la revendication 4, dans lequel l'étape de rigidification est effectuée par coacervation du premier réactif R1 avec un cation multivalent.

7. Procédé selon la revendication 4, dans lequel l'étape de rigidification est effectuée par coacervation du premier réactif R1 avec un deuxième réactif R2, différent
10 du premier réactif R1.

8. Procédé selon la revendication 7, dans lequel le premier réactif R1 est un polymère anionique hydrophile et le deuxième réactif R2 est un polymère cationique hydrophile.
15

9. Procédé selon la revendication 7, dans lequel le premier réactif R1 est un polymère cationique hydrophile et le deuxième réactif R2 est un polymère anionique hydrophile.

10 10. Procédé selon la revendication 7, dans lequel le premier réactif R1 est un polymère cationique lipophile et le deuxième réactif R2 est un polymère anionique hydrophile.

11. Procédé selon la revendication 4, dans lequel le premier réactif R1 est sous
25 forme d'un latex de polymères.

12. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, comprenant en outre après l'étape de rigidification, une étape de dépolymérisation du polyélectrolyte à l'état gélifié de l'enveloppe externe gélifiée (40), pour éliminer l'enveloppe externe gélifiée
30 (40).

13. Capsule (10) ; (50), comprenant un cœur liquide (20) et une enveloppe rigidifiée (30) ; (60) encapsulant totalement à sa périphérie le cœur liquide (20), susceptible d'être obtenue selon le procédé de l'une quelconque des revendications 1 à
35 12.

14. Capsule (10) selon la revendication 13, comprenant en outre une enveloppe externe gélifiée (40) encapsulant totalement à sa périphérie l'enveloppe rigidifiée (30).

5 15. Capsule (50) selon la revendication 13, constituée d'un cœur liquide (20) et d'une enveloppe externe rigidifiée (60) encapsulant totalement à sa périphérie le cœur liquide (20).

1/1

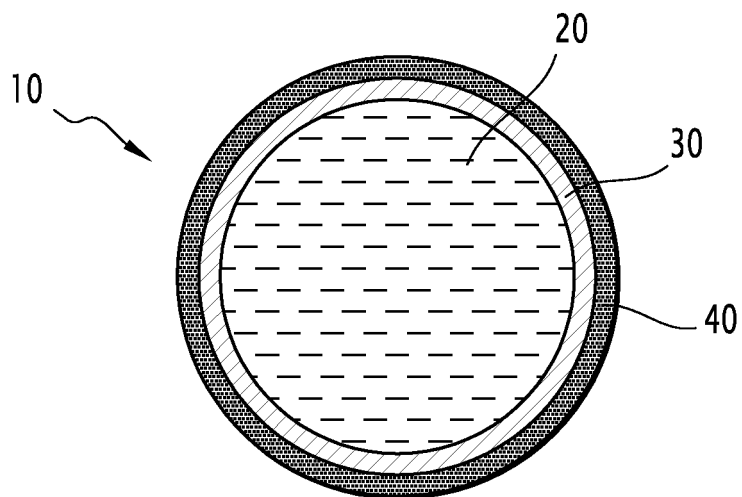


FIG.1

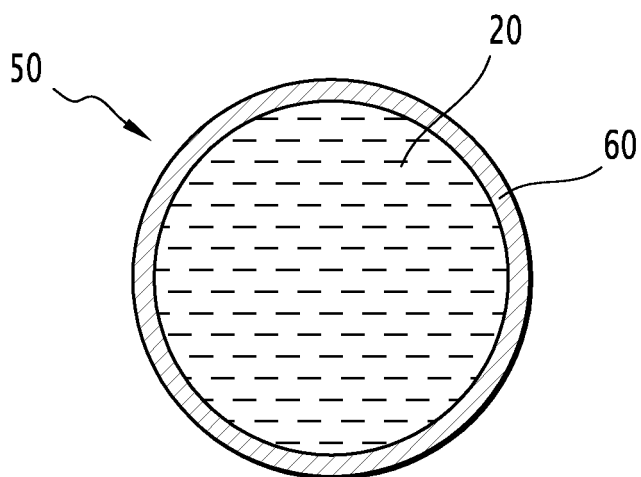


FIG.2



**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE**

N° d'enregistrement
national

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

FA 762476
FR 1250875

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	WO 2011/11727 A1 (PHILIP MORRIS PROD [CH]) 29 septembre 2011 (2011-09-29) * revendication 12 * * page 6, ligne 30 - ligne 37 * * page 7, ligne 25 - ligne 28 * -----	1-15	B01J13/20
X	WO 2009/089115 A1 (HORMEL FOOD CORP [US]; HENDRICKSON WILLIAM A [US]; FINNEY JOHN M [US];) 16 juillet 2009 (2009-07-16) * revendications 1, 3, 21, 27 * * figure 4 * * alinéas [0031], [0047] * -----	13-15	
X	GB 1 399 726 A (STANDARD TELEPHONES CABLES LTD) 2 juillet 1975 (1975-07-02) * figure 2 * * page 1, ligne 55 - ligne 82 * -----	13-15	
X	FR 2 955 257 A1 (CAPSUM [FR]) 22 juillet 2011 (2011-07-22) * revendication 1 * -----	13-15	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC)
			B01J
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
2 octobre 2012		Tarallo, Anthony	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS		T : théorie ou principe à la base de l'invention	
X : particulièrement pertinent à lui seul		E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure.	
Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie		D : cité dans la demande	
A : arrière-plan technologique		L : cité pour d'autres raisons	
O : divulgation non-écrite		
P : document intercalaire		& : membre de la même famille, document correspondant	

1

EPO FORM 1503 12.99 (P04C14)

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 1250875 FA 762476**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du **02-10-2012**

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 2011117727 A1	29-09-2011	AU 2011231228 A1	27-09-2012
		TW 201200040 A	01-01-2012
		US 2012024305 A1	02-02-2012
		WO 2011117727 A1	29-09-2011

WO 2009089115 A1	16-07-2009	US 2011052680 A1	03-03-2011
		US 2011059164 A1	10-03-2011
		WO 2009089115 A1	16-07-2009
		WO 2009089117 A1	16-07-2009

GB 1399726 A	02-07-1975	AU 481053 B2	18-02-1977
		ES 417794 A1	01-03-1976
		GB 1399726 A	02-07-1975
		JP 840525 C	20-01-1977
		JP 49041121 A	17-04-1974
		JP 51013686 B	01-05-1976

FR 2955257 A1	22-07-2011	FR 2955257 A1	22-07-2011
		WO 2011086331 A2	21-07-2011
