

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS



Processos Físicos de Encapsulação

Prof. Dr. Wanderley Pereira Oliveira

Universidade de São Paulo
Laboratório de P&D em Processos Farmacêuticos

2020

ENCAPSULAÇÃO POR PROCESSOS FÍSICOS

- *Spray drying*
- *Spray chilling / cooling / congealing*
- *Spray freeze-drying*
- *Leitos móveis (spouted beds, fluidized beds, wurster system, rotary fluid bed)*
- *Milling and micronization*
- *Microfluidization and high pressure homogeneization*
- *High shear + Leitos móveis*
- *Supercritical fluid based process (Green Technology)*
- *Electrospinning e electro spraying*

PROCESSOS AMPLAMENTE UTILIZADOS NA FARMÁCIA

- **Spray drying**
- *Spray chilling / cooling / congealing*
- *Spray freeze-drying*
- **Leitos móveis (spouted beds, fluidized beds, wurster system, rotary fluid bed)**
- *Microfluidization and high pressure homogeneization*
- **High shear + Leitos móveis**
- *Supercritical fluid based process (Green Technology)*

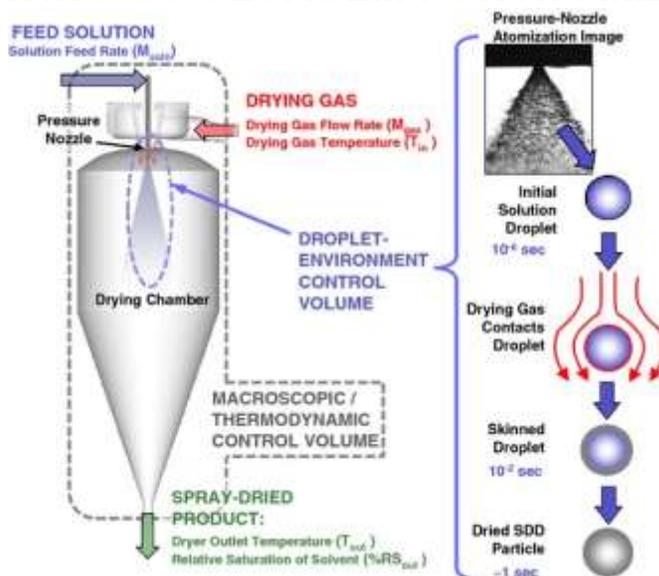
PROCESSOS AMPLAMENTE UTILIZADOS NA FARMÁCIA

- **Spray drying / Spray chilling / Spray freeze-drying**
~ $d_p < 100 \mu\text{m}$
- **Leitos móveis (spouted beds, fluidized beds, wurster system, rotary fluid bed)**
~ $100 \mu\text{m} < d_p < 5.000 \mu\text{m}$
- **High shear + Leitos móveis**
~ $500 \mu\text{m} < d_p < 1.500 \mu\text{m}$
- **Supercritical fluid based process (Green Technology)**
~*Partículas micro e submicrométricas*

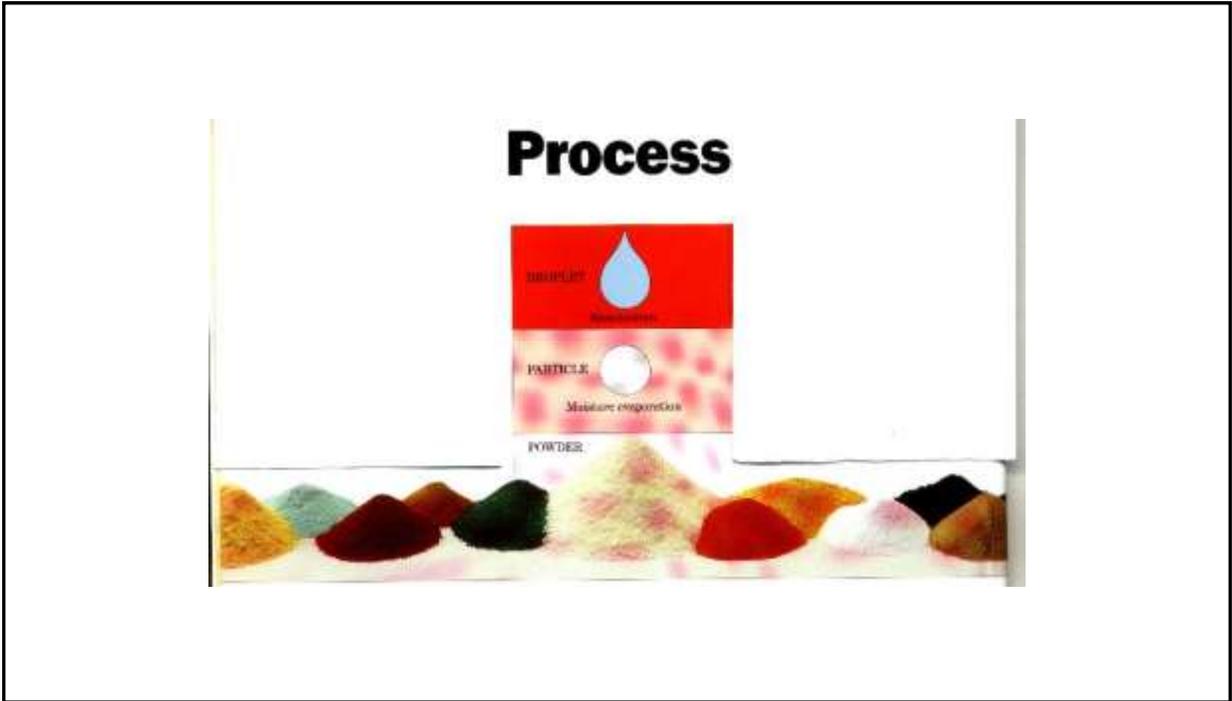
APLICAÇÕES EM PROCESSOS DE ENCAPSULAÇÃO

- *Spray drying / Spray chilling / Spray freeze-drying*
 - Aromas, extratos vegetais, corantes, ativos farmacêuticos, sistemas de liberação, ..
- *Leitos móveis (spouted beds, fluidized beds, wurster system, rotary fluid bed)*
 - Granulação e revestimento de partículas
- *High shear + Leitos móveis*
 - Granulação, peletização e revestimento
- *Supercritical fluid based process (Green Technology)*
 - Micro e nanopartículas

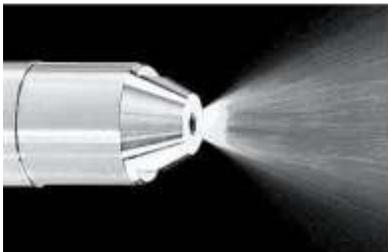
SPRAY-DRYING OU SECAGEM POR ATOMIZAÇÃO.



Encapsulação e secagem de compostos bioativos



↪ Sistemas de Atomização



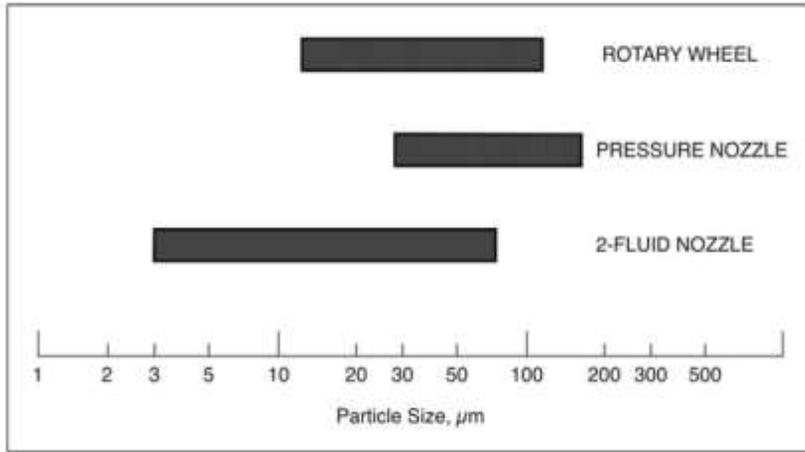
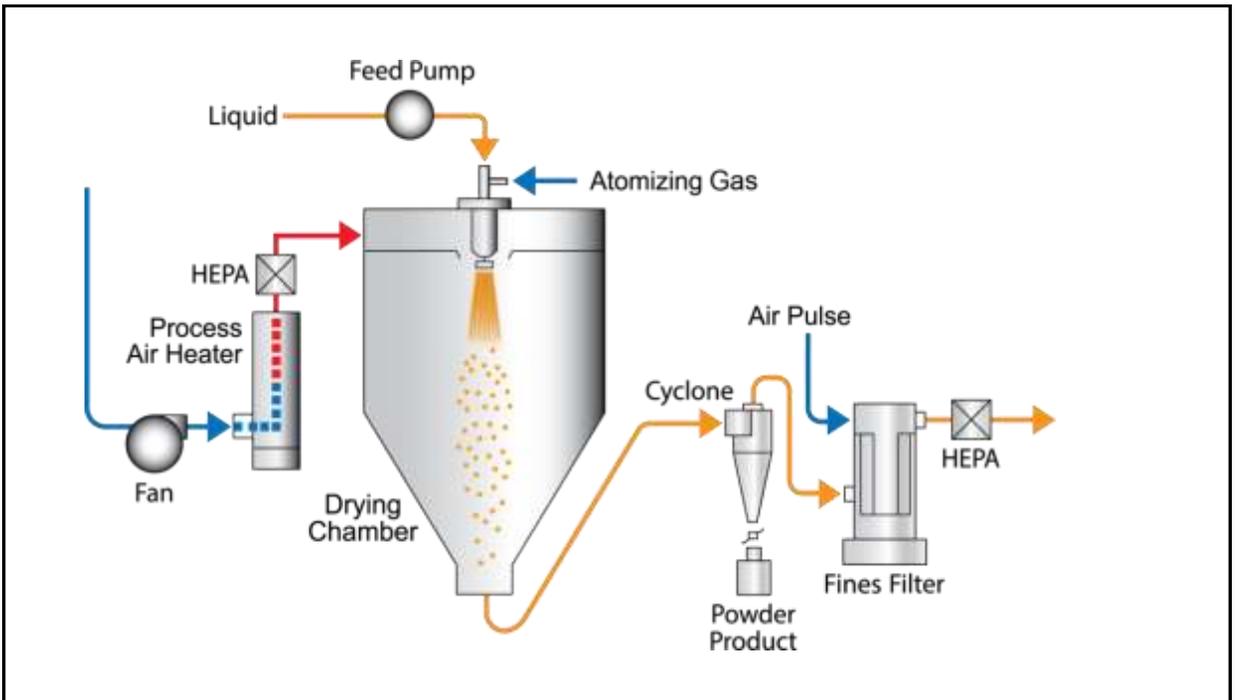


Figure 2 Range of mean particle sizes achievable by control of atomizer operation at low to medium feed rates.

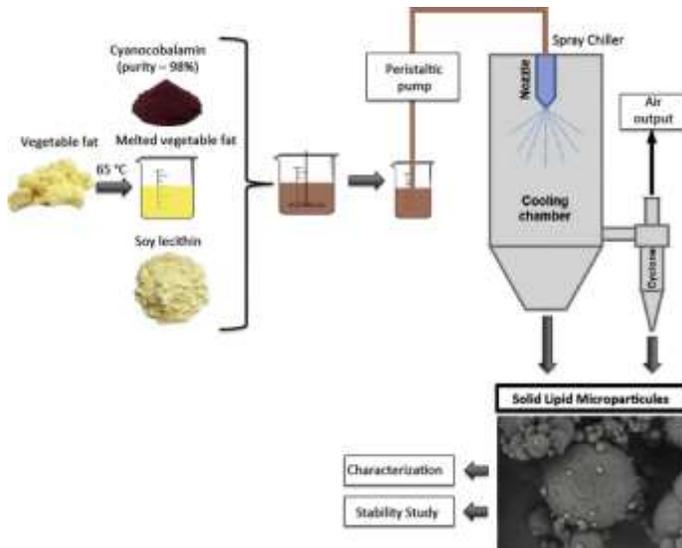


Spray drying/cooling



Buchi's nano spray dryer

SPRAY CONGEALING/CHILLING



Solidificação de material fundido

□ **Formulação**

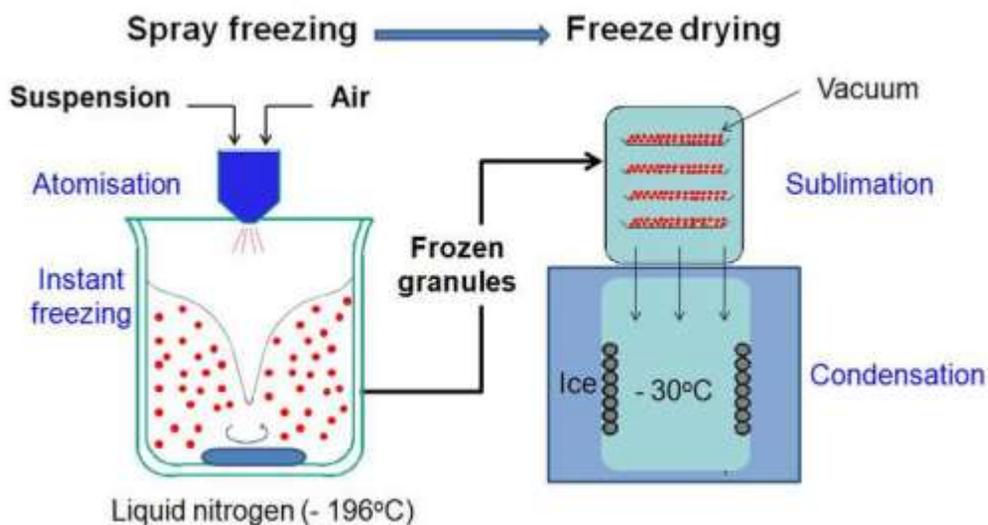
- **Ponto de Fusão entre 45° a 90°C**
- **MP < 45°C maior probabilidade de ocorrer aglomeração**
- **MP > 90°C Difícil processamento**

□ **Materiais usados**

Ponto de Fusão

– Polietileno glicol	44°-63°C
– Ácido Esteárico	69°-70°C
– Parafina	50°-57°C
– Óleo de Mamona hidrogenado	86°-88°C
– Cera de Carnauba	82°-86°C
– Cera de Candelila	68°-70°C
– Óleo de semente algodão hidr.	64°-67°C

SPRAY FREEZE-DRYING



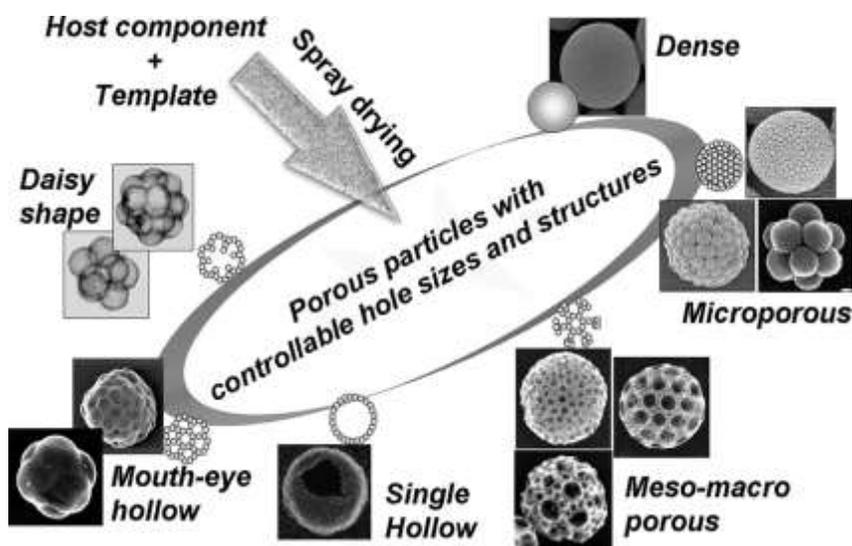
PROPRIEDADES DO PRODUTO

- Densidade bulk
- Tamanho de partículas
- Forma
- Fluidez
- Adesividade
- Higroscopicidade

INSTANTANEIZAÇÃO

- Molhabilidade
- Dispersibilidade
- Solubilidade
- Imersibilidade

FORMA E PROPRIEDADES DAS PARTÍCULAS



AGENTES DE ENCAPSULAÇÃO

- Amidos e Amidos modificados
- Maltodextrinas
- Goma Arabica
- Proteínas
- Dióxido de sílcio coloidal (ex. Aerosil 200)

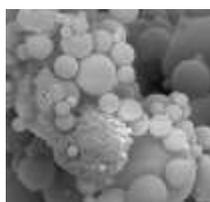
AGENTES DE ENCAPSULAÇÃO

- ❑ Polímeros derivados celulose
- ❑ Copolímeros ácido metacrílico (Eudragits)
- ❑ Quitosana
- ❑ Ciclodextrinas

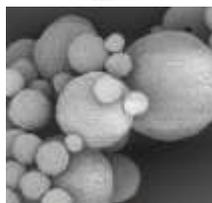
APLICAÇÕES:



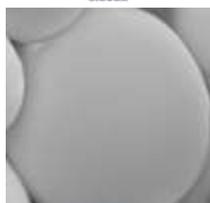
QUITOSANA
50X



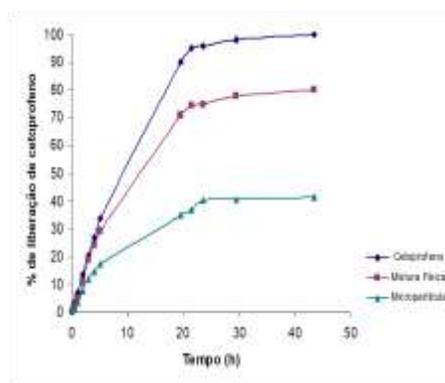
MICROPARTÍCULA
3.000X



QUITOSANA SD
5.000X



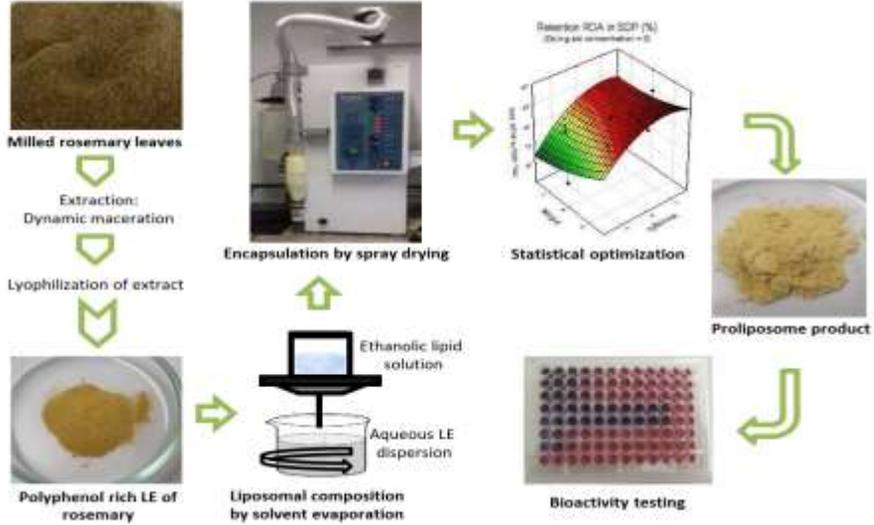
MICROPARTÍCULA
15.000X



< 20 h:
100% cetoprofeno livre
70% mistura física
30% micropartícula

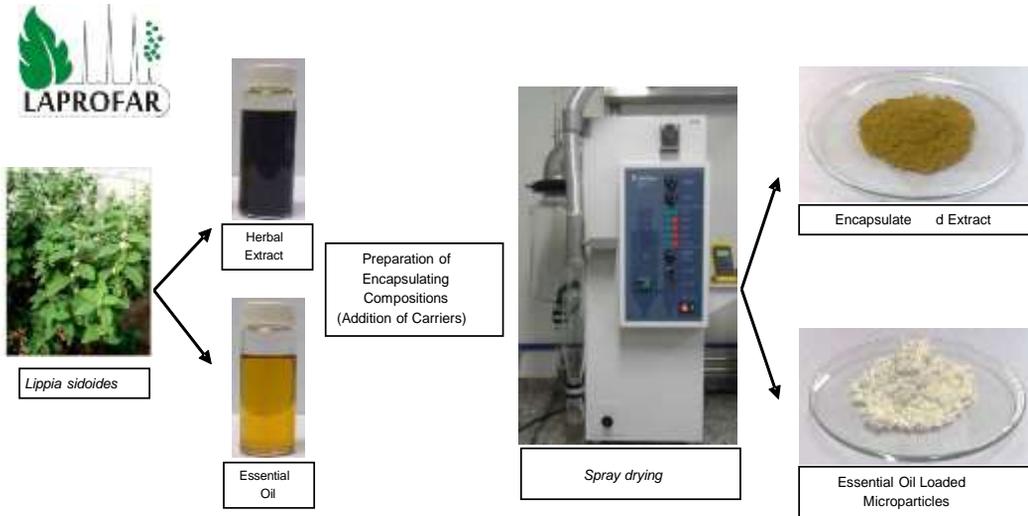
Encapsulação cetoprofeno em quitosana para aplicação odontológica.

APLICAÇÕES:



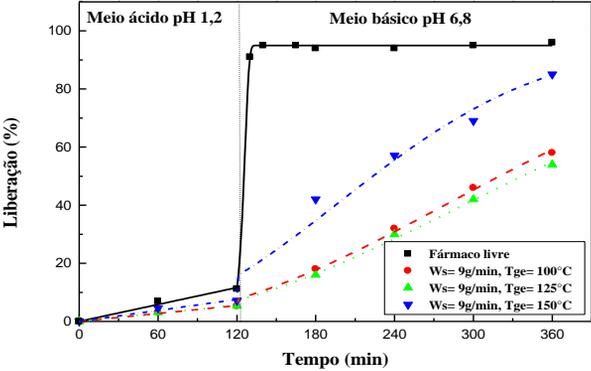
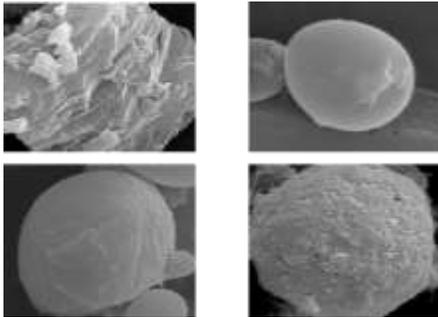
Produção de Prolipossomas de antioxidantes de *Rosmarinus officinalis*

APLICAÇÕES:



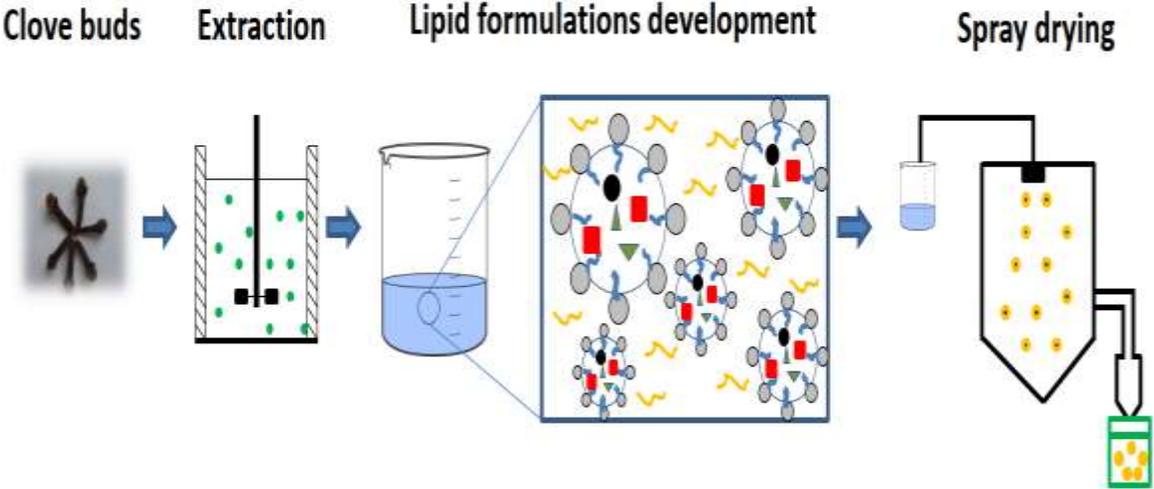
Inclusão molecular de extrato e EO de *Lippia sidoides* em ciclodextrinas.

APLICAÇÕES:



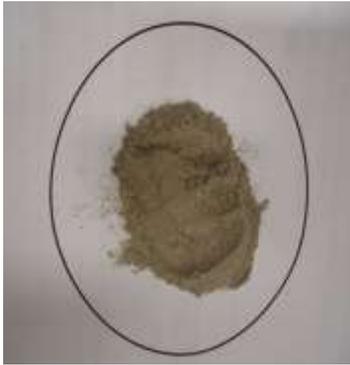
Anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) de liberação modificada.

APLICAÇÕES:



Secagem de partículas lipídicas contendo antioxidantes de *Syzygium aromaticum*

APLICAÇÕES:



Enzima imobilizada em micropartículas magnéticas de quitosana produzidas por Spray drying

APLICAÇÕES:
GRANULAÇÃO, REVESTIMENTO DE PÓS, GRANULOS E COMPRIMIDOS

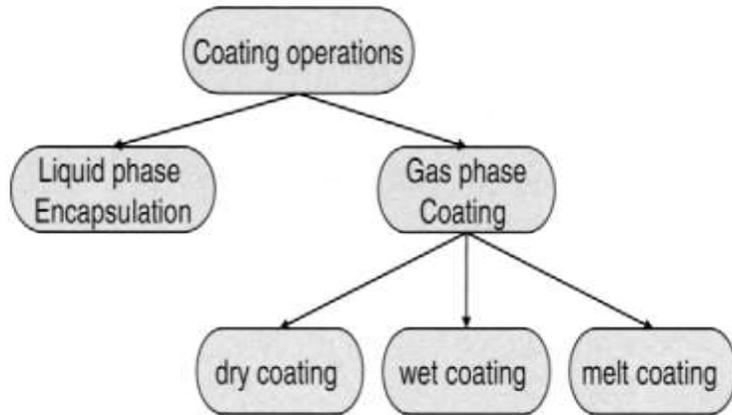


Fig. 2. Classification of coating processes.

Coating Process	Raw materials		End Products
	Core particles	Coating agent	
Dry coating	<p>powders seeds pellets</p>	<p>fine powders (submicronic)</p>	<p>(a) (b) (c) powder coated particles</p>
wet and melt coating	<p>powders seeds pellets</p>	<p>Dispersed liquid (droplets)</p>	<p>(d) (e) (f) (g) (h) colute coated particles</p>
Encapsulation	<p>powders seeds pellets</p>	<p>Continuous liquid phase</p>	<p>(i) (j) film coated (i) or powder coated (j) droplets</p>
		<p>liquid phase I</p> <p>or</p> <p>immiscible liquid phase II</p>	

Fig. 1. Survey of coated products.

Revestimento/aglomeração em Leitos Móveis

Tecnologia alternativa ao *spray drying* para encapsulação de extratos vegetais

Processo ajustável e robusto, ocorrendo simultaneamente, em um único passo, mistura, encapsulação, aglomeração e secagem

Redução de tempo e custos operacionais, condições mais brandas de processo, obtenção de produtos com propriedades físico-químicas adequadas, melhora na fluidez, maior facilidade de manuseio, mascarar sabores e odores indesejados, controle de dosagem, liberação controlada.

Processo utilizado nas indústrias farmacêutica, alimentícia, agroquímica, de detergentes, de carvão e mineração.

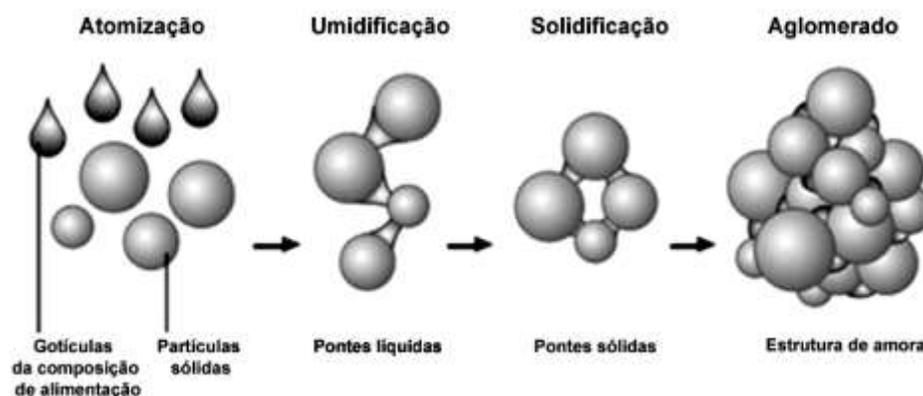
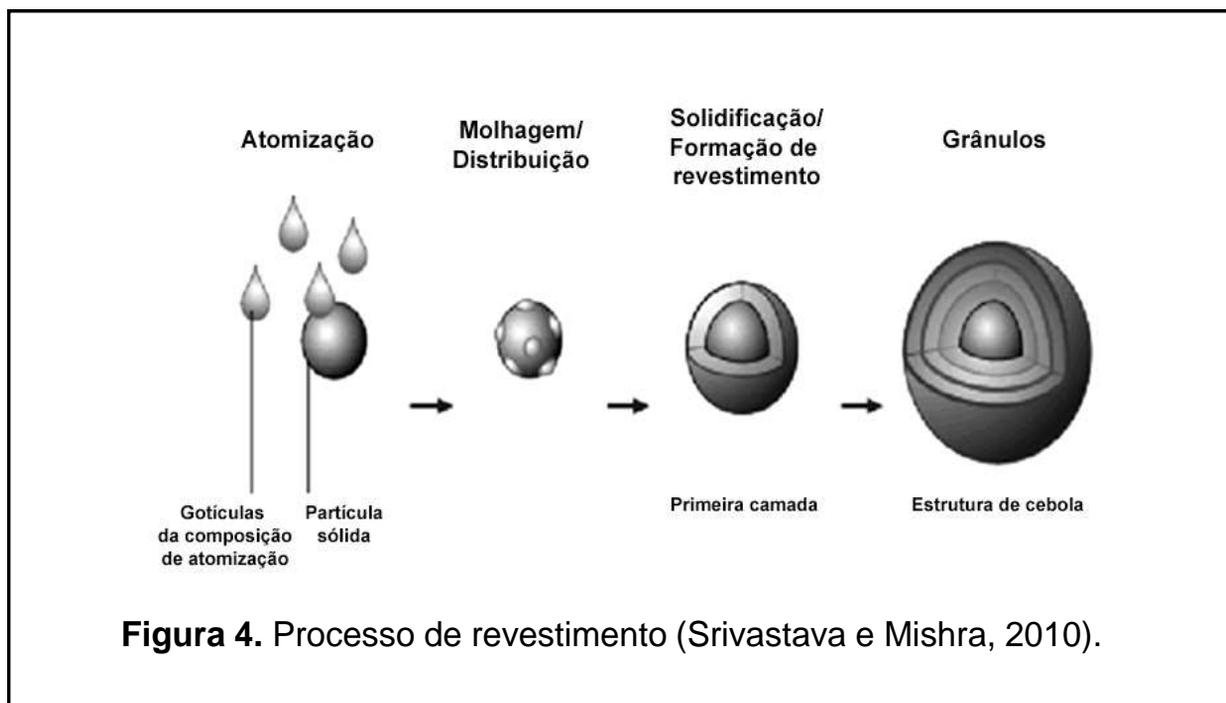


Figura 3. Processo de aglomeração (Srivastava e Mishra, 2010).



APLICAÇÕES DAS OPERAÇÕES DE AGLOMERAÇÃO

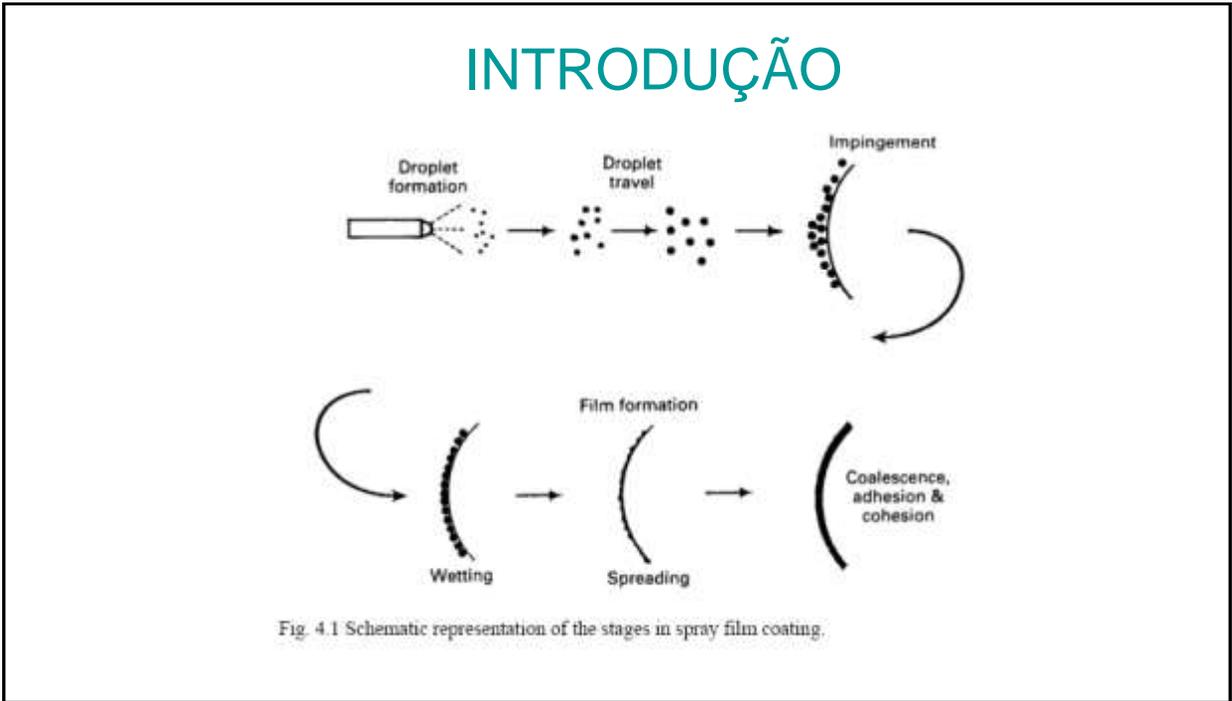
- Revestimento de comprimidos
- Revestimento de balas e confeitos
- Revestimento de sementes
- Revestimento de pesticidas
- Revestimento de fertilizantes
- Peletização
- Granulação

REVESTIMENTO DE FORMAS FARMACÊUTICAS

- **Com suspensões à base de açúcar;**
- **Com suspensões poliméricas;**
- **Compressão (não muito usado);**
- **Solidificação de Materiais Fundidos;**
- **Microencapsulação.**

ETAPAS DO REVESTIMENTO A BASE DE AÇÚCAR

- Impermeabilização ou Selamento (proteger contra umidade, opcional)
- Sub-revestimento (aumento de tamanho, opcional)
- Revestimento grosso
- Revestimento liso (acertar imperfeições e preparar para etapa de coloração)
- Coloração
- Polimento
- Gravação (opcional)



Características do Revestimento por Película

- **Revestimento liso e fino;**
- **Produz formas farmacêuticas com pequena variação de peso, forma e tamanho quando comparadas as originais;**
- **A película é mais resistente a abrasão quando comparado com revestimento com açúcar;**
- **Soluções de revestimento podem ser aquosas ou não.**

Materiais utilizados em processos de aglomeração/Revestimento.

MATERIAIS	COMPOSTOS	USOS FREQUENTES
POLÍMEROS NATURAIS	Amido, amido pré-gelatinizado Proteínas Gelatina Goma acácia (goma Arábica) Ácido algínico, alginato de sódio	Revestimento Aumento da fluidez
POLÍMEROS DE CELULOSE	Hidroxietilcelulose, hidroximetilcelulose, hidroxipropilcelulose Etilcelulose, metilcelulose, carboximetilcelulose	Revestimento Liberação controlada
POLÍMEROS ACRÍLICOS	Ácido acrílico, metacrílico	Liberação sustentada Liberação controlada
POLÍMEROS SINTÉTICOS	Polivinilpirrolidona (PVP)	Liberação controlada Revestimento
AÇÚCARES	Maltodextrina, sucrose, glucose, sorbitol	Revestimento Mascarar odores e sabores

Classificação dos polímeros filmógenos

Quanto a solubilidade:

Gastro solúveis:

HPMC;MC; HPC;PVP; Amido Modificado

Gastro resistentes (Entero solúvel):

HPMCP;CAP; PVAP; copolímeros do ácido Metacrílico (Eudragit L/S)

Insolúveis (Permeável):

- **EC (Surelease); copolímeros do ácido Metacrílico (Eudragit RL/RS).**

Fatores que influenciam para a formação de uma boa película de revestimento

□ **Plastificantes**

- Plastificação interna e externa ;
- Temperatura de transição vítrea (Tg) ;
- Plastificantes água - solúvel : PEG ; PG ; Glicerina .
- Plastificantes água insolúvel :Tributil citrato ; óleo de Castor ; acetil trietil citrato ; óleo de rícino .

□ **Aditivos**

- Antiaderentes ;
- Opacificantes ;
- Antiespumantes, ex. *Simeticone* é um produto que reduz a tensão superficial das bolhas gasosas;
- Corantes.

4. Revestimento Hot-Melt

Revestimento à Base da Solidificação de Fundidos

□ Aspectos Gerais:

* O material é atomizado no estado fundido

* Geralmente não se usa solvente

* Retira-se o calor de solidificação.

Ex.

* Revestimento de fertilizantes muito solúveis com enxofre ou polímeros

Partícula Revestida (100x)



□ VANTAGENS

Curto tempo de processo (100% solidos)

□ Menor Custo

□ Sem risco de explosão

□ DESVANTAGENS

□ Equipamento Sofisticado

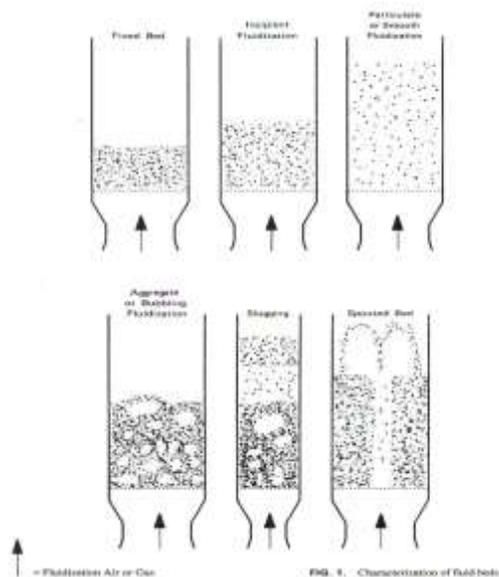
□ Bloqueio de linhas de alimentação

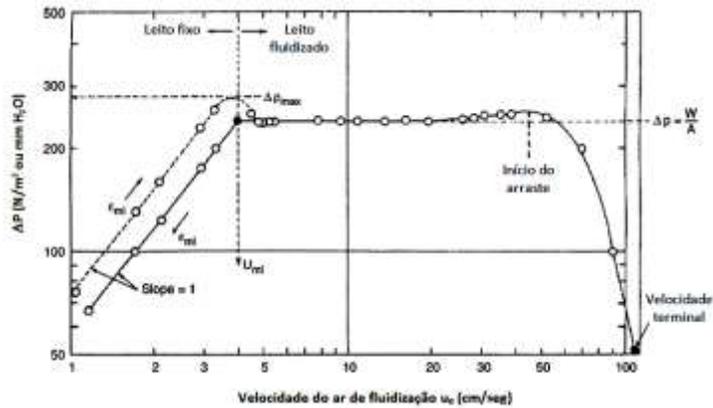
□ Elevadas temperaturas do Material

PROCESSOS DE LEITOS MÓVEIS

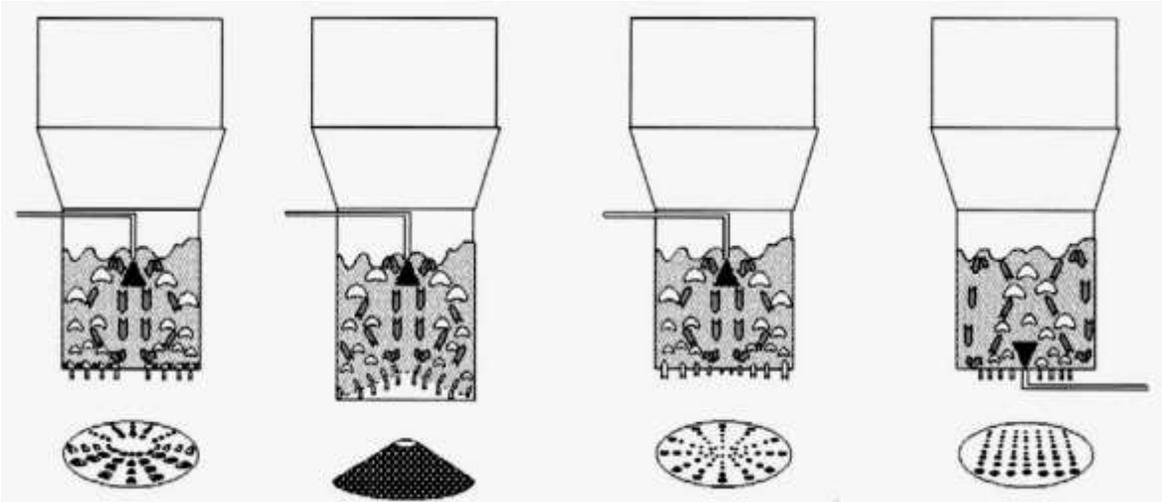
- *Leitos fluidizados, Jorro, Wurster, Drageadeiras*
 - *High-Shear Mixer*

• *Fenômeno da Fluidização*

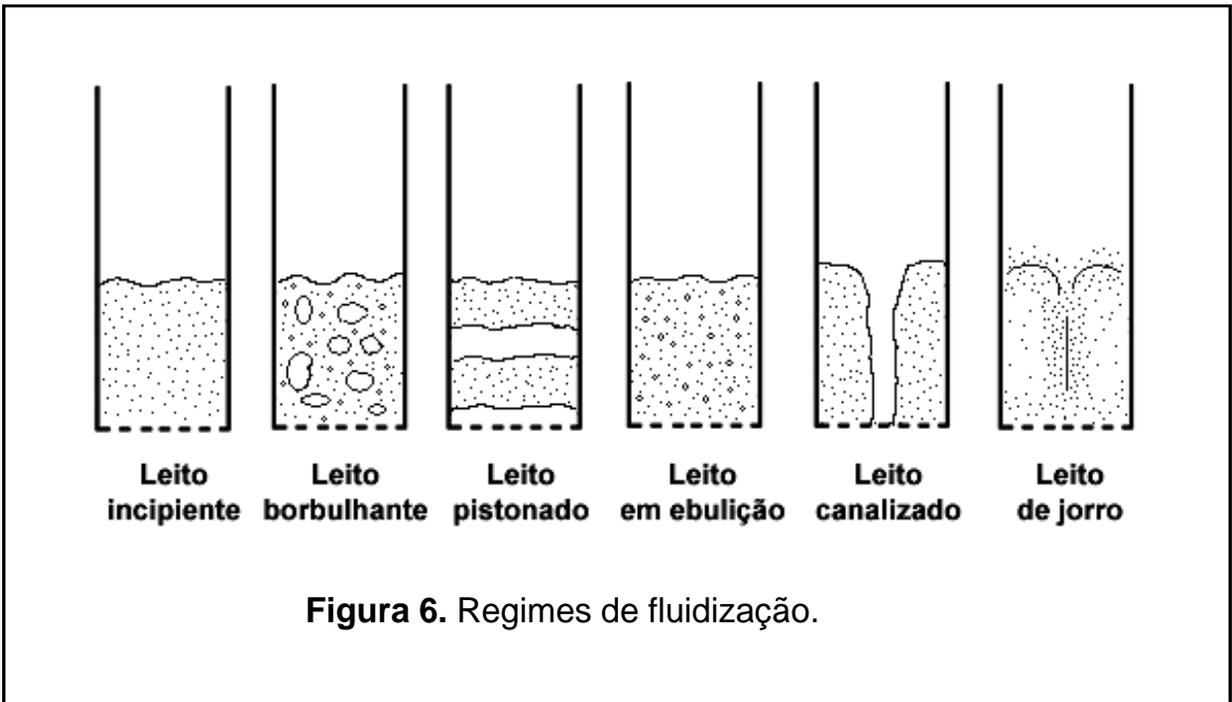
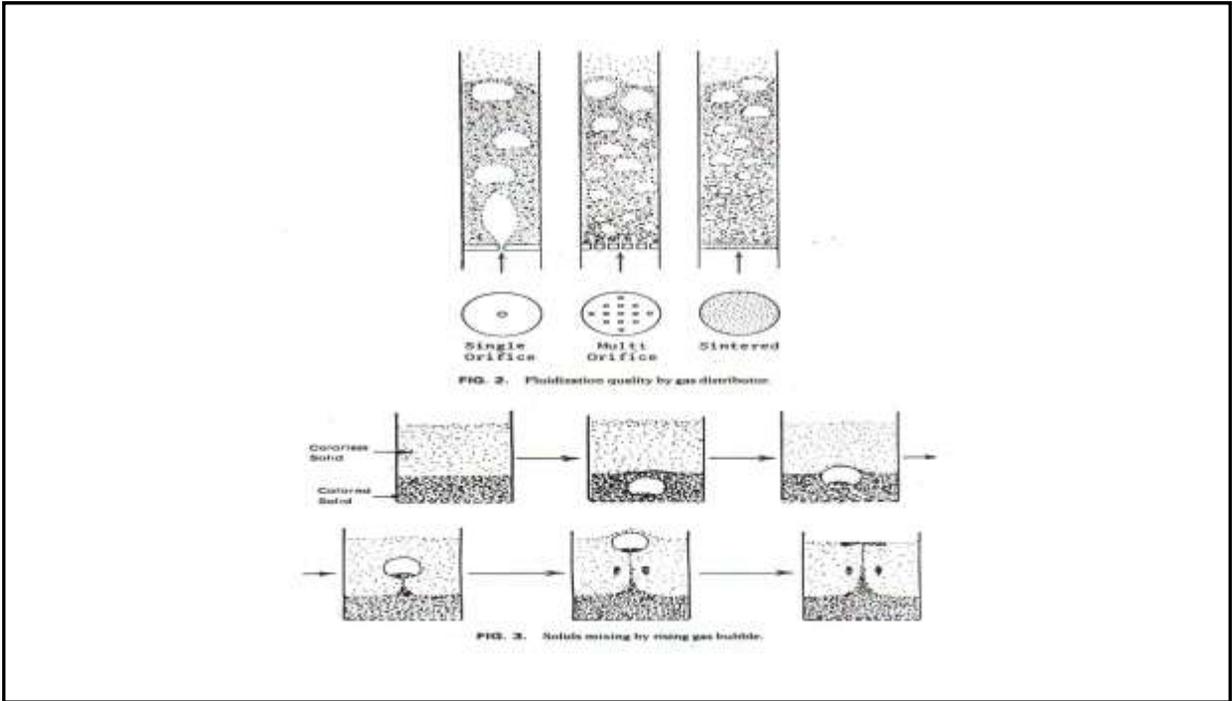


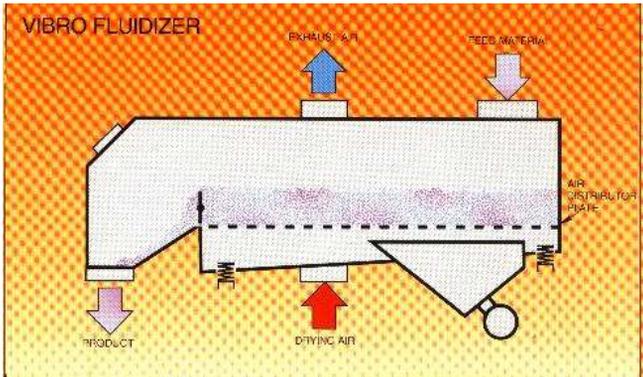
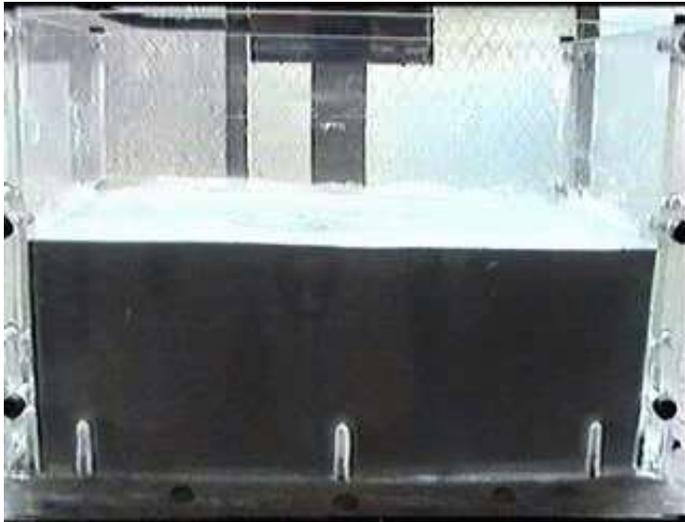


Curva característica de um leito fluidizado (Gomezplata e Kugelman, 1975).

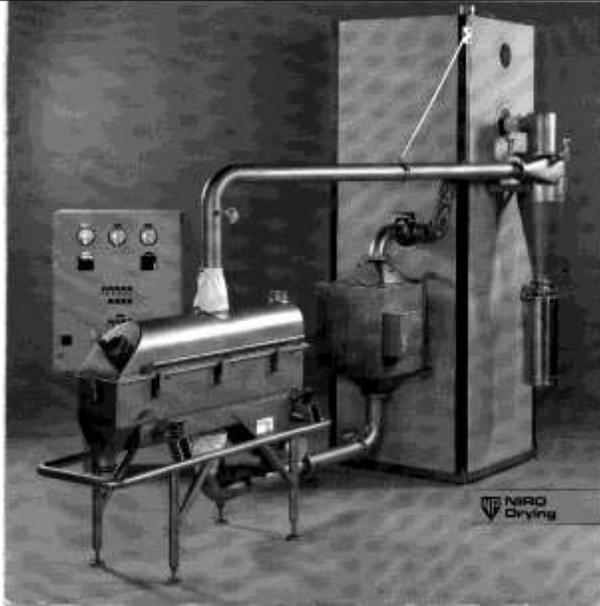


Diferentes projetos de distribuidor de gás (Saleh e Guigon, 2007).





↪ LEITO VIBRO FLUIDIZADO



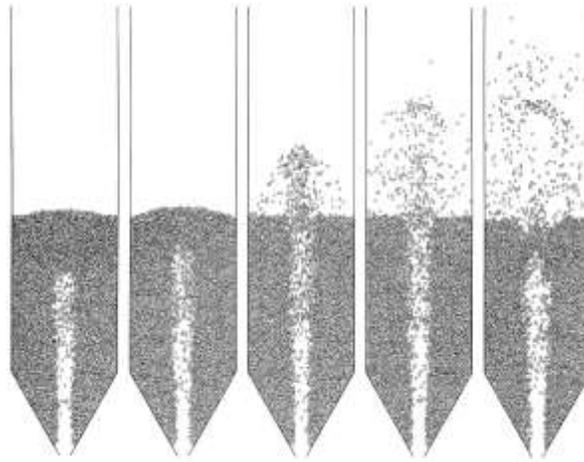
↪ **LEITO VIBRO FLUIDIZADO**



Machine capacities range from 125 to 1275 litres

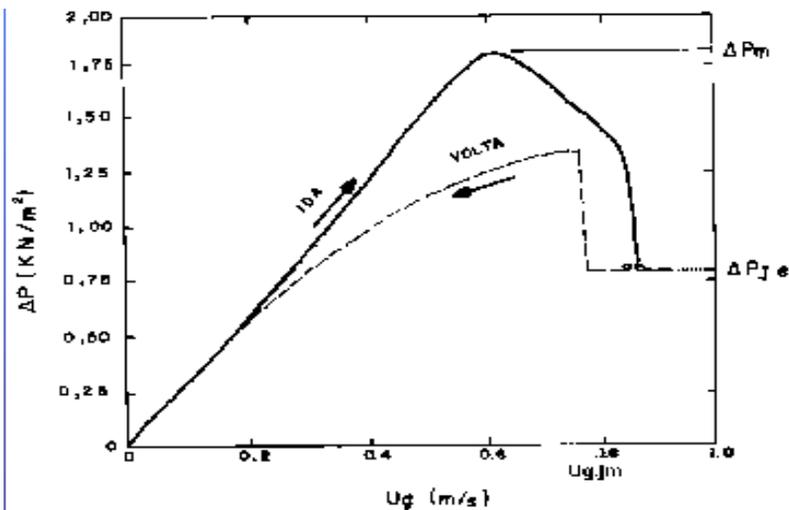
↪ **LEITO FLUIDIZADO**

• Fenômeno do Jorro



(a) $U=1.42$ m/s (b) $U=1.45$ m/s (c) $U=1.50$ m/s (d) $U=1.61$ m/s (e) $U=1.90$ m/s

Obtenção do movimento de jorro estável através do aumento da vazão do gás de jorro (Fonte: KAWAGUCHI *et al.*, 2000).

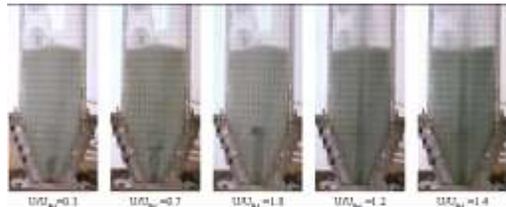


↳ Pontos de interesse da curva: ΔP_m ; ΔP_j ; U_{mj}

↪ 5.4 – Fenômeno do Jorro.



LEITO DE JORRO



a) Stable operation ($H_b = 250$ mm, $U_{mf} = 0.459$ m/s)



b) Onset of unstable operation ($H_b = 400$ mm, $U_{mf} = 0.532$ m/s)



c) Onset of unstable operation ($H_b = 300$ mm, $U_{mf} = 0.633$ m/s)

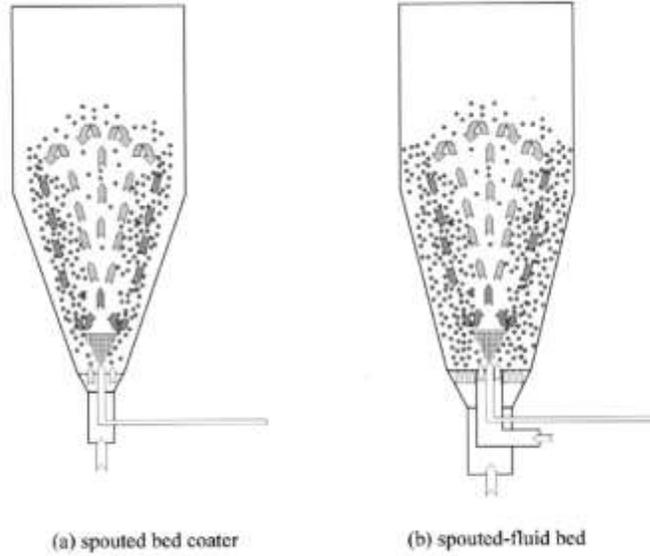


Fig. 12. Spouted-bed coating apparatus.

• *Processo Wurster*

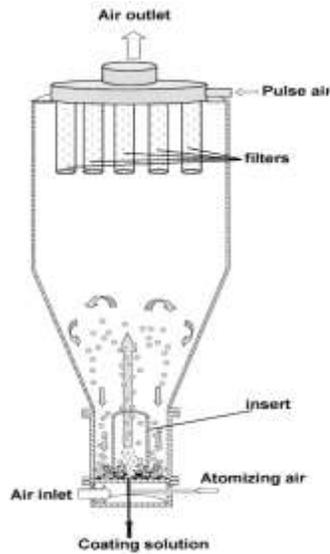


Fig. 13. Wurster coating apparatus.

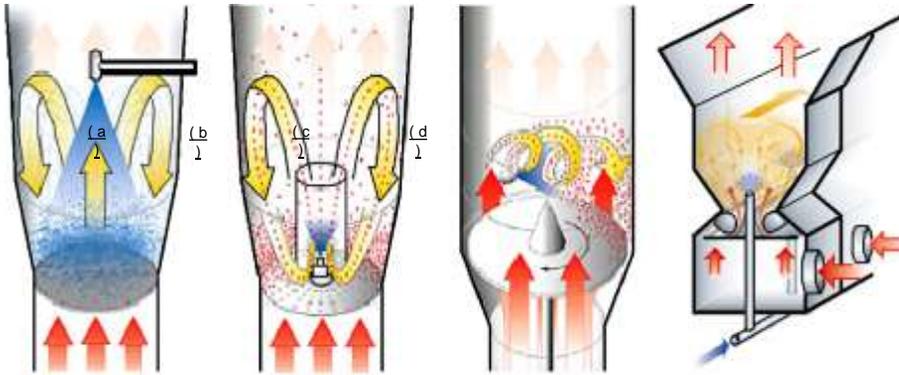
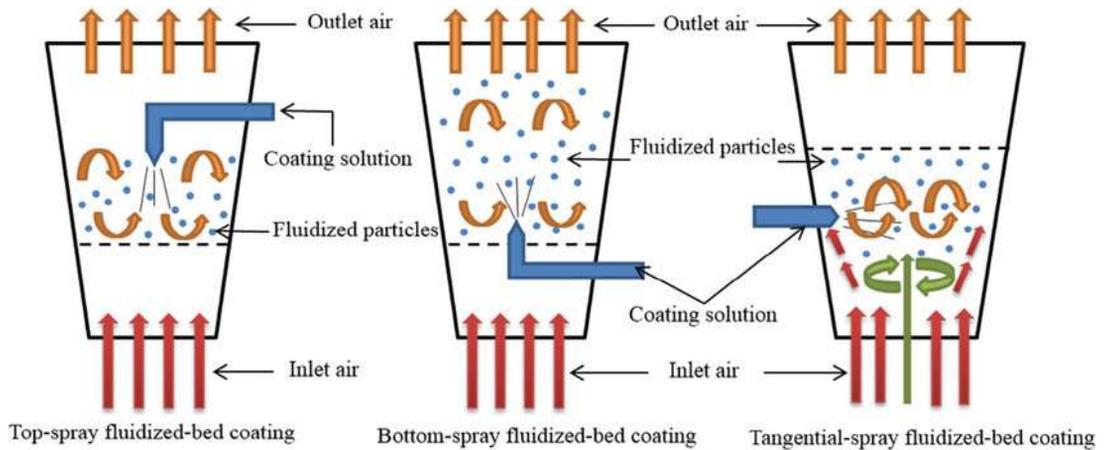
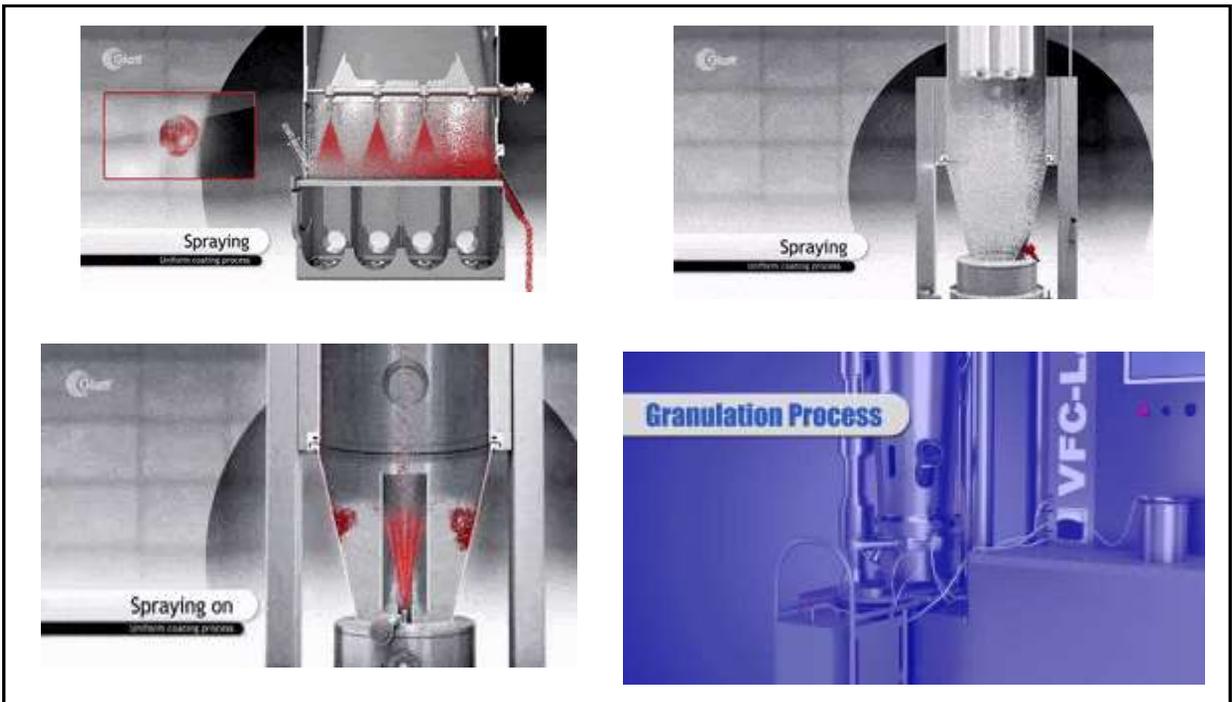
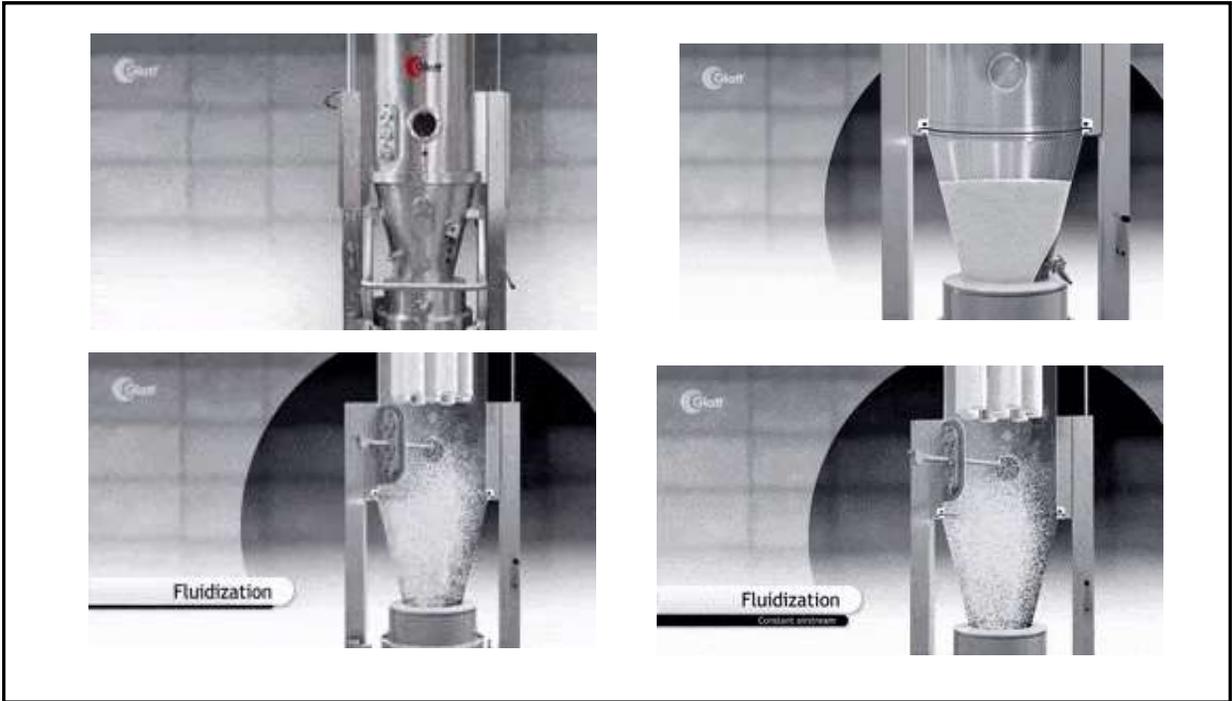
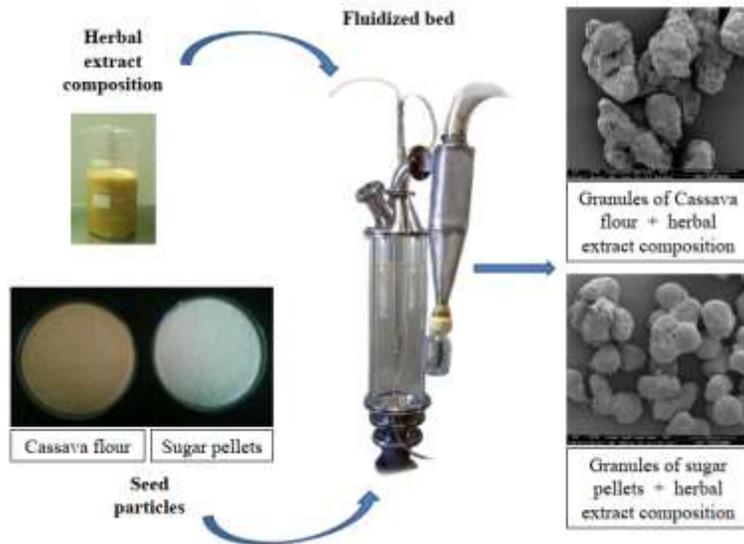


Figura . Leitos fluidizados e de jorro comercializados no setor farmacêutico. a) leito com atomização no topo; b) leito tipo Wurster; c) leito fluidizado rotativo e d) leito de jorro bidimensional (GLATT).



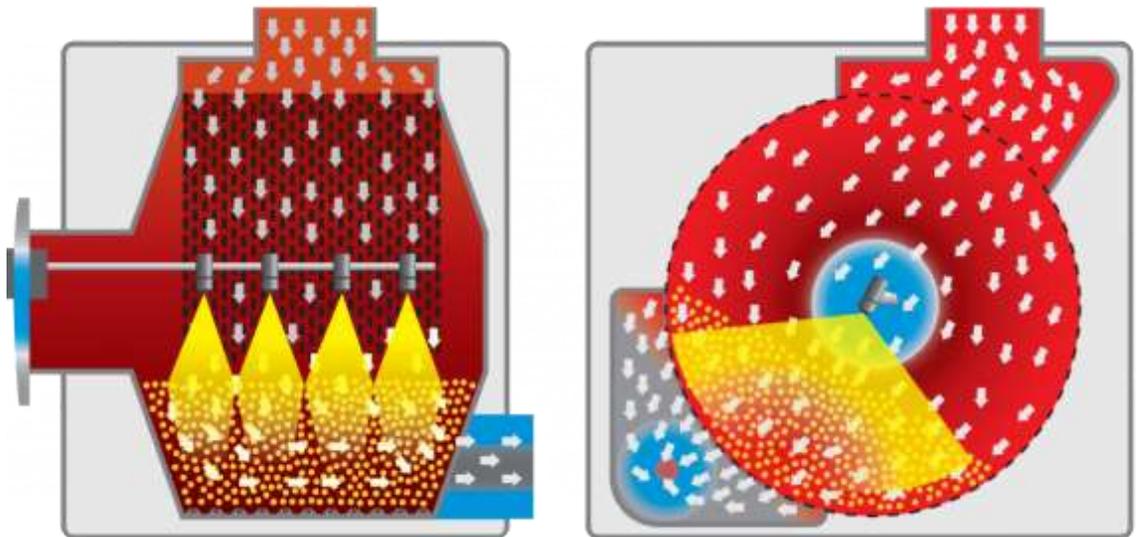


APLICAÇÕES:



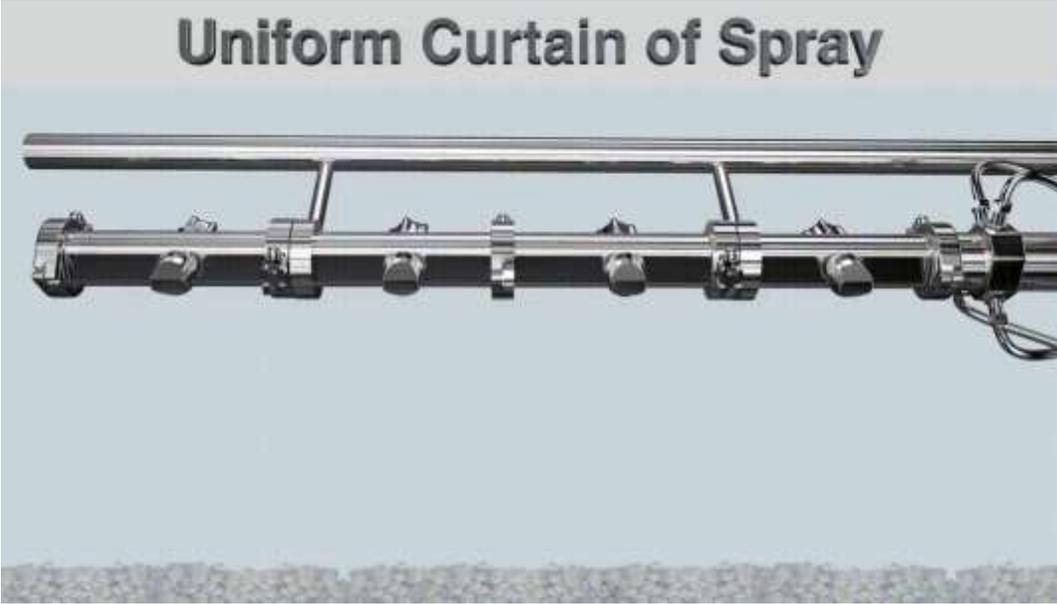
Aglomerção/Revestimento de grânulos inertes com polifenóis de *Rosmarinus officinalis*

• *Drageadeiras Industriais*

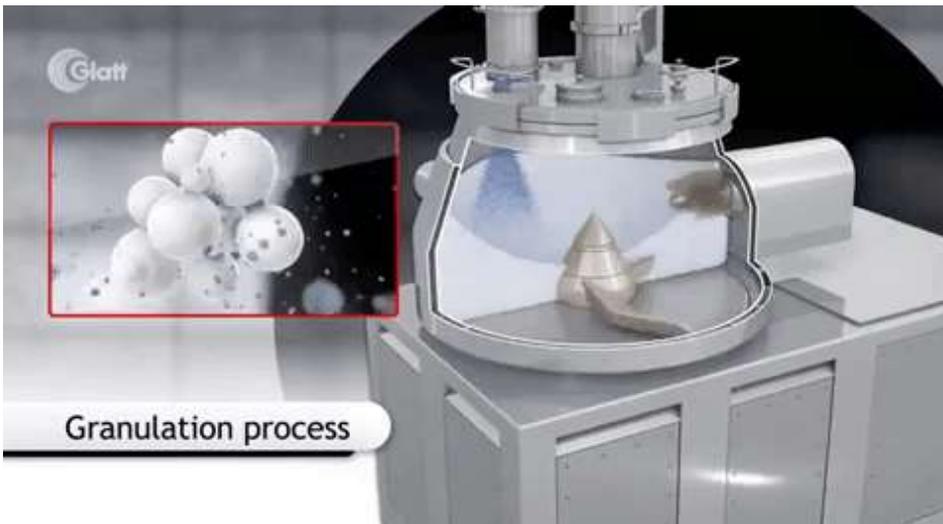


- *Drageadeiras Industriais (Freund Vector "VHC" Hi-Coater Pan)*

Uniform Curtain of Spray



- *High-shear Mixer*



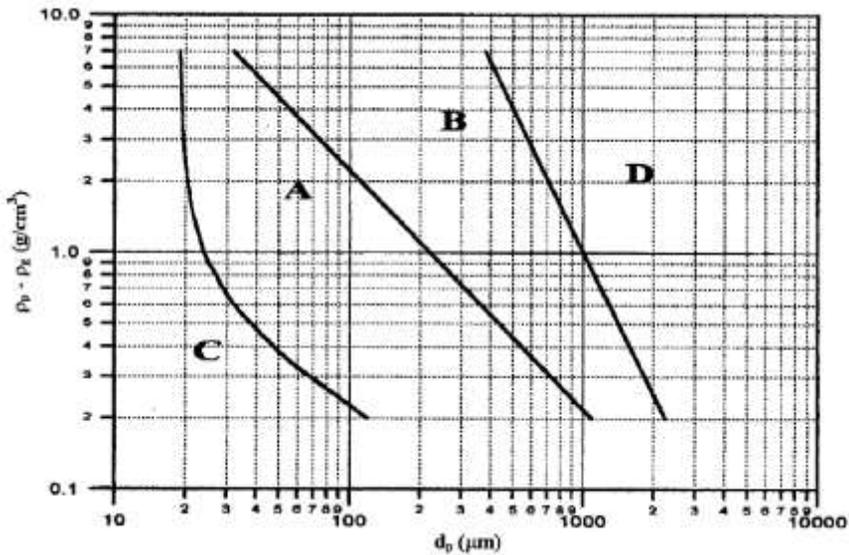
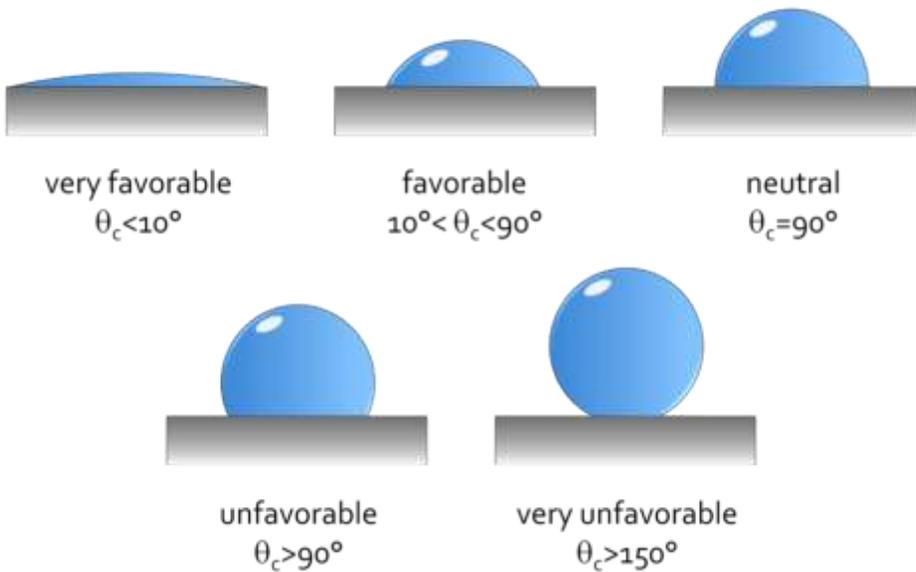


Figura 7. Diagrama de Geldart (1973).

ρ_p = densidade da partícula; ρ_g = densidade do gás; d_p = diâmetro da partícula.



Encapsulação por fluido supercrítico

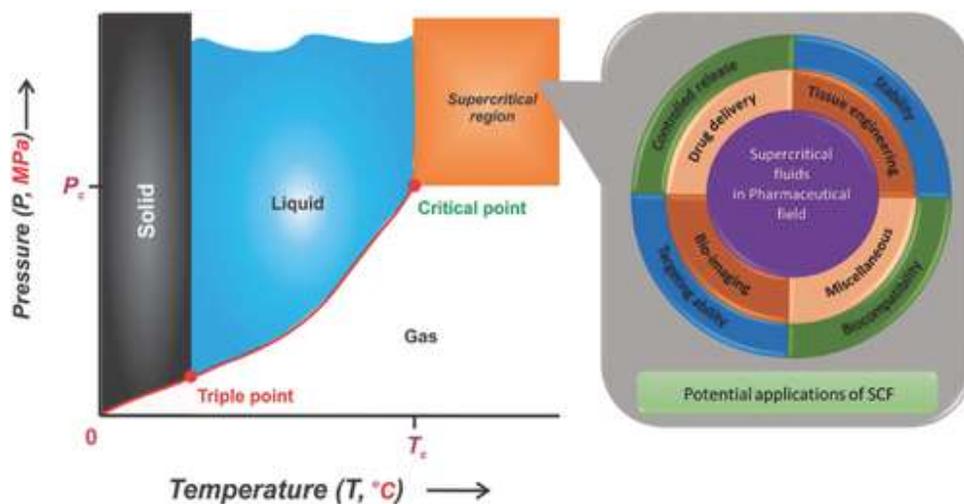
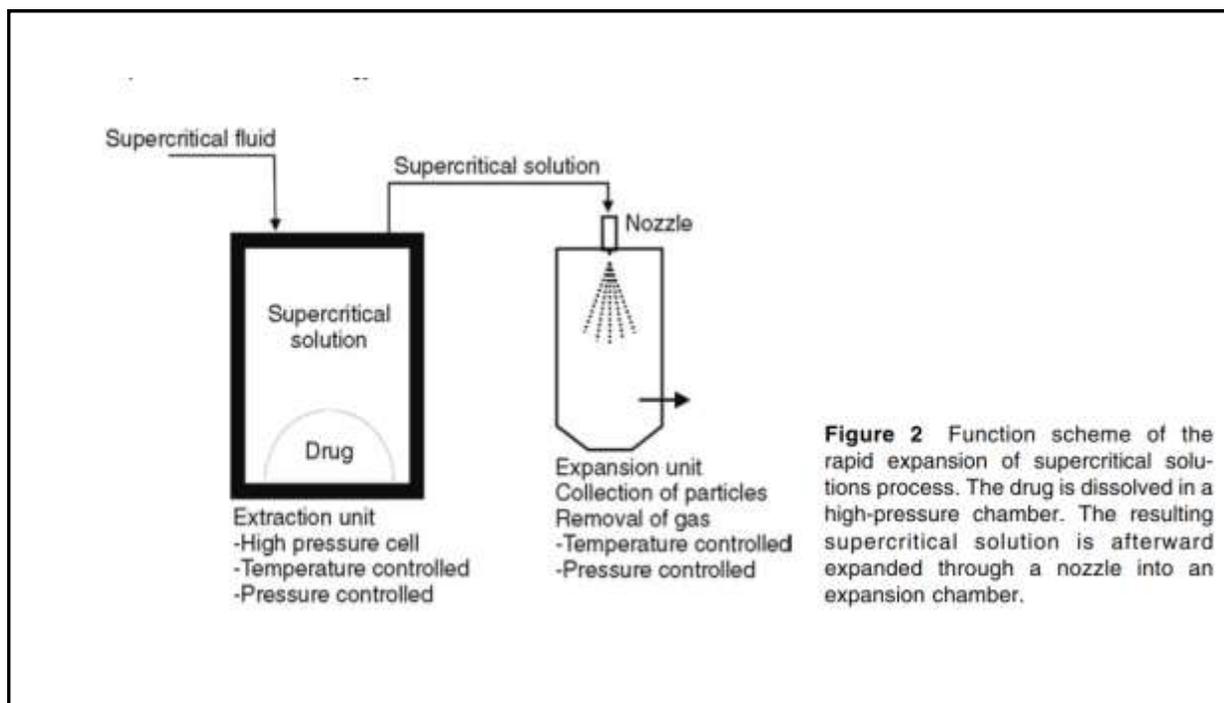


Table 1 Critical Pressure and Temperature of Supercritical Fluids (Examples)

Type of fluid	P_c (MPa)	T_c (K)
Trifluoromethane	4.7	299
CO ₂	7.4	304.1
Ethane	4.8	305.3
N ₂ O	7.2	309.6
Propane	4.2	369.8
Norflurane (R134a)	4.0	374.2
<i>n</i> -Hexane	3.0	507.5
Water	22.1	647.1

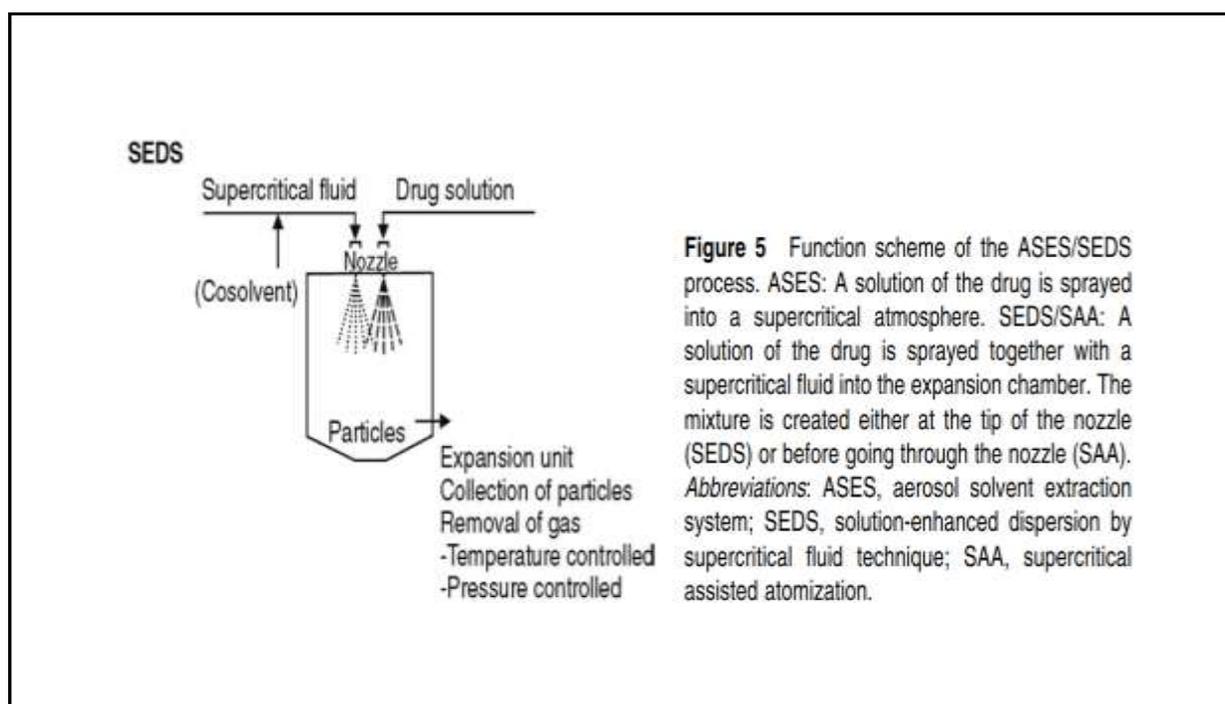
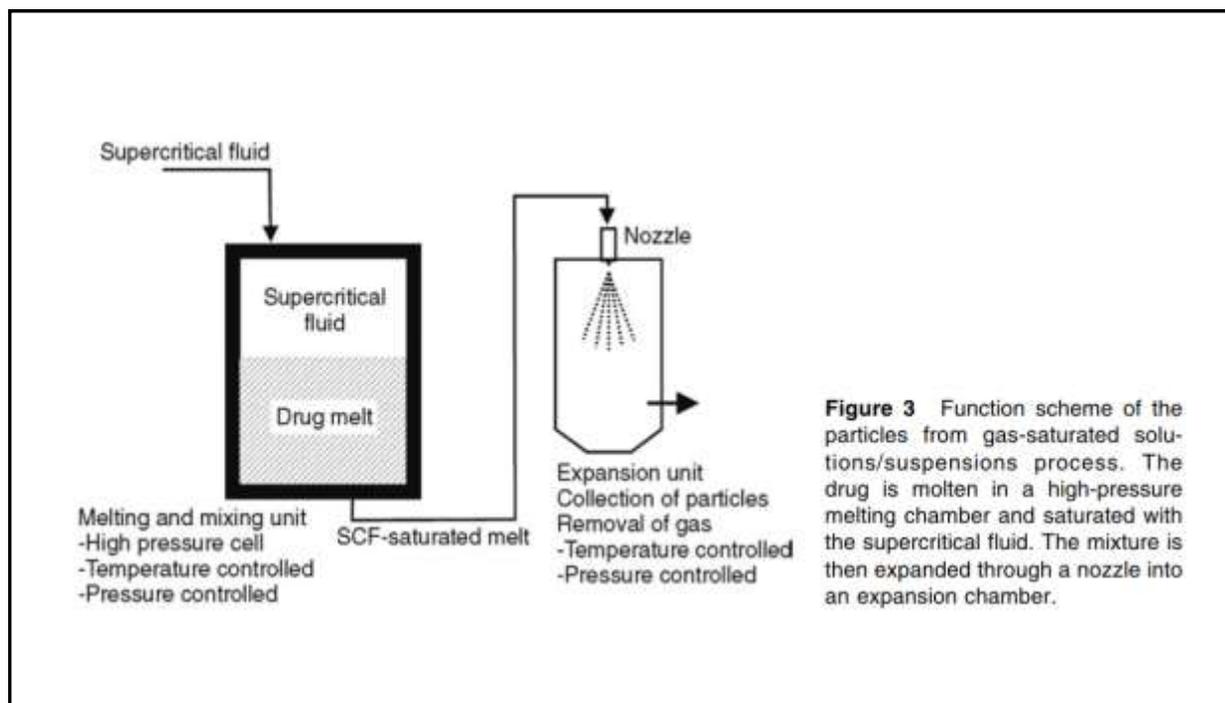
Abbreviations: P_c , critical pressure; T_c , critical temperature.

Source: From Refs. 7–10.

**Table 2** Examples of Drugs Processed by Supercritical Fluid Technology

Drug	Technique used	Reference
Acetylsalicylic acid	RESS	28
Beclometasone dipropionate	RESS	29
Carbamazepine	RESS	22
Cefpodoxime proxetil	ASES	30
Cefuroxime axetil	RESS	31
Cyclosporin	PGSS	32
Dexamethasone acetate	SAA	33
Dihydroartemisinin	RESS	34
Felodipine	RESS	35
Griseofulvin	RESS	18, 36
Hydrocortisone	SEDS	37
Insulin	ASES	38, 39
	GAS	40
Ibuprofen	RESS	41
Levofloxacin hydrochloride	SAA	42
Meloxicam	RESS	43
Naproxen	RESS	44
Nifedipine	PGSS	45
Tolbutamide	RESS	46

Abbreviations: RESS, rapid expansion of supercritical solutions; ASES, aerosol solvent extraction system; PGSS, particles from gas-saturated solutions/suspensions; SAA, supercritical assisted atomization; SEDS, solution-enhanced dispersion by supercritical fluid technique; GAS, gas antisolvent.



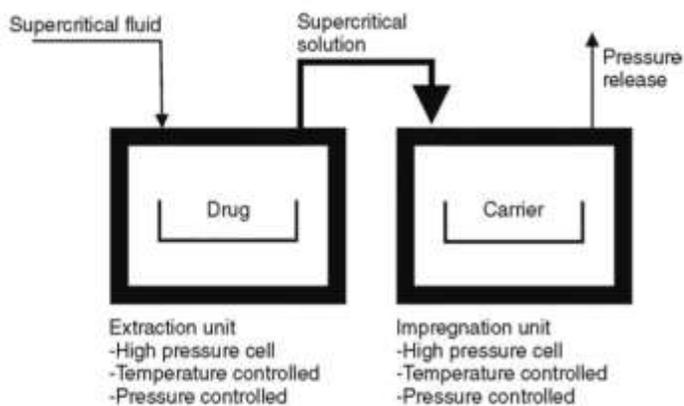


Figure 7 Function scheme of the dynamic impregnation process. The drug is dissolved in a high-pressure cell. The supercritical solution is pumped through a carrier bed in a loading cell. Particles are generated during depressurization.

OUTROS PROCESSOS DE ENCAPSULAÇÃO

- ***Moagem e micronização:***
- ***Eletrofiação***