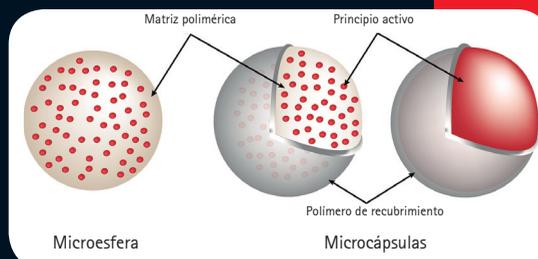


► *Sofía G. Brignone, Soledad Ravetti y Santiago D. Palma*

Microencapsulación/ recubrimiento de sistemas particulados de uso farmacéutico



Sofía G. Brignone* (a,b), Soledad Ravetti (c,d) y Santiago D. Palma (e)

a) Instituto Académico Pedagógico de Ciencias Básicas y Aplicadas - UNVM, (5900) Villa María, Córdoba, Argentina.

b) Departamento de Ciencias Farmacéuticas - Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba (FCQ-UNC), (5000) Córdoba, Argentina.

c) Centro de Investigaciones y Transferencia (CIT VM), (5900) Villa María, Córdoba.

d) Instituto Académico Pedagógico de Ciencias Humanas - UNVM, (5900) Villa María, Córdoba.

e) Unidad de Investigación y Desarrollo en Tecnología Farmacéutica (UNITEFA), CONICET y Departamento de Ciencias Farmacéuticas - FCQ-UNC, (5000) Córdoba, Argentina.

<https://unitefa.conicet.unc.edu.ar/>

* Correo de contacto: sbrignone@fcq.unc.edu.ar

La microencapsulación es un proceso por el cual sólidos, líquidos e incluso gases pueden encapsularse con materiales de distinta naturaleza, para dar lugar a partículas de tamaño micrométrico (generalmente, de 3 a 800 μm) denominadas micropartículas.

El proceso de microencapsulación fue introducido por Bungen burg de Jon y Kan en 1931 con la encapsulación de colorantes para la elaboración del papel de calcar en base a un proceso de coacervación. A finales de la década de 1950 este método se comenzó a utilizar en tecnología farmacéutica para la elaboración de medicamentos.

Actualmente, el número de métodos de microencapsulación ha crecido en base, por un lado, al surgimiento de nuevos materiales de recubrimiento, y por otro, a la necesidad de procesos de encapsulación específicos para ciertos principios activos.

El término micropartículas hace referencia tanto a microesferas como

a microcápsulas. Sin embargo, ambos sistemas se diferencian por su morfología y estructura interna.

Las microesferas son sistemas de tipo matricial, donde el principio activo se encuentra disperso en un material inerte o funcional pero que no es posteriormente recubierto.

Por otro lado, las microcápsulas son sistemas tipo reservorio, constituidas por un núcleo (líquido, semisólido o sólido) donde se encuentra la sustancia activa, rodeado por una cubierta externa que lo envuelve y protege.

La obtención de un tipo de estructura u otro depende especialmente del proceso tecnológico elegido que, lógicamente, obedece al objetivo de diseño de producto.

Un hecho destacable del proceso de microencapsulación reside en que en las últimas décadas su aplicación se ha extendido no solo al campo de los medicamentos y materiales biológicos, sino que se emplea en campos tan diversos

como la agricultura, la cosmética y la alimentación.

► Razones para la microencapsulación

En el ámbito farmacéutico el proceso de microencapsulación ha dado lugar a una serie de beneficios tanto en el plano tecnológico como en el biofarmacéutico/terapéutico.

La microencapsulación permite:

- Lograr una liberación sostenida o prolongada del ingrediente activo.
- Convertir líquidos en sólidos logrando mejorar la manipulación y el almacenamiento.
- Proteger las sustancias sensibles a la humedad, la luz y el oxígeno del entorno externo.
- Retrasar la evaporación de sustancias activas volátiles.
- Enmascarar propiedades organolépticas como color, sabor y olor de la sustancia.
- Hacer un manejo más seguro de los

materiales tóxicos.

- Evitar efectos adversos como la irritación gástrica del medicamento.
- Prevenir la incompatibilidad entre dos o más activos.

Si bien la microencapsulación aporta ventajas sustanciales, es importante tener en cuenta que no es posible aplicar un único tipo de material de recubrimiento o método de encapsulación para todos los principios activos, por lo que se requiere un enfoque de diseño individual para cada formulación.

► Materiales de recubrimiento

El primer paso del recubrimiento de micropartículas será la selección de un material adecuado, capaz de formar una película que sea cohesiva con el material del núcleo. El agente de cobertura debe ser químicamente compatible y no reactivo con el material del núcleo permitiendo la liberación controlada, en condiciones específicas, del principio activo.

Asimismo, es fundamental que el recubrimiento brinde una adecuada

resistencia, flexibilidad, impermeabilidad y estabilidad a las micropartículas recubiertas.

De modo general, los materiales de recubrimiento pueden ser clasificados en: lípidos, proteínas, polímeros y materiales inorgánicos (Tabla 1).

► Métodos de microencapsulación

Para la elección del método de microencapsulación (Tabla 2) es importante destacar que no existe un único procedimiento para un determinado material y/o medicamento, por lo que es fundamental considerar no solo las características físico-químicas del principio activo, la vía de administración de la formulación, las propiedades del material de recubrimiento sino también otros aspectos, tales como: los costos de producción, el impacto medioambiental y los relacionados al proceso propiamente dicho.

A continuación, se describirá de manera detallada cada uno de los métodos mencionados en la Tabla 2.

► Métodos químicos

► Polimerización interfacial

En este proceso se utilizan dos monómeros, uno soluble en aceite y otro soluble en agua, que posteriormente reaccionan en la interfaz de las fases dispersas y continuas de un sistema de emulsión agua en aceite (W/O) produciéndose, a ese nivel, una reacción de policondensación en la superficie de la sustancia activa provocando la formación de microcápsulas.

Este método sigue el principio fundamental de la reacción clásica de Schotten Baumann la cual implica una reacción entre una diamina alifática en solución acuosa y un haluro de ácido dicarboxílico en solución orgánica inmiscible en agua.

Los monómeros solubles en agua más utilizados son: la poliamina, la L-lisina, el 1,6-hexametilendiamina, la piperidina y el polifenol, entre otros. Para el caso de los monómeros solubles en medio orgánico, generalmente se emplea el cloruro de sebacoilo y/o el 2,2-dicloroéter. En base a estos compuestos se obtienen coberturas de poliéster, poliamidas (nylon), poliuretanos, poliureas polisulfonamidas, policarbonatos y polisulfonatos. Este procedimiento ha sido utilizado ampliamente en la preparación de microcápsulas de proteínas y enzimas (Figura 1).

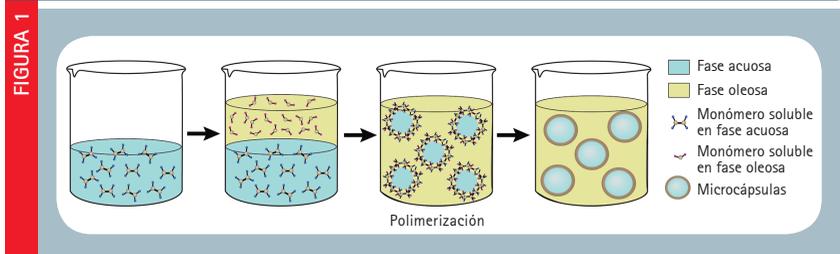
► Polimerización *in situ*

El proceso de polimerización *in situ* es un procedimiento donde se forma un pre-polímero de bajo peso molecular que, conforme avanza el tiempo de reacción, crece en tamaño y se deposita en la superficie del material del núcleo generándose una cubierta alrededor del mismo.

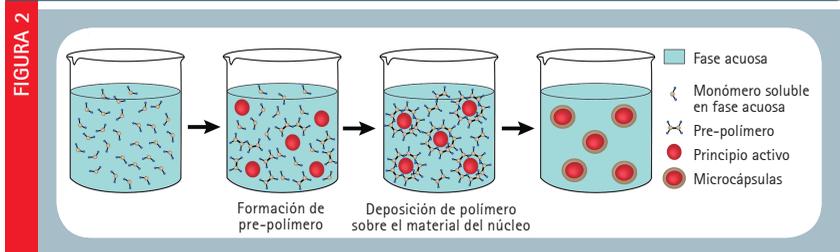
► Algunos de los materiales de recubrimiento empleados en la microencapsulación

TABLA 1	
Lípidos	Ceras, parafinas, diglicéridos, monoglicéridos, aceites, grasas, ácido esteárico, tristearina.
Proteínas	Gelatina, gluten, caseína, albúmina.
Polímeros	Naturales (polisacáridos animales y vegetales): Alginatos, dextrano, goma arábiga, quitosano, carragenina.
	Semisintéticos (derivados celulósicos): Etilcelulosa, metilcelulosa, acetilcelulosa, acetobutirato de celulosa, acetofalato de celulosa, nitrocelulosa, carboximetil-celulosa.
	Sintéticos: Derivados acrílicos, poliésteres (poliláctico, ácido poli (láctico-co-glicólico)).
	Sulfato de calcio, silicatos.
Materiales inorgánicos	

► Polimerización interfacial



► Polimerización *in situ*



► Métodos de microencapsulación

TABLA 2	
Métodos químicos	Polimerización interfacial
	Polimerización <i>in situ</i>
	Polimerización matricial
Métodos físico-químicos	Coacervación o separación de fases
	Gelificación iónica
	Microencapsulación asistida por fluidos supercríticos
Métodos físico-mecánicos	Extracción- evaporación de solvente
	Secado por aspersión y congelación
	Suspensión en aire o recubrimiento en lecho fluido
	Revestimiento en paila

La diferencia fundamental con el método descrito anteriormente se basa en que la polimerización *in situ* ocurre exclusivamente en la fase continua, en la zona formada entre dicha fase y el material del núcleo (Figura 2).

Polimerización matricial

Este proceso de polimerización generalmente es utilizado en la obtención de microcápsulas mediante secado por aspersión. En esta técnica la formación del encapsulado se basa en una etapa inicial en donde un material central se

incorpora en una matriz polimérica y posteriormente la partícula recubierta se forma por evaporación del disolvente del material de la matriz (Figura 3).

Métodos físico-químicos

Coacervación o separación de fases

De manera general el proceso de microencapsulación por coacervación consta de una primera etapa de dispersión de la sustancia a encapsular (líquida o sólida) en una solución que contiene el/los polímero/s formador/

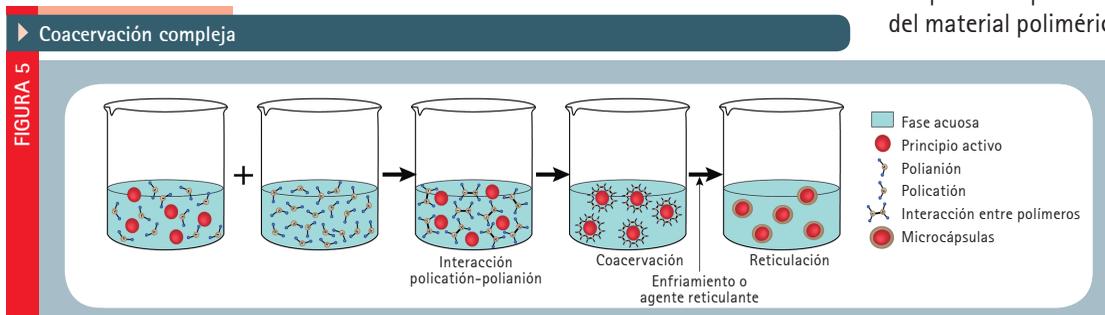
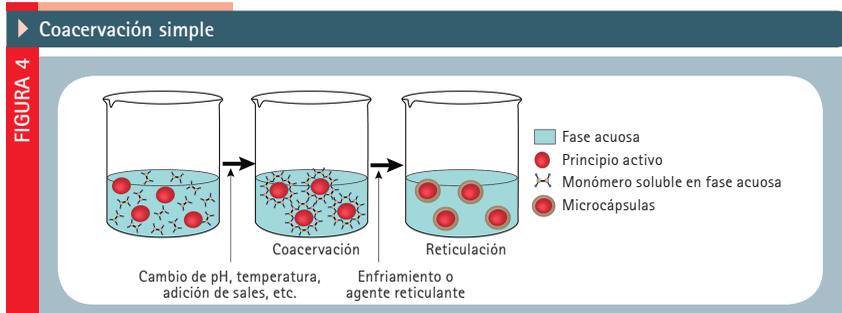
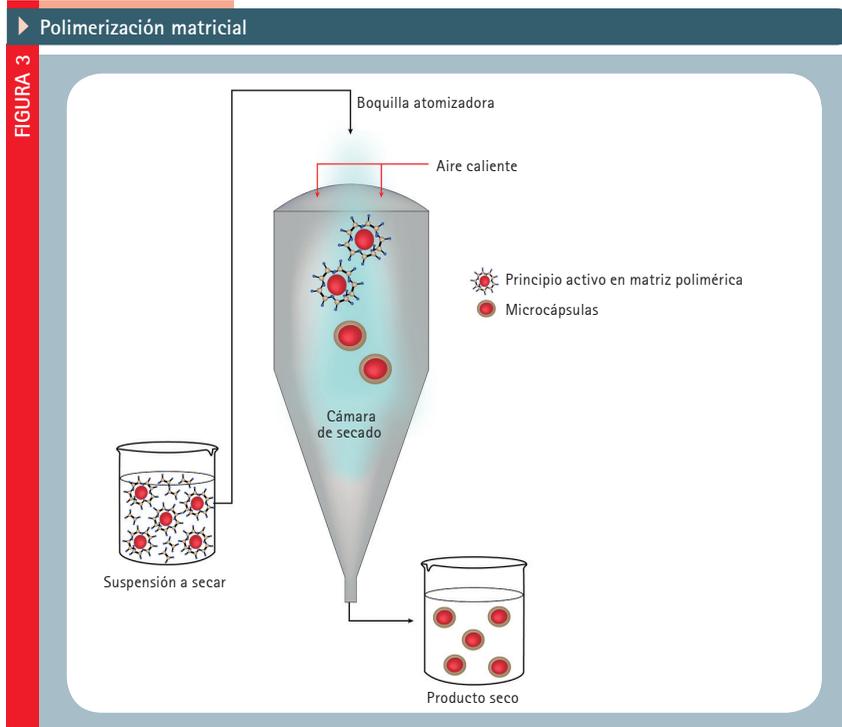
es de cubierta. Posteriormente, se induce la coacervación, generando la deposición (adsorción) de las gotículas de coacervato alrededor de los núcleos de coacervato alrededor de los núcleos a encapsular. Por último, se produce la coalescencia de las gotículas de coacervato y posterior endurecimiento (por enfriamiento o uso de un agente reticulante) de la película de recubrimiento. Las microcápsulas obtenidas son aisladas por centrifugación o filtración.

Es importante destacar que existen distintas modalidades de coacervación según el tipo de disolvente (acuoso, orgánico), número y naturaleza (soluble o insoluble en agua) de los polímeros utilizados, así como el factor desencadenante de la coacervación ya sea simple o compleja.

La coacervación simple se basa en la utilización de un único polímero para formar la cubierta y de algún factor desencadenante (sales, cambio de temperatura, cambio de pH, por adición de un "no solvente", por adición de un polímero incompatible o por evaporación del solvente) para inducir la coacervación. En cambio, en la coacervación compleja el proceso de separación de fases ocurre de manera espontánea, cuando en un medio acuoso se mezclan dos o más polímeros que presentan carga opuesta (policación y polianión), como consecuencia de la atracción electrostática entre ellos (Figuras 4 y 5).

Gelificación iónica

El método de gelificación iónica consiste en suspender el compuesto que se desea encapsular en una solución acuosa que contiene el polímero, para luego adicionar mediante goteo y agitación esta dispersión sobre una solución acuosa la cual contiene el ión de carga opuesta. Al entrar la gota del polímero en contacto con el ión, se produce la gelificación instantánea, la cual por adición de una sal, cambio de pH o temperatura permitirá la reticulación del material polimérico obteniendo una



cubierta "definitiva".

La principal ventaja de esta técnica, es que transcurre en condiciones extremadamente suaves, por lo que se puede utilizar para la encapsulación de moléculas que se degradan fácilmente (por temperatura, disolventes orgánicos, etc.) (Figura 6).

► Microencapsulación asistida por fluidos supercríticos

Las sustancias en estado de fluido supercrítico se encuentran en condiciones de presión y temperatura superiores a su punto crítico por lo cual poseen propiedades ventajosas, tales como la de poder difundir como un gas (efusión),

y la de disolver sustancias como un líquido (disolvente). Los más utilizados son el dióxido de carbono (CO₂), los alcanos (C₂ a C₄) y el óxido nitroso (N₂O).

La expansión rápida de una solución supercrítica (RESS, por su traducción en inglés), es el proceso más común en aplicaciones farmacéuticas. En este método, el fluido supercrítico que contiene el ingrediente activo y el material de la cubierta se mantiene a alta presión y luego se libera a presión atmosférica a través de una pequeña boquilla.

La caída repentina de la presión provoca la desolvatación del material de la cubierta, que luego precipita sobre el

ingrediente activo (núcleo) y forma una capa de recubrimiento.

Las principales limitaciones de esta técnica están dadas por la baja solubilidad de la mayoría de los materiales de recubrimiento en fluidos supercríticos y en la necesidad de invertir en equipos de procesamiento de alta presión que presentan altos costos (Figura 7).

► Métodos físico-mecánicos

► Extracción- evaporación de solvente

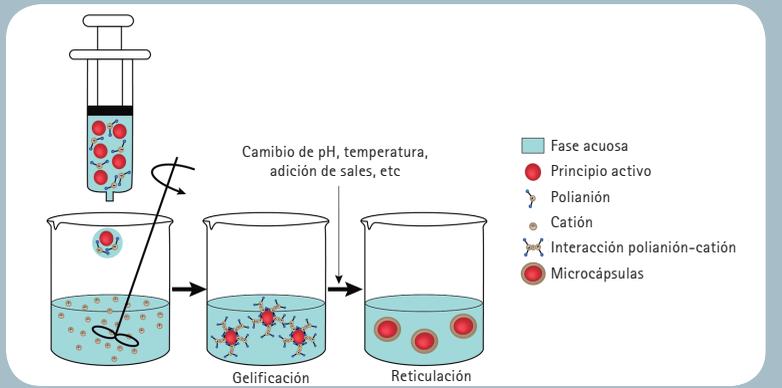
Este proceso consiste en la formación de una emulsión que permite la encapsulación de una amplia gama de ingredientes activos (sólidos y/o líquidos).

Usualmente, el método consiste en disolver el material de recubrimiento en un disolvente volátil, que es inmisible con el vehículo de elaboración. Además, el principio activo a encapsular debe estar disuelto o disperso en la solución del polímero de recubrimiento. Esta mezcla se agrega a la fase del vehículo de fabricación, con agitación, para obtener las microcápsulas del tamaño deseado.

El principal inconveniente asociado a este procedimiento radica en la necesidad de utilizar disolventes orgánicos, los cuales pueden quedar retenidos en las microcápsulas en cantidades

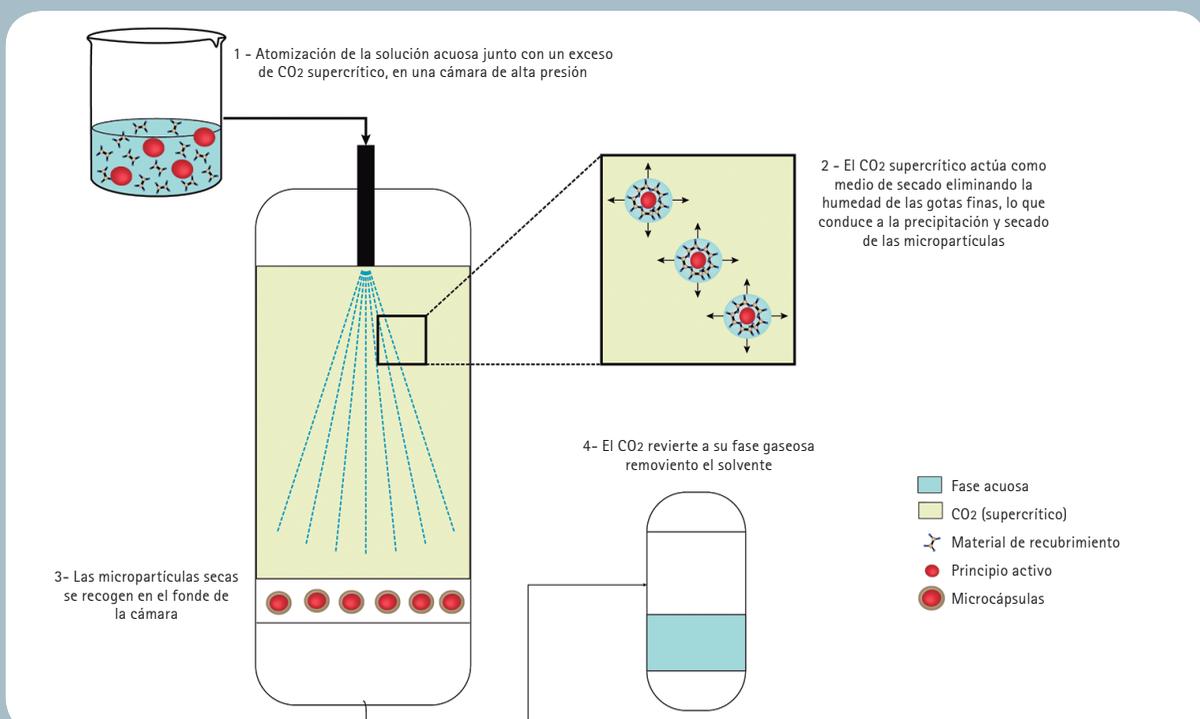
► Gelificación iónica

FIGURA 6



► Microencapsulación asistida por fluidos supercríticos

FIGURA 7



apreciables, además de los problemas ambientales implícitos en su eliminación (Figura 8).

► Secado por aspersión y congelación

Para el caso del secado por aspersión, el principio activo se disuelve o dispersa en una solución del polímero en un disolvente adecuado. Posteriormente, esta mezcla se pulveriza en una cámara en cuyo interior circula aire capaz de proporcionar el calor de vaporización adecuado para eliminar al disolvente del

material de cubierta, obteniendo de esta manera el producto microencapsulado.

El método de congelación por aspersión, se diferencia del anterior en que, en lugar de atomizar el material formador de cubierta disuelto, éste es sometido a un proceso de fusión, pulverizándose a continuación en una cámara en la que circula una corriente de aire frío o un gas previamente enfriado. El principio activo va incorporado en la masa fundida, disuelto o dispersado en la misma. Estos procedimientos pre-

sentan la ventaja de su extraordinaria rapidez y sencillez. Además, permiten la encapsulación de principios activos (tanto solubles como insolubles en agua) con una gran variedad de polímeros. Asimismo, es posible realizar preparados asépticos y pueden secarse sustancias sensibles a la humedad o principios activos termolábiles.

Algunas de las limitaciones a considerar son: el costo elevado, las características de las microesferas (porosidad u obtención de fibras en vez de microesferas) y bajos rendimientos de producción en comparación con otros métodos (Figura 9).

► Suspensión en aire o recubrimiento en lecho fluido

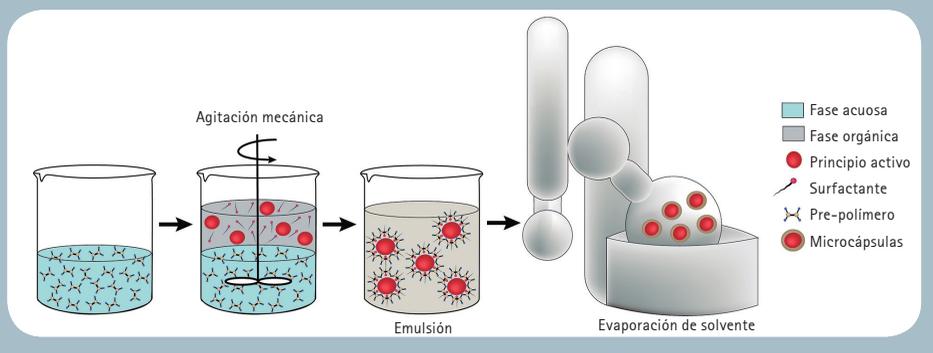
La técnica de lecho fluido consiste en recubrir partículas sólidas que se encuentran suspendidas en aire a alta velocidad dentro de una cámara con temperatura y humedad controlada, donde el material de recubrimiento es atomizado. De esta forma se deposita la cubierta sobre las partículas, que luego se solidifica por la acción del aire del propio equipo.

Existe una amplia gama de diseños y configuraciones de lechos fluidos dependiendo de la ubicación del atomizador de la solución de recubrimiento (superior, inferior o tangencial) dentro del equipo, que va a modificar la trayectoria de flujo de las partículas. También pueden encontrarse sistemas de lecho fluidizados modificados (recubrimiento electrostático de lecho fluidizado).

Una de las ventajas de estos sistemas es que permite el recubrimiento de cualquier tipo de principio activo. Además, muestran una gran versatilidad en lo que se refiere al tipo

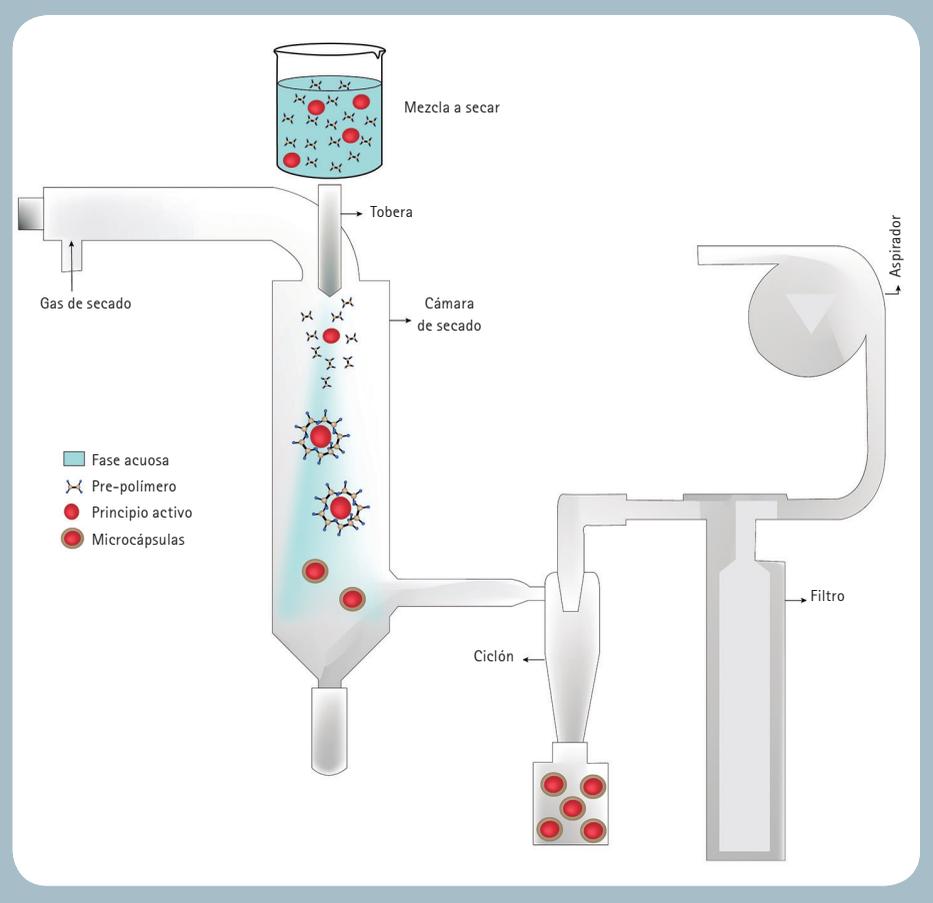
► Extracción-evaporación de solvente

FIGURA 8



► Secado por aspersión y congelación

FIGURA 9



REVISTA Pharmaceutical Technology

Líder en Latinoamérica



Edición Especial
Suplemento LIQUIDOS



EDICIONES VR

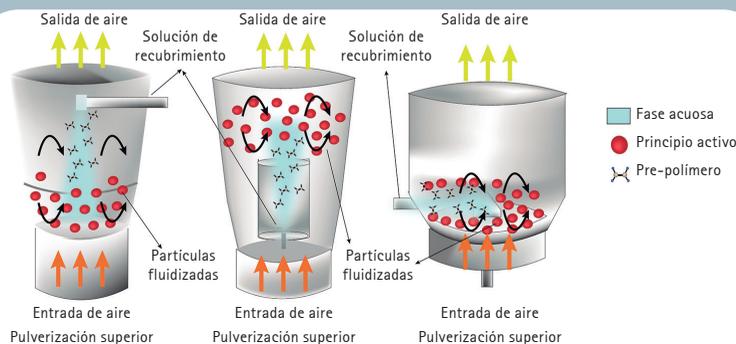
Léala gratis on-line
[www.edicionesvr.com/
revistasdigitales.php](http://www.edicionesvr.com/revistasdigitales.php)

EDICIONES VR S.A.:

Av. Hipólito Yrigoyen 4021
(C1208ABH) Ciudad de Buenos Aires
Tel.:(+54 11) 4958-2815 / 4958-2812
www.edicionesvr.com

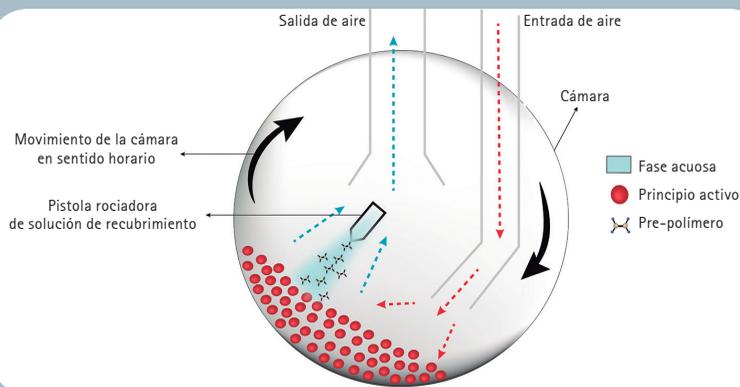
► Suspensión en aire o recubrimiento en lecho fluido

FIGURA 10



► Revestimiento en paila

FIGURA 11



de materiales de recubrimiento que se pueden utilizar (polímeros hidrofílicos o hidrofóbicos y lípidos).

Algunas de las limitaciones más importantes están referidas a la necesidad de aplicar varios ciclos de recubrimiento para asegurar el correcto revestimiento de todas las partículas (Figura 10).

► Revestimiento en paila

El proceso de recubrimiento en paila es utilizado para partículas sólidas de más de 600 micras. En la práctica, el recubrimiento se aplica como una solución, o como una pulverización atomizada, sobre el material de núcleo sólido que se encuentra en un recipiente metálico circular montado en un eje que rota. Para eliminar el solvente de recubrimiento, circula aire caliente sobre los materiales recubiertos a medida que se aplica el recubrimiento. En algunos casos, la eliminación final del solvente se realiza en un horno de secado (Figura 11).

► Otros métodos

Como se mencionó anteriormente, el mejoramiento y desarrollo de nuevas

técnicas de microencapsulación seguirá siendo una prioridad tecnológica dada la utilidad de este proceso en diversas industrias y con múltiples objetivos diferentes.

Otros ejemplos de procesos instaurados para la obtención de micropartículas pueden ser: proceso centrífugo de múltiples orificios, cristalización, extrusión electrostática, separación de suspensión rotacional, recubrimiento de vapores en polvo, recubrimiento de impacto magnéticamente asistido, mecanofusión, esferoidización, recubrimiento de partículas por deposición de capa atómica, entre otros.

► Caracterización de las micropartículas

Las micropartículas obtenidas por cualquiera de los procedimientos descritos anteriormente deben ser caracterizadas y controladas con el fin de asegurar su calidad, homogeneidad y su comportamiento biofarmacéutico.

Las características morfológicas y estructura interna pueden ser determinadas a través de técnicas de micros-

copía óptica y microscopía electrónica de barrido (SEM). Asimismo, el tamaño y la distribución de tamaños de las micropartículas se determinan empleando técnicas microscópicas, de tamización, sedimentación, técnicas de difracción de rayos láser, entre otras.

Una vez obtenidas las microcápsulas, es fundamental evaluar el rendimiento de producción, la eficacia de encapsulamiento y la cantidad de principio activo encapsulado.

Adicionalmente puede ser necesario analizar la posible existencia de interacciones fármaco-excipientes, controles sobre solventes orgánicos residuales, esterilidad y ausencia de pirógenos en productos para administración parenteral, ensayos de resistencia mecánica en aquellas micropartículas que vayan a ser sometidas a compresión, estudios de estabilidad (para el caso de las suspensiones), entre otros.

Por último, cabe destacar que al igual que en otras formas farmacéuticas de liberación controlada, el estudio de liberación *in vitro* (métodos de flujo, agitación de viales, membranas de diálisis, etc.) de la molécula activa a partir de las micropartículas es muy importante.

► Conclusión

Desde que se introdujo el concepto de microencapsulación a finales de la década de 1950, se han logrado numerosos avances en estas técnicas. Las mismas ofrecen diversas oportunidades, como protección y enmascaramiento, modificación de la velocidad de disolución, manejo seguro de sustancias activas, etc., motivo por el cual estos sistemas recubiertos han ido ganando espacio dentro del arsenal farmacoterapéutico.

Como se mencionó, un único método de microencapsulación no puede aplicarse universalmente para todos los principios activos. Para ello es importante comprender y evaluar las propiedades fisicoquímicas del fármaco y del material de cobertura para seleccionar un proceso que se adapte a las exigencias de estabilidad, liberación, propiedades mecánicas y de escalabilidad industrial ■

► Referencias

- Bansode, S. S., Banarjee, S. K., Gaikwad, D. D., Jadhav, S. L., & Thorat, R. M. (2010). Microencapsulation: a review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 1(2), 38-43.
- Chavda, V. P., Soniwal, M. M., & Chavda, J. R. (2013). Particle coating: from conventional to advanced. *International Journal of Pharmaceutical and Medicinal Research*, 1, 1-17.
- Gupta, A. K., & Dey, B. K. (2012). Microencapsulation for controlled drug delivery: a comprehensive review. *Sunsari technical college journal*, 1(1), 48-54.
- Jyothi, N. V. N., Prasanna, P. M., Sakarkar, S. N., Prabha, K. S., Ramaiah, P. S., & Srawan, G. Y. (2010). Microencapsulation techniques, factors influencing encapsulation efficiency. *Journal of microencapsulation*, 27(3), 187-197.
- Lengyel, M., Kállai-Szabó, N., Antal, V., Laki, A. J., & Antal, I. (2019). Microparticles, Microspheres, and Microcapsules for Advanced Drug Delivery. *Scientia Pharmaceutica*, 87(3), 20.
- Poshadri, A., & Aparna, K. (2010). Microencapsulation technology: a review. *Journal of Research ANGRAU*, 38(1), 86-102.
- Reyna, E. N., Álvarez, G. M., Iliná, A., & Hernández, J. L. M. (2015). Microencapsulación de componentes bioactivos. *Investigación y Ciencia*, 23(66), 64-70.
- Saez, V., Hernández, J. R., & Peniche, C. (2007). Las microesferas como sistemas de liberación controlada de péptidos y proteínas. *Biotecnología aplicada*, 24(2), 98-107.
- Vila Jato JL. (2001). *Tecnología Farmacéutica: Formas Farmacéuticas*. España: Editorial Síntesis.

Líder en Latinoamérica

REVISTA Pharmaceutical Technology



Sólidos

Edición Especial
Suplemento SOLIDOS



EDICIONES VR

Léala gratis on-line

www.edicionesvr.com/
revistasdigitales.php

EDICIONES VR S.A.:

Av. Hipólito Yrigoyen 4021
(C1208ABH) Ciudad de Buenos Aires
Tel.:(+54 11) 4958-2815 / 4958-2812
www.edicionesvr.com