

U.N.A.M.

FACULTAD DE QUIMICA

88

**Técnicas de Microencapsulación de Uso en la
Industria Farmacéutica**

T E S I S

Que para obtener el título de :
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
p r e s e n t a :
HILDA ARCOS GONZALEZ

México, D. F.

1978





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

CLAS. Tesis
ADQ. 1978 39
FECHA
PROC. M.F. ~~40~~ ~~40~~



Con todo cariño

a mi madre:

SRA: ELOISA G. VDA. DE ARCOS

A mis hermanos y amigos

A mis maestros y compañeros

Al ING. JUAN LOMELIN GALLARDO

Por su desinteresada ayuda

A todas aquellas personas que de alguna manera contribuyeron a mi formación profesional.

Jurado asignado
originalmente -
según el tema.

PRESIDENTE Etelvina Medrano de Jaimes
V O C A L Ma. Luisa García Padilla
SECRETARIO Juan Manuel Lomelín Gallardo
1er SUPLENTE Miguel Angel Cevallos Leal
2° SUPLENTE Héctor Jara Farjeat

Nombre completo del sustentante: HILDA ARCOS GONZALES

Nombre completo del asesor del tema: JUAN MANUEL LOMELIN G.

C O N T E N I D O

	Pág.
Capítulo I OBJETIVO	1
Capítulo II TEORIA DE LA MICROENCAPSULACION	3
Material Núcleo	5
Materiales Encapsulantes	7
Capítulo III APLICACIONES	10
Capítulo IV TECNOLOGIAS DE MICROENCAPSULADO	16
Suspensión en aire	16
Coacervación-fase de separación	21
a) Cambio de temperatura	22
b) Adición de un polímero incompatible	25
c) Adición de un no disolvente	31
d) Adición de una sal	32
e) Interacción polímero-polímero	33
Deposición electrostática	40
Centrifugación-multiorificio	46
"Pan coating"	50
Secado por rocío y congelado por rocío	51
Capítulo V CONCLUSIONES	63
Capítulo VI BIBLIOGRAFIA	65

16
 20
 7
 5
 2
 14

2
 27
 54
 17

O B J E T I V O

Uno de los objetivos del presente trabajo es el de obtener un conocimiento general de la microencapsulación, que es una tecnología que ha tenido gran aceptación en varias industrias, principalmente en la farmacéutica. Las técnicas de microencapsulación consisten en recubrir partículas sólidas o líquidas de tamaño pequeño con una película envolvente de un material encapsulante. Esto proporciona innumerables ventajas - ya que permite la obtención de productos estables.

Existen varias técnicas por medio de las cuales se pueden recubrir partículas, por lo que debe obtenerse el conocimiento necesario para manejar las variables que intervienen en cada método. También deben conocerse las características que poseen los materiales que van a recubrirse y los materiales encapsulantes; para obtener finalmente productos óptimos.

Comparando las características de los productos micro

encapsulados con los mismos antes de microencapsularlos puede-
comprobarse la efectividad de los métodos, así como los usos y
ventajas de los productos terminados.

TEORIA DE LA MICROENCAPSULACION.

La microencapsulación es una tecnología relativamente nueva y su uso ha tenido una expansión rápida. Se diferencia de las técnicas de macroencapsulación en que la primera involucra el revestimiento de partículas cuyo tamaño va de varias dé cimas de micra a 5,000 micras. (3), (6).

La microencapsulación proporciona los medios para manejar líquidos dentro de partículas, siendo sólida a granel la forma final de estas cápsulas. La microencapsulación también permite alterar las propiedades coloidales y de superficie de los materiales encapsulados, proporciona protección contra el medio ambiente y permite regular las características de liberación o de disponibilidad de las sustancias encapsuladas. Muchas de estas propiedades pueden lograrse mediante las técnicas de macrorrevestimiento, sin embargo la singularidad de la micro encapsulación es la pequeñez de las partículas revestidas y su

uso y adaptación subsecuente a una gran variedad de formas cuya tecnología no hubiera sido posible en otros tiempos. Estas -- aplicaciones incluyen medicamentos de liberación sostenida o -- acción prolongada, tabletas masticables sin sabor, polvos y -- suspensiones, tabletas de una sola capa que contengan ingredientes incompatibles químicamente y nuevos conceptos de formula-- ción para cremas, aerosoles, ungentos, supositorios e inyectables. (1), (3), (6), (7).

Los métodos de microencapsulación son: suspensión en -- aire, coacervación-fase de separación, deposición electrostática, secado por rocío, congelado por rocío, "pan-coating" y el proceso de centrifugación-multiorificio. La forma física fi-- nal de las microcápsulas, es un polvo fluído, con un conteni-- do de 70 a 90% de material núcleo y cuya cubierta tiene un es-- pesor de 0.1 a 200 micras. (1), (3), (4), (6), (7).

El aprovechamiento de la técnica de la microencapsulación involucra un conocimiento básico de las propiedades gene-- rales de las microcápsulas, tales como naturaleza del material núcleo y de los materiales encapsulantes, la estabilidad y las características de liberación de los materiales encapsulados -- dependiendo de los métodos de microencapsulación. (3).

La microencapsulación presenta algunas limitaciones ta-- les como el recubrimiento incompleto o discontinuo, estabili-- dad inadecuada o corta vida de anaquel, características de li-- beración inestables o no reproducibles, también a menudo se -- han presentado limitaciones económicas al intentar aplicar un--

método particular de microencapsulación a un material específico. (3)

MATERIAL NUCLEO

El material que va a encapsularse se define como el material núcleo, que puede ser sólido o líquido. La composición del material núcleo puede ser variada, los materiales núcleo - líquidos pueden ser dispersiones o materiales en solución. Los materiales núcleo sólidos pueden ser mezclas de los constituyentes activos, estabilizantes, diluyentes, excipientes y retardadores o aceleradores de la liberación. (1), (3), (5), (7).

En la siguiente tabla se presentan algunos ejemplos de productos que pueden microencapsularse. (3).

Material Núcleo	Características	Propósito de la encapsulación	Forma final
Solución oleosa de Palmitato de Vit. A.	Líquido no volátil	Estabilización a la oxidación	Polvo seco ✓
Tetracloruro de carbono	Líquido volátil	Reducción de la volatilidad y olor	Polvo seco ✓
Aspirina	Sólido ligeramente soluble en agua	Reducción del sabor y lograr liberación sostenida	Tabletas ✓
Maleato de Clorfeniramina	Sólido muy soluble en agua	Reducción del sabor y lograr liberación sostenida	Tabletas o cápsulas ✓
Meprobamato	Sólido ligeramente soluble en agua	Reducción del sabor y lograr liberación sostenida	Suspensión Oral ✓

MATERIALES ENCAPSULANTES

Para seleccionar un material encapsulante a partir de una serie de alternativas, el investigador farmacéutico debe considerar los siguientes factores:

Selección de un mat. encapsulante, basados en:

1. Los requerimientos de estabilización, características de liberación y condiciones ambientales a que va a estar sometido el producto que va a encapsularse.
2. Material encapsulante que llenará los requerimientos y objetivos del producto.
3. Método de encapsulación más apropiado para lograr los objetivos del producto encapsulado.

La selección apropiada de los materiales encapsulantes da como resultado ^{mejora} mejores propiedades físicas y químicas a las microcápsulas; consecuentemente estas consideraciones deben hacerse en la selección de los primeros. El material encapsulante debe ser capaz de formar una película que se adhiera al material núcleo; que sea químicamente incompatible y no reaccione con el material núcleo; y que proporcione las propiedades -deseadas, tales como resistencia, flexibilidad, propiedades ópticas, y estabilidad. Los materiales encapsulantes usados en los métodos de microencapsulación pueden estar sujetos, hasta cierto punto, a modificaciones in situ. Por ejemplo, pueden adicionarse colorantes para obtener productos atractivos o enmascarados, los encapsulantes también pueden plastificarse o alterarse químicamente para obtener productos con permeabilidad o solubilidad regulada. (2), (3).



MATERIALES ENCAPSULANTES Y APLICACION EN LOS METODOS DE MICROENCAPSULACION

MATERIAL ENCAPSULANTE	1	2	P R O C E S O			
			3	4	5	6
<u>RESINAS SOLUBLES</u>						
<u>EN AGUA</u>						
Gelatina	X	X	X		X	
Goma arábica		X	X		X	
Almidón		X	X		X	
Polivinilpirrolidona	X	X	X		X	
Carboximetilcelulosa		X	X		X	
Hidroximetilcelulosa		X	X		X	
Metilcelulosa		X	X		X	X
Alcohol polivinílico	X	X	X		X	
<u>RESINAS INSOLUBLES</u>						
<u>EN AGUA</u>						
Etilcelulosa		X	X		X	X
Acetato de celulosa		X	X		X	
Polietileno	X					
Polipropileno	X					
Polimetacrilato		X	X		X	
Poliamida (Nylon)				X		
Nitrato de celulosa	X	X	X		X	
Silicones			X			
<u>CERAS Y LIPIDOS</u>						
Parafina	X	X	X	X	X	
Carnauba			X		X	
Cera del Japón			X		X	
Cera de abejas			X		X	X

	1	2	3	4	5	6
Acido esteárico			X		X	
Acido decanoico			X		X	
Acido palmítico			X		X	
Acido mirístico			X		X	
Acido láurico			X		X	
Alcohol laurílico			X		X	
Alcohol cetílico			X		X	
Alcohol estearílico			X		X	X
Alcohol mirístico			X		X	
Estearatos de glicerilo			X		X	X
Lauratos de glicerilo			X		X	
Palmitatos de glicerilo			X		X	
Miristatos de glicerilo			X		X	
<u>RESINAS ENTERICAS</u>						
Shellac			X		X	
Acetofalato de celulosa		X	X		X	X
Butirato acetato de celulosa		X	X		X	
Succinato acetato de celulosa		X	X		X	

1. Centrifugación-multiorificio.
2. Coacervación-fase de separación.
3. "Pan-coating"
4. Deposición electrostática
5. Secado por rocío y congelado por rocío
6. Suspensión en aire

A P L I C A C I O N E S

Las tres áreas de aplicación de la microencapsulación son: la estabilización de los materiales núcleo; la regulación de la liberación o de la disponibilidad de los materiales núcleo; y el aislamiento de ingredientes químicamente reactivos dentro de una tableta o mezcla de polvos. (3), (6).

Los siguientes ejemplos muestran el concepto del mejoramiento de la estabilización por microencapsulación. Las propiedades de conservación de la potencia de un aceite de palmitato de vitamina A se ilustra en la siguiente figura:

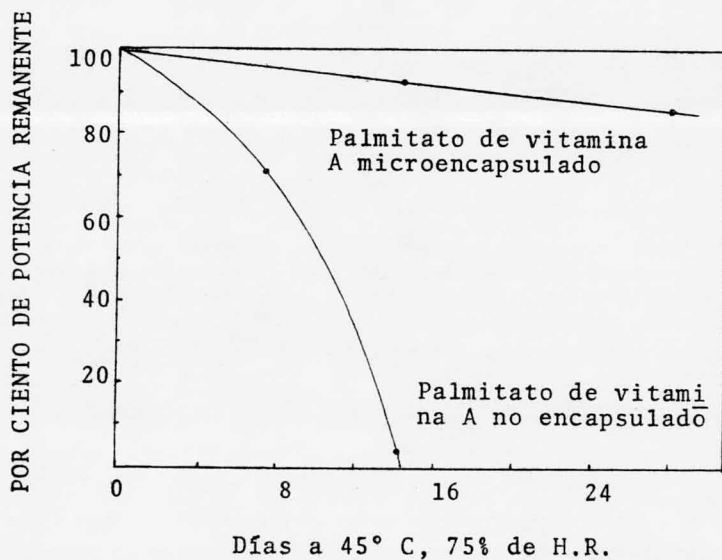


Fig. 1.- Estabilidad de una solución de palmitato de Vitamina A en aceite de maíz, microencapsulada por el método de coacervación-fase de separación, comparado con un testigo no encapsulado. (3).

La conversión de líquidos volátiles en polvos secos y fluidos, con la subsecuente retención del material núcleo líquido durante almacenamiento prolongado es otro ejemplo de estabilización. La siguiente figura representa la estabilización de un antihelmíntico (tetracloruro de carbono), del salicilato de metilo y de un saborizante mediante la microencapsulación: (1), (3).

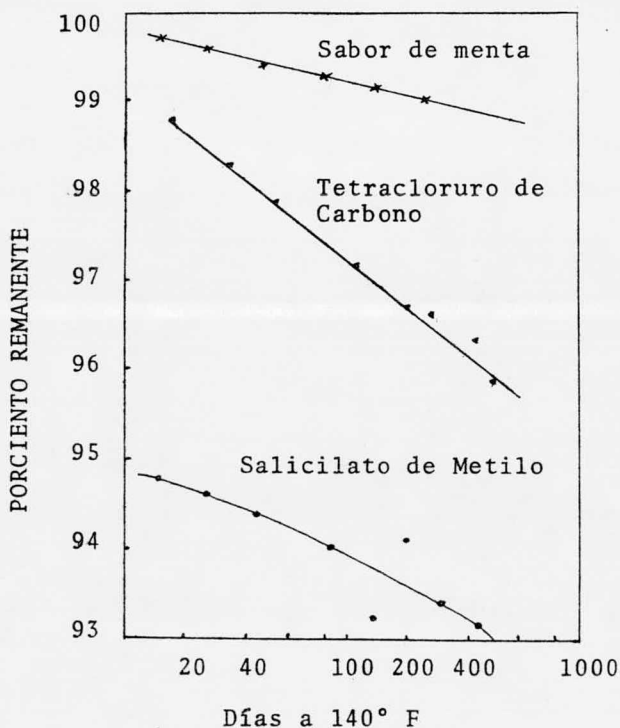


Fig. 2.- Estabilidad de líquidos microencapsulados usando la técnica de coacervación-fase de separación.

La siguiente figura muestra el mejoramiento de la estabilidad de constituyentes incompatibles que se encuentran mezclados, dicha estabilidad se ha logrado por microencapsulación: (3).

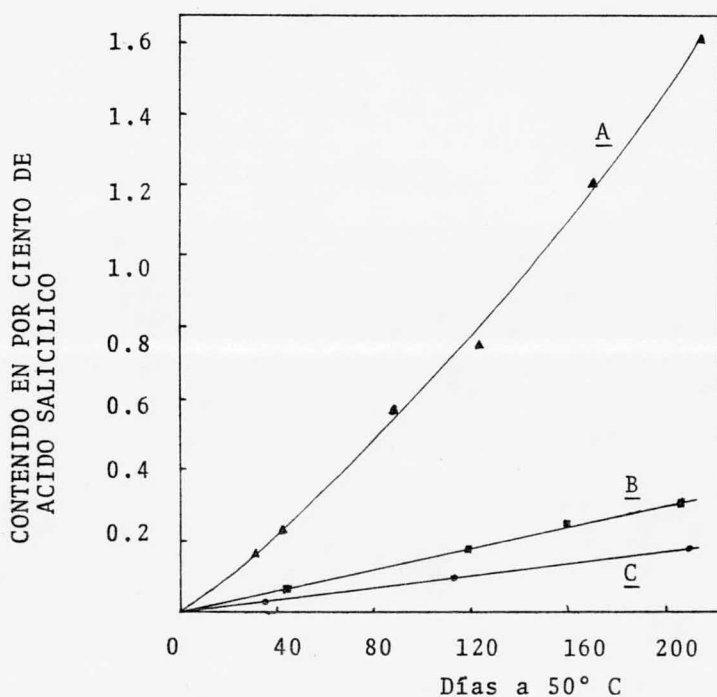


Fig. 3.- Mejoramiento de la estabilidad de una mezcla incompatible de aspirina lograda por microencapsulación. A, - hidrólisis de la aspirina en una mezcla de aspirina y maleato de clorfeniramina; B, hidrólisis de la aspirina en la mezcla microencapsulada; y C, hidrólisis de aspirina control. El ácido salicílico formado, es un producto de la hidrólisis de la aspirina.

En la formulación de productos de acción prolongada o liberación sostenida, es de gran utilidad la aplicación de la microencapsulación, como ejemplos tenemos los que se muestran en las figuras 4 y 5:

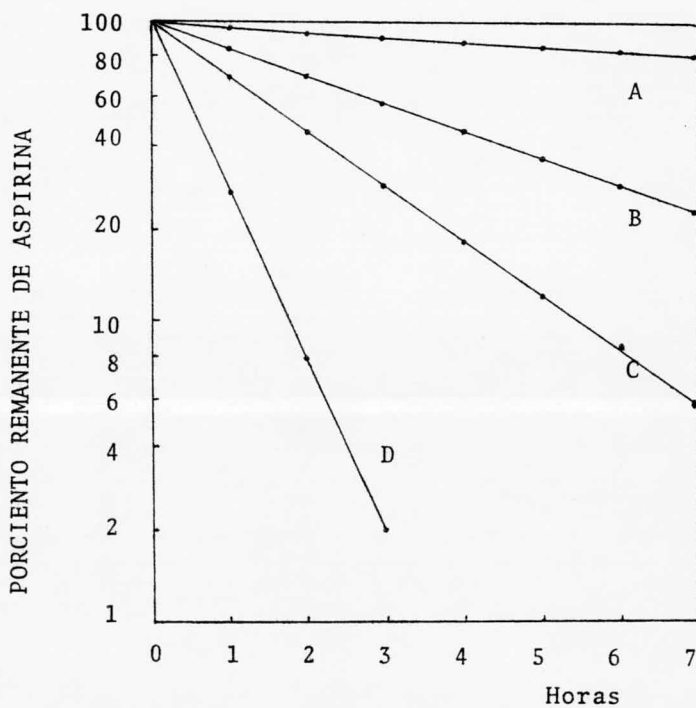


Fig. 4.- Patrones de liberación en vitro de aspirina - cristalina cubierta con varias cantidades de etilcelulosa usando la técnica de coacervación-fase de separación.

A, con una cubierta de 52%; B, con una cubierta de 29%; C, con una cubierta de 16%; D, con una cubierta de 13%. (1), (3).

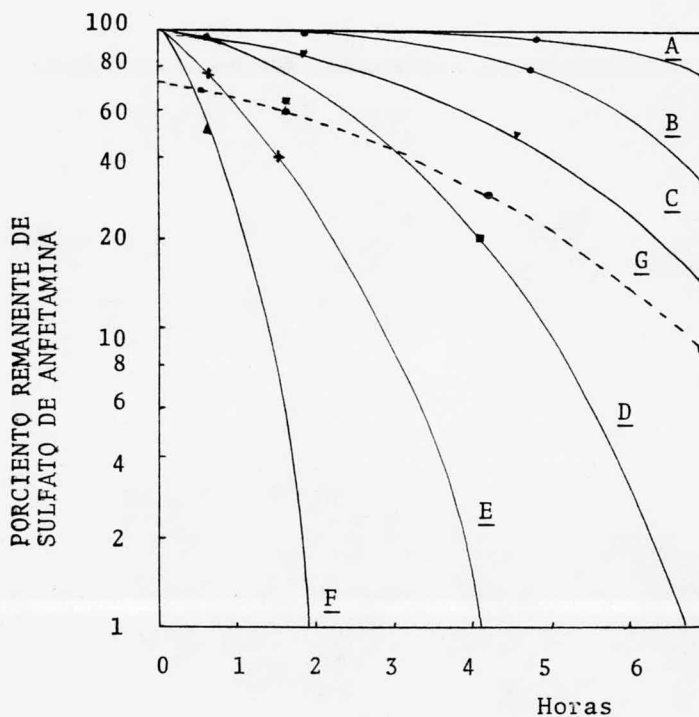


Fig. 5.- Patrones de liberación in vitro de sulfato de anfetamina cubierta con cantidades variables de una mezcla cera-grasa, usando la técnica de "pan-coating".

A, con una cubierta de 17%; B, con una cubierta de 15%; C, cubierta de 13%; D, cubierta de 11%; E, cubierta de 9%; F, cubierta de 7%; G, mezcla de gránulos encapsulados y no encapsulados. (3).

TECNOLOGIAS DE MICROENCAPSULADO

Los métodos de microencapsulación que se han venido -- adaptando al uso farmacéutico incluyen: Suspensión en aire, -- Coacervación-fase de separación, Deposición electrostática, Se-- cado por rocío y Congelado por rocío, Técnicas de "Pan-coating" y Centrifugación multiorificio.

SUSPENSION EN AIRE

La técnica de microencapsulación por suspensión en aire se atribuye a las invenciones del profesor Dale E. Wurster de la Universidad de Wisconsin. El proceso de Wurster utiliza una corriente de aire turbulenta y en sentido vertical, para suspender las partículas del material núcleo en una cámara de recubrimiento. El material encapsulante se aplica en forma de una solución asperjada en fino rocío. La corriente de aire que sirve de soporte y que puede ser caliente, evapora el disolvente volátil del material encapsulante y de esta forma se

deposita una capa delgada de recubrimiento sobre el material - núcleo suspendido. (1), (2), (3), (6).

Es aparato de Wurster (fig. 6, vista de una sección -- longitudinal) consiste: de una columna vertical ensanchada, 1, la cual, generalmente está construida de metal, vidrio o plástico. La cámara de encapsulado tiene una sección transversal-circular. Cerca de la porción inferior de la columna se localiza la entrada del material núcleo, 2, y los tubos de la salida del material encapsulado, 3. Los tubos están equipados con tapas corredizas, 4, para regular el flujo de los materiales.- Una malla, 5, montada en el interior de la cámara, desde la entrada hasta la salida de la misma. El propósito de la malla - es dirigir a las partículas de un lado a otro de la cámara y - de la entrada a la salida mientras se lleva a cabo el recubrimiento. Los surtidores de aire, 6, colocados abajo de la malla, y dirigidos hacia arriba proporcionan aire comprimido a - una velocidad suficiente para mantener suspendidas arriba de - la malla a las partículas no recubiertas y a las partículas -- parcialmente recubiertas. El flujo de aire no sólo mantiene - a las partículas en suspensión, sino que proporciona una turbulencia que hace que las partículas den vueltas, permitiendo un recubrimiento uniforme.

El flujo turbulento, 7, se logra pasando el aire a través de un disco perforado que se encuentra en rotación por medio de un motor. El disco tiene 4 hileras de perforaciones a través de las cuales se surte el aire. Las hileras de orifi--

cios están inclinadas para dirigir el aire en diferente dirección ascendente. El efecto del disco rotatorio y del flujo direccional es una corriente turbulenta de aire que sirve de soporte a las partículas. Los elementos eléctricos, 8, proporcionan un calentamiento en el nacimiento de la corriente de aire para que el secado de las partículas recubiertas sea rápido.

El material encapsulante se pulveriza en el interior de la cámara a través de uno o más pulverizadores, 9. Los pulverizadores múltiples permiten la aplicación de diversos materiales encapsulantes. Los pulverizadores están dirigidos hacia el borde de la malla para proveer a las partículas con solución encapsulante, tan pronto como éstas entren a la cámara de microencapsulado.

Un tubo múltiple en forma de anillo, 10, se localiza arriba de la malla. El tubo múltiple dirige al aire comprimido hacia arriba y afuera a lo largo de la superficie interna de la cámara de microencapsulación, previniendo de esta manera que la solución encapsulante y el material encapsulado resultante se adhieran a la cámara de microencapsulación. (1), (3), (6).

Durante el recubrimiento de las partículas, el aparato opera de la siguiente manera: el disco rota a la velocidad deseada, y el aire lo proporcionan los surtidores dando lugar a una cámara de soporte para las partículas parcialmente cubiertas y para las partículas no cubiertas. La presión del aire -

no es suficiente para mantener en suspensión a las partículas cubiertas. La temperatura de la entrada del aire se ajusta -- con los elementos de calentamiento. Los materiales encapsulantes se pulverizan en el interior de la cámara de microencapsulado a través de los pulverizadores. Las partículas que van a recubrirse se admiten a la cámara abriendo la compuerta, las - cuales caen en el soporte de aire. De esta manera, las partículas suspendidas se ponen en contacto con los materiales encapsulantes. Las partículas se mueven hacia abajo cuando han sido cubiertas. Cuando se obtiene la cantidad de recubrimiento deseado, las partículas se hacen pesadas y no son soportadas por la columna entonces caen sobre la malla cerca del punto de salida. Cuando todas las partículas se han recubierto, - la compuerta de salida se abre, permitiendo que el producto en capsulado salga de la cámara.

Las variables que originan el aumento en el espesor de la cubierta son: el tamaño de partícula del material núcleo, - la concentración de la solución encapsulante, la velocidad de pulverización del material encapsulante y la velocidad de flujo del soporte de aire.

El aparato es capaz de depositar una gran variedad de materiales encapsulantes sobre materiales núcleo sólidos cuyo tamaño de partícula es de 50 micras promedio. La selección -- del material encapsulante está limitada por el hecho de que de be ser soluble en un disolvente volátil y adherirse al material núcleo cuando el disolvente se ha evaporado. (2), (3), (6) - - (9).

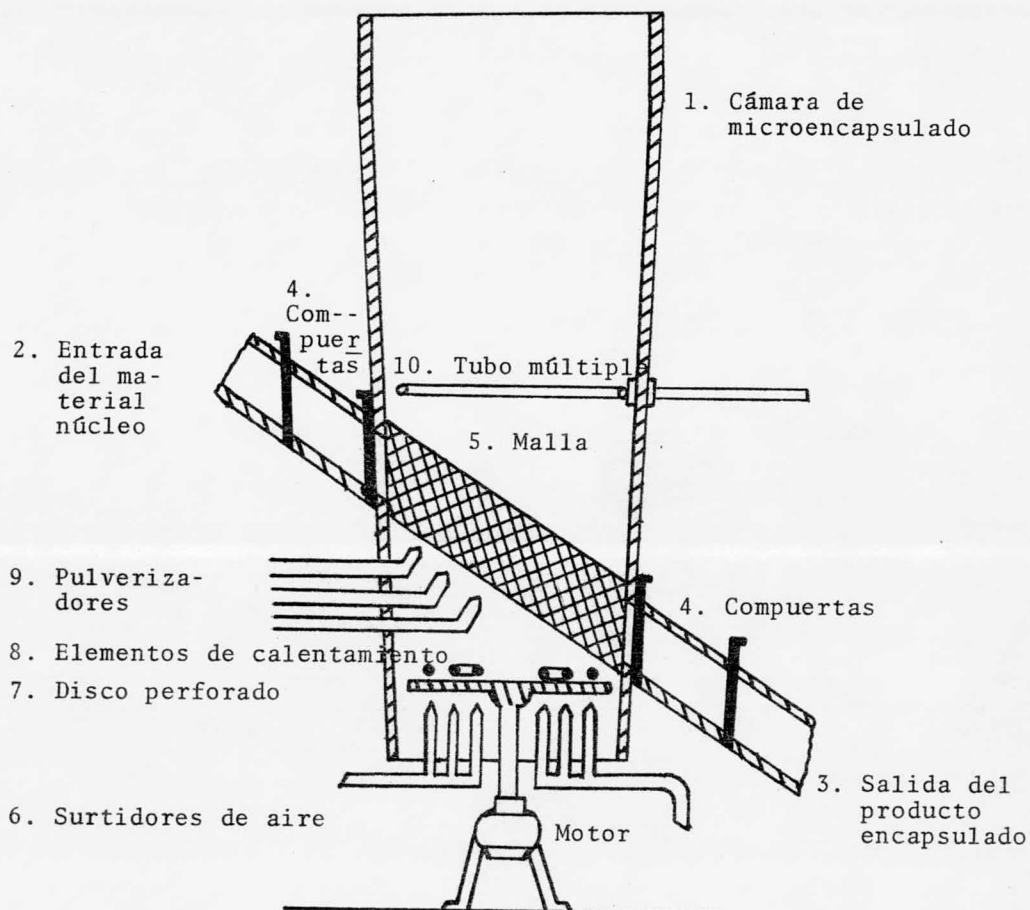


Fig. 6. Vista longitudinal del Aparato Wurster para microencapsular en Susepensión en aire.

COACERVACION-FASE DE SEPARACION

La microencapsulación por coacervación-fase de separación se atribuye a The National Cash Register Company. El plan general del proceso consiste en una serie de tres pasos - llevados a cabo con agitación continúa: (1) formación de tres fases inmiscibles; (2) deposición de la cubierta y (3) rigidización de la cubierta.

El paso (1) del proceso es la formación de tres fases-inmiscibles: una fase líquida que es el vehículo, la fase del material núcleo y la fase del material encapsulante, el disolvente para el polímero viene a ser la fase líquida o vehículo. La fase del material encapsulante, un polímero inmiscible en estado líquido, se forma utilizando uno de los métodos de coacervación-fase de separación, esto es, cambiando la temperatura de la solución del polímero, o adicionando una sal, un no disolvente, o un polímero incompatible con la solución del polímero, o induciendo una interacción polímero-polímero.

El paso (2) del proceso consiste en la deposición del polímero encapsulante líquido sobre el material núcleo. Este paso se acompaña de agitación física regulada. La deposición del polímero encapsulante, (en estado líquido), alrededor del núcleo ocurre si el polímero se adsorbe en la interfase formada entre el núcleo y el vehículo líquido y este fenómeno de adsorción es un prerrequisito para un recubrimiento efectivo.

La deposición continúa del material encapsulante se fa

vorece por la reducción de la energía libre interfacial del sistema que se lleva a cabo por el decremento del área de superficie del material encapsulante durante la coalescencia de las gotas del polímero líquido.

El paso (3) del proceso involucra la rigidización de la cubierta, generalmente por técnicas térmicas, o por desolvatación, para formar cápsulas resistentes. (2), (4), (8).

Cambio de temperatura.- La figura 7 ilustra un diagrama general de temperatura-composición para un sistema binario-compuesto de un polímero y un disolvente. Un sistema cuya composición está representada por el punto X en las abscisas, se presenta como una solución homogénea en todos los puntos arriba de la curva binodal FEG (límite de fase). Si a la concentración X se disminuye la temperatura desde el punto A a lo largo de la flecha AEB, el límite de fase se cruza en el punto E y se penetra en la región de las dos fases. La fase de separación del polímero antes disuelto, ocurre en la forma de gotitas líquidas inmiscibles, y, si se encuentra presente en el sistema algún material núcleo, bajo condiciones apropiadas de concentración del polímero, temperatura y agitación, las gotas del polímero coalescen alrededor de las partículas del material núcleo que se encuentran en suspensión, formando de esta manera cápsulas embrionarias. (1), (3).

Se buscan De particular interés como materiales encapsulantes son los materiales poliméricos que tengan escasa o nula solubilidad en el disolvente elegido a la temperatura ambiente (20 a 25° C) y que dicha solubilidad se incremente conforme aumente-

la temperatura, de manera que pueda prepararse un sistema en el cual el material polimérico se deposite sobre los núcleos en forma de una pared líquida, que se torne rígida conforme la temperatura baja.

El endurecimiento de las paredes ocurre por el descenso de la temperatura, con lo cual las paredes pierden su disolvente formando una envoltura densa y rígida. La elección juiciosa de los elementos para un ciclo completo hará que se utilice totalmente el material núcleo y encapsulante, y al vehículo residual, para usarse en el siguiente ciclo deberán reponerse los ingredientes capsulares. Algunos de los otros elementos que formen parte del vehículo y que pudieran perderse por evaporación o de alguna otra manera, deben añadirse de un ciclo al siguiente. (2), (9).

El siguiente ejemplo ilustra un proceso de microencapsulación que utiliza el principio arriba descrito. ^{Ejemplo:} La etilcelulosa, un polímero insoluble en agua, se aplica a un material núcleo soluble en agua, N-acetil p-aminofenol, utilizando las características de temperatura solubilidad del polímero en ciclohexano como disolvente. La celulosa eterificada, con un contenido de etoxilo de 48.5 a 49% es insoluble en ciclohexano a la temperatura ambiente pero es soluble a mayor temperatura (80°C). Por lo tanto la etilcelulosa se dispersa en ciclohexano a una concentración de 2% en peso. La mezcla se calienta hasta cerca del punto de ebullición formándose una solución homogénea del polímero. Se adiciona N-acetil p-aminofenol cris-

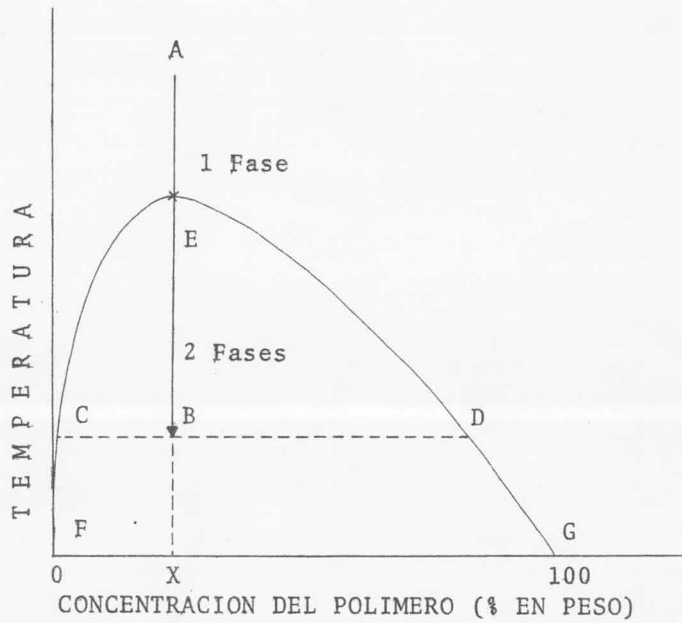


Fig. 7. Diagrama general de fase para coacervación inducida térmicamente.

talino y finamente dividido a razón de 1:2 material encapsulante: material núcleo y se dispersa con agitación. Al descender la temperatura de la mezcla las entidades líquidas del material encapsulante se depositan sobre las partículas del material núcleo. El enfriamiento de la mezcla hasta la temperatura ambiente completa la gelación y la solidificación de la cubierta. El producto microencapsulado puede separarse por filtración, decantación o centrifugación. (1), (6), (7).

Adición de un Polímero incompatible.- La fase de separación líquida de un material polimérico encapsulante puede inducirse aprovechando la incompatibilidad de polímeros similares existentes en un disolvente común. La microencapsulación usando este fenómeno se describe mejor considerando el proceso junto con el diagrama de fases que se muestra en la figura 8.- El diagrama ilustra un sistema ternario consistente en un disolvente y dos polímeros X y Y. Si un material núcleo se dispersa en una solución del polímero Y, (punto A) y el polímero X se adiciona al sistema, adición que se señala por la flecha, la fase de separación se cruzará en el punto E. Como la región de las dos fases se atraviesa con la adición del polímero X, se forman gotas inmiscibles de polímero líquido que coalescen con el material núcleo para formar cápsulas embrionarias.- La cubierta de las microcápsulas existentes en el punto B consiste de una solución concentrada de polímero y dispersa en una solución de polímero X principalmente, como se indica por el segmento de línea punteada y la intersección de la fase de separación C y D. El polímero que se adsorbe más fuertemente a

la interfase del material núcleo, en este caso el polímero Y, viene a ser el material encapsulante.

En la práctica la solidificación del material encapsulante se completa por penetración adicional en la región de las dos fases o bien lavando las microcápsulas embrionarias con un líquido no disolvente para el polímero Y, y que si es disolvente para el polímero X. *mat. encapsulat*

A continuación se describe la microencapsulación de clorhidrato de azul de metileno usando esta forma de fase de separación.

Se usa como agente encapsulante la etilcelulosa, la cual se disuelve en tolueno a razón de 2% en peso. El clorhidrato de azul de metileno cristalino, que es insoluble en tolueno, se dispersa con agitación en la solución anterior a razón de 4 partes de clorhidrato de azul de metileno a una parte de etilcelulosa. La coacervación-fase de separación se logra por la adición lenta de polibutadieno líquido en cantidad suficiente para lograr una proporción de 25 partes de polibutadieno a una parte de etilcelulosa. El polibutadieno que es completamente soluble en tolueno e incompatible con la etilcelulosa origina la separación de ésta, provocando así la microencapsulación del material núcleo que se encuentra disperso. La cubierta de etilcelulosa se solidifica por la adición de un no disolvente para la cubierta polimérica de etilcelulosa, tal como hexano, que a su vez es disolvente para el polibutadieno. El producto resultante se colecta por filtración.

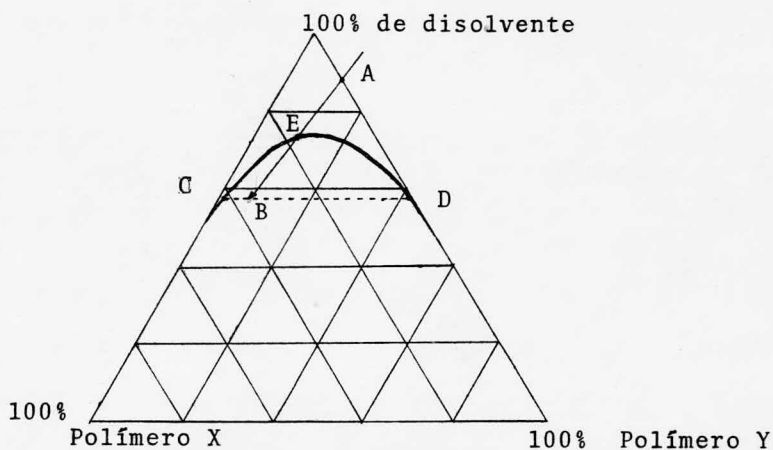


Fig. 8. Diagrama general de fase de coacervación-fase de separación inducida por la adición de un polímero incompatible.

La zona superior de la curva indica la región en donde el sistema existe como una fase.

La zona inferior es la región en donde el sistema existe como dos fases.

La línea punteada indica la zona en donde el polímero encapsulante se deposita sobre el material núcleo.

Encapsulación de Aspirina con Etilcelulosa.- Polietileno como agente inductor de la fase de separación.- La fase de separación se induce en una solución de etilcelulosa en ciclohexano por la presencia de polietileno, el cual toma parte en el sistema como un agente inductor de la fase de separación, pero no toma parte en la composición de la cápsula.

Como pretratamiento, para proveer a la aspirina con un material bufferizante ácido que retarde la hidrólisis inducida por el medio ambiente en la forma encapsulada, la aspirina pulverizada se dispersa y se lava en una solución acuosa de una sal bufferizante ácida durante 10 min. o más, el p^H del buffer debe ser entre 2.3 y 4.5 el cual se ajusta con el ácido correspondiente a la sal que se use, después se filtra la aspirina que retiene sobre ella al material bufferizante que de ninguna manera interfiere en la utilización de la aspirina como medicamento. Entre las sales bufferizantes ácidas que pueden usarse las más conocidas son las monobásicas como, fosfato de sodio monohidratado, fosfato de potasio monobásico y fosfato de sodio monobásico. El producto va filtrado se seca, colocándolo en un horno a 40°C, durante el tiempo necesario para eliminar el material acuoso residual.

Para continuar con el proceso de microencapsulación, la aspirina se dispersa en un sistema consistente de etilcelulosa y polietileno disueltos en ciclohexano, la temperatura del sistema debe ser de 80°C. Las cantidades de los materiales dispersos en el ciclohexano pueden variar ampliamente pero

el ciclohexano debe formar la mayor parte del sistema pues tiene como fin proporcionar un medio de dispersión para la aspirina. Por ejemplo, basados en el peso del ciclohexano, se usa - 25% o menos de aspirina, 1 a 3% de polietileno y 0.5 a 3% de - etilcelulosa. Para propósitos de la inhibición de la hidrólisis de la aspirina durante la encapsulación en ciclohexano, -- puede adicionarse 0.5% o más de anhídrido acético.

Las cantidades usadas son:

	Partes en peso.
Agua (destilada o deionizada)	80.0
Fosfato de potasio monobásico	4.3
Aspirina (malla 20)	30.0
Acid ₃ fosfórico para llevar el p ^H a 2.3	el necesario

La mezcla se agita durante 10 min. a la temperatura ambiente, se filtra y se seca. Para la parte de la encapsulación se hace la siguiente dispersión a la temperatura ambiente:

	Partes en peso.
Ciclohexano	490.00
Polietileno	10.00
Anhídrido acético	2.5
Etilcelulosa	3.0

La etilcelulosa que se usa debe tener un contenido de detoxilo de 40.8 a 49.5%, porcentaje que le da la solubilidad - necesaria cerca del punto de ebullición, la etilcelulosa no de

be ser soluble en ciclohexano a la temperatura ambiente, debetener una viscosidad de 90 a 105 cps. determinada en una solución al 5% en 80/20 tolueno-etanol por el método de Ostwald. - El polietileno seleccionado debe ser un material de baja viscosidad con peso molecular aproximado de 7,000 y punto de ablandamiento de 100° a 101° C.

El sistema anterior se calienta con agitación constante a 80° centígrados, temperatura a la cual la etilcelulosa y el polietileno son solubles en ciclohexano; después de que se alcanza dicha temperatura se incorpora la aspirina tratada. Ya lograda la dispersión se hace bajar la temperatura con agitación constante hasta que el sistema alcance la temperatura ambiente: esta operación debe realizarse en un período de dos horas aproximadamente, usando enfriamiento artificial si es necesario. Durante dicho tiempo la etilcelulosa se separa de la solución y se deposita sobre las partículas de aspirina en forma de una pared líquida.

Conforme progresa el enfriamiento la etilcelulosa va haciéndose sólida por desolvatación y el polietileno permanece en el ciclohexano en forma de partículas sólidas extremadamente finas, mientras que las cápsulas pueden ser retenidas en una malla 60. El producto resultante se lava con ciclohexano fresco, u otro disolvente para remover el polietileno residual y el anhídrido acético que pudiera estar adherido a las paredes de las cápsulas. Después de lavado el material se filtra, se seca y después se coloca en un tamiz clasificador haciendo-

pasar a través de el aire a 40°C durante 15 min. a media hora, después las cápsulas se retiran del tamiz en una vasija con -- circulación de aire seco hasta que el ciclohexano residual u -- otro disolvente se elimina hasta aproximadamente 200 p.p.m. -- Otro método de recuperación de las cápsulas es por centrifugación o decantación. Este material está listo para la medica-- ción como tal, pero puede dispersarse en un no disolvente agra dable o bien tabletearse con aglutinante o sin él.

El producto obtenido por este proceso tiene tres características que proporcionan un medicamento superior sobre los-- conocidos a). Carece completamente de sabor, b). Se libera una mínima cantidad en el estómago, ya que la liberación depende -- de la difusión a través de la membrana de la pared capsular, y c). La liberación continúa a todo lo largo del tracto intesti-- nal. (1), (2), (3), (5), (9).

Adición de un no disolvente.- Un líquido no disolven-- te para un polímero dado puede adicionarse a la solución del -- polímero para inducir la separación de fases (como se indica en el diagrama general de fase en la Fig. 9. El polímero líquido que resulta se usa para efectuar la microencapsulación de un -- producto inmiscible como se ilustra en el siguiente ejemplo.-- Se prepara una solución al 5% de butiro-acetato de celulosa en metil-etil-cetona y en esta solución se dispersa con agitación bromhidrato de metil escopolamina en proporción de 2:1 (bromhi-- drato de metil escopolamina: butiro acetato de celulosa). La mezcla resultante se calienta a 55°C, se adiciona éter isopro-

píflco para efectuar la coacervación-fase de separación y la microencapsulación del material núcleo que se encuentra en suspensión. El sistema se enfría lentamente hasta la temperatura ambiente y las partículas microencapsuladas se separan por centrifugación, se lavan con éter isopropílico y se secan al vacío. (1), (3), (6), (10).

Adición de una sal.- Varias sales inorgánicas pueden adicionarse a las soluciones acuosas de ciertos polímeros solubles en agua para producir la separación de fase (Fig. 10). -- Ejemplo.- Una vitamina oleosoluble se disuelve en aceite de maíz y se emulsiona hasta el tamaño de partícula deseado en una solución al 10% de gelatina de piel de cerdo cuyo punto isoeléctrico está aproximadamente a un p^H de 8.9. Para formar la emulsión aceite/agua se usan 20 partes de aceite por 100 partes de agua. El proceso de emulsificación se conduce a 50°C o bien arriba del punto de gelación de la gelatina. Manteniendo la temperatura de emulsificación a 50°C; la coacervación-fase de separación se induce adicionando lentamente una solución de sulfato de sodio al 20%. La solución salina se adiciona a razón de 10 partes de emulsión por 4 partes de solución. La adición de la solución a la emulsión, que se mantiene con agitación continua, efectúa la microencapsulación de las gotitas de aceite con una cubierta uniforme de gelatina. La rigidización de la cubierta proteica se efectúa transfiriendo la mezcla a una solución de sulfato de sodio al 7% (en peso) cuya temperatura se mantiene a 19°C con agitación continua. Es

ta solución salina es 10 veces el volumen que el volumen de la mezcla de encapsulación. El producto microencapsulado se colecta por filtración, se lava con agua fría y se seca.

Interacción Polímero-Polímero.- La interacción de polielectrolitos de carga opuesta puede dar como resultado la formación de un complejo de solubilidad reducida produciéndose la separación de fase. La figura 11 ilustra el diagrama de fase para un sistema ternario, compuesto de dos polielectrolitos de carga opuesta y el disolvente, agua. En la región diluída de la solución ocurre la interacción de los polielectrolitos de carga opuesta induciendo la separación de fase dentro de la curva ABA. La línea punteada indica la trayectoria de la formación de las dos fases. En el punto A no hay polímero y el punto B es donde existe el complejo Pe^+ , Pe^- . La coacervación-fase de separación y la microencapsulación se logra por el uso de este principio.

La gelatina y la goma arábica son polielectrolitos que pueden causar interacción. La gelatina a condiciones de p^H - abajo de su punto isoeléctrico, posee una red cargada positivamente. Bajo condiciones apropiadas de concentración, p^H y temperatura, los dos polímeros pueden interactuar a través de sus cargas eléctricas opuestas formando un complejo que exhibe coacervación-fase de separación. El siguiente método para la microencapsulación de un líquido inmisible en agua, Salicilato de metilo, es un ejemplo de este proceso. Se preparan soluciones acuosas de goma arábica y gelatina de piel de cerdo (con punto isoeléctrico en 8.9) cada una a una concentración de 2%-

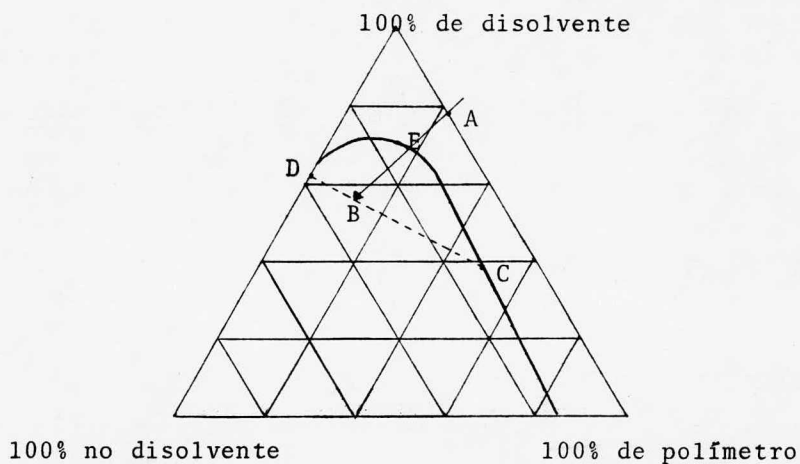


Fig. 9.- Diagrama general de fase para coacervación-fase de separación inducida por la adición de un no-disolvente.

La zona superior y derecha de la curva indica la región en donde el sistema existe como una fase. La zona inferior e izquierda es la región en donde el sistema está formado por dos fases.

La línea punteada indica la zona en donde el polímero se deposita sobre el material núcleo.

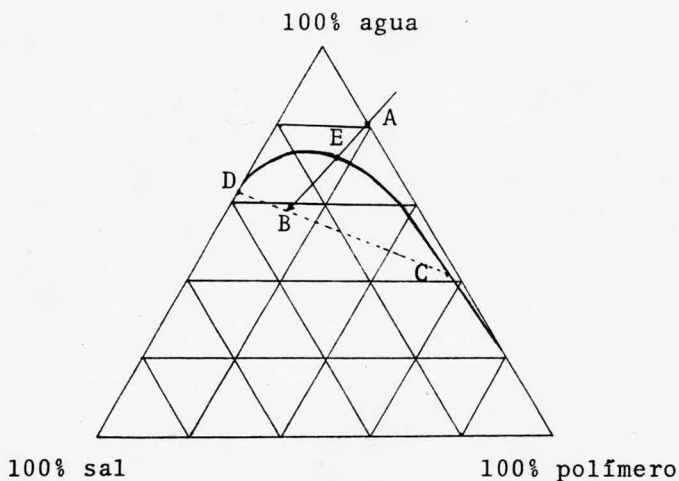


Fig. 10.- Diagrama general de fase para coacervación-fase de separación inducida por la adición de una sal.

En la región superior a la curva el sistema consiste de una sola fase.

En la región inferior de la curva el sistema está formado por dos fases.

La línea punteada indica la zona en donde el material encapsulante se deposita sobre el material núcleo.

en peso. Las soluciones homogéneas de los polímeros se mezclan en cantidades iguales y se diluye con agua aproximadamente dos veces su volumen, ajustando el p^H a 4.5 y se calienta a 40-45°C. En estas condiciones las micromoléculas con carga opuesta interactúan produciéndose la coacervación-fase de separación. Mientras se mantiene elevada la temperatura se adiciona el material núcleo líquido, Salicilato de Metilo, a razón de 25 partes de Salicilato de Metilo a una parte de gelatina-goma arábiga (proporciones en base seca). El material núcleo se emulsifica mediante agitación para obtener el tamaño de gota deseado. Después la mezcla se enfría lentamente a 25°C con agitación continua durante un período aproximado de una hora. Durante el ciclo de enfriamiento, la coacervación-fase de separación progresa teniendo como resultado la microencapsulación del material núcleo con el complejo gelatina-goma arábiga. La cubierta se rigidiza por secado, enfriando la mezcla aproximadamente a 10°C. (1), (3), (8), (10).

Las técnicas y métodos de coacervación-fase de separación pueden usarse selectivamente para microencapsulación de líquidos solubles o insolubles en agua, sólidos o suspensiones. Pueden microencapsularse con tamaño de partículas de 2 a 5,000 micras.

Debido al hecho de que los materiales núcleo se microencapsulan en un vehículo líquido, se requieren operaciones subsiguientes de secado. Los métodos típicos de secado son: enfriamiento, aspersión, lecho fluidizado, técnicas de secado en charolas, etc.

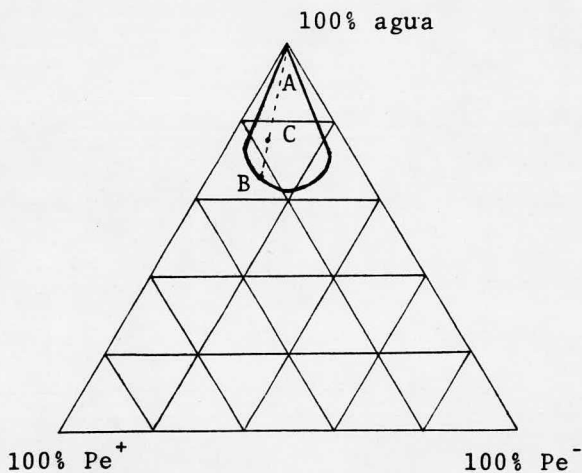
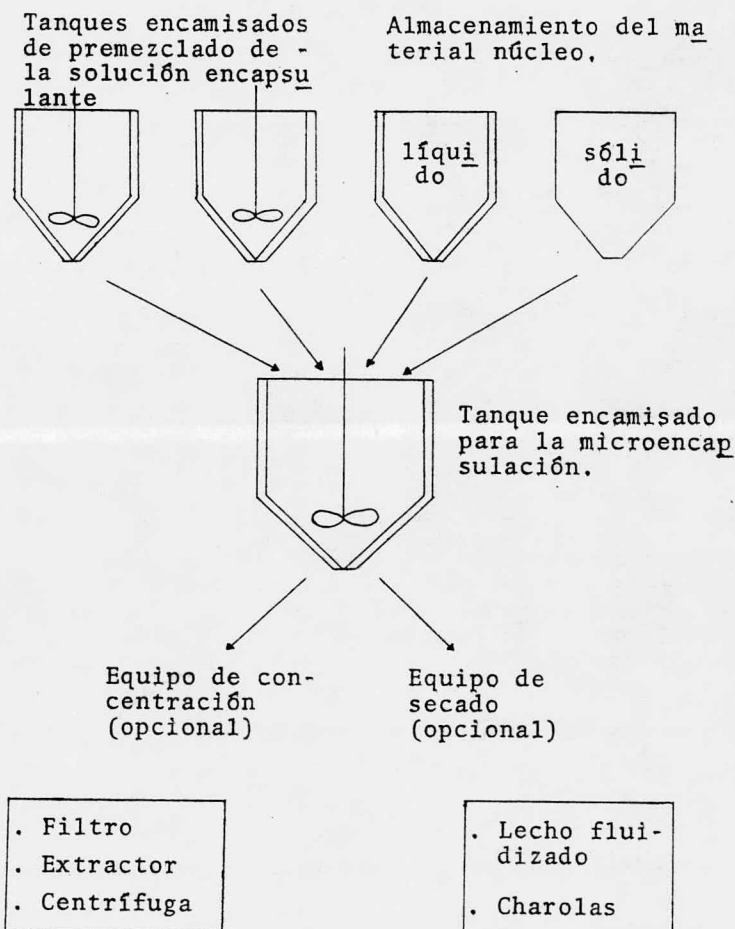


Fig. 11. Diagrama general de fase para coacervación-fase de separación inducida, por la interacción de polímeros.

La región dentro de la curva es en donde se lleva a cabo la separación de fases y la línea punteada la zona en donde el encapsulante se deposita sobre el material núcleo.

Las operaciones del proceso de coacervación-fase de -- separación no requieren equipo sofisticado. Una unidad tipo - de microencapsulación incluye: recipiente de premezclado para las soluciones poliméricas, un recipiente para el material núcleo o tolva, un tanque de encapsulación encamisado para en---friamiento y calentamiento y equipo de secado como se muestra en la figura 12. Las microcápsulas se manufacturan en recipientes de más de 500 litros de capacidad. (3), (4), (6).

Fig. 12. Diagrama típico de un proceso de coacervación -fase de separación.



Deposición Electroestática.- La microencapsulación que utiliza un dispositivo electrostático ha sido desarrollada por el Instituto de Investigaciones Tecnológicas de Illinois. El proceso emplea un dispositivo de aspersión, el cual descarga una niebla del material encapsulante líquido dentro de una cámara. La niebla adquiere una carga electrostática tan pronto como se separa del dispositivo de aspersión y después se deposita por atracción electrostática sobre el material núcleo que va a encapsularse. La niebla de líquido se carga electrostáticamente proyectándola dentro de un campo electrostático que contiene un ión de descarga o una columna de descarga. Las cargas respectivas se imparten a las partículas del material núcleo y encapsulante por la acción de alto voltaje (aproximadamente 10000 volts). El proceso es capaz de cubrir partículas sólidas y líquidas con gran variedad de materiales encapsulantes.

El requerimiento básico para los materiales encapsulantes es que deben poseer una tensión superficial baja para que el material encapsulante se extienda rápidamente sobre una superficie. La viscosidad del líquido aparentemente no es un factor crítico. La conductividad del líquido debe ser de aproximadamente 2×10^{-3} a 5.8×10^{-6} ohm-cm.

Los materiales encapsulantes deben ser líquidos y la temperatura de microencapsulación no es crítica mientras se mantenga la fluidez del material encapsulante. El material encapsulante debe poseer una tensión superficial de 20 a 30 di-

nas/cm y buenas propiedades de humectación, esto permite que se extienda efectivamente sobre el material núcleo.

Un dispositivo para microencapsulación electrostática se muestra esquemáticamente en la figura 13. El aparato consiste de una cámara de microencapsulación. 1, en donde están montados pilares soportes no conductores, 2. Los pilares de vidrio o plástico soportan un delgado plato metálico, 3, que proporciona un campo para la aplicación de una corriente de alto voltaje. El plato contiene dos aberturas, 4, a través de las cuales pasan respectivamente el material núcleo y encapsulante cargados. Arriba de las aberturas están colocados un par de dispositivos de aspersión, 5. La porción superior de los aspersores está compuesta de un recipiente, 6, para contener el material núcleo y encapsulante y una válvula, 7, para regular el flujo de los materiales. Abajo de las válvulas se localizan las boquillas del aspersor, 8, a las cuales se ajustan piezas de tela o papel, 9, que terminan en bordes agudos. La tela o papel no conductores de la electricidad proporcionan una superficie de descarga para los materiales que se asperjan. Arriba de los aspersores se localizan unas lámparas de calentamiento, 10, que proporcionan un medio para mantener la fluidez de los materiales encapsulantes. La fuente de alto voltaje positivo y negativo está conectada a las boquillas del aspersor, (no se muestra).

Durante la operación del aparato, el material núcleo y los materiales encapsulantes fluyen hacia afuera por grave--

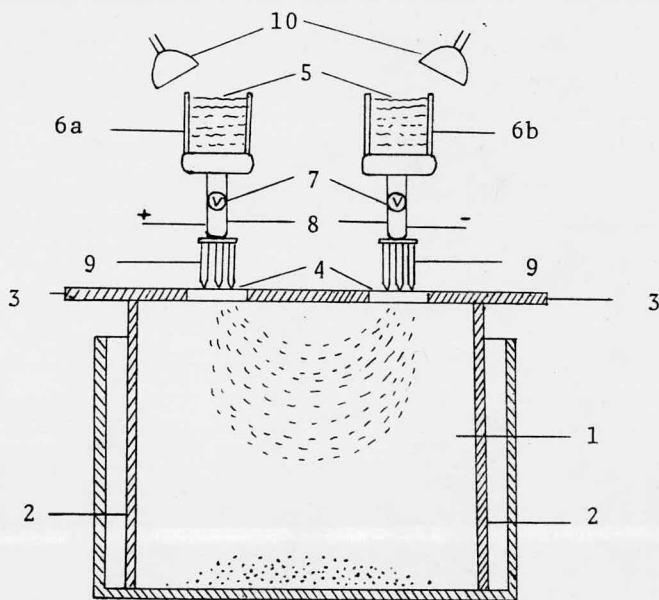


Fig. 13. Diagrama esquemático del aparato para microencapsulación electrostática.

1. Cámara de microencapsulación, 2. Pilares soportes, 3. Plato metálico, 4. Aberturas de entrada, 5. Dispositivos de aspersión 6a. Recipiente para el material encapsulante, 6b. Recipiente para el material núcleo, 7. Válvulas, 8. Boquillas del pulverizador, 9. Superficies de descarga, y 10. Lámparas de calentamiento.

dad o presión, a través de las aberturas, humedeciendo las superficies de descarga de tela o papel. Simultáneamente, se aplica alto voltaje a las boquillas del aspersor y al plato metálico. Las partículas descargadas de los recipientes son aerosoles de carga electrostática opuesta. Estos aerosoles gravitan hacia abajo en el interior de la cámara en donde se mezclan. De esta manera, se produce la microencapsulación de partículas o gotas, las cuales caen al fondo de la cámara en forma de polvo fino.

La microencapsulación de glicerina es un ejemplo de este procedimiento, en el cual la glicerina se carga positivamente y se asperja en gotas de 3 a 10 micras. El material encapsulante es parafina fundida, que se carga negativamente y se asperja en gotas de 5 a 20 micras. El voltaje que se aplica a cada una de las boquillas es de 10,000 volts.

Otro aparato electrostático, para la microencapsulación de líquidos se muestra esquemáticamente en la figura 14. Consta de dos frascos de tres bocas, 1, equipados con camisas para regular la temperatura, 2. Los frascos contienen el material núcleo fluido, 3, y los materiales encapsulantes, 4. Las bocas centrales de cada uno de los frascos contienen termómetros, 5, para medir la temperatura de los materiales respectivos. A los cuellos inferiores, están conectados un par de ionizadores, 6, que constan de tubos plásticos cilíndricos que tienen unas capas de bronce unidas al extremo superior, 7. Las capas tienen un pequeño orificio por donde pasa aire ioni-

zado a presión. Axialmente a los tubos están unos alambres de tungsteno, 8, adelgazados en su extremo hasta un punto fino colocados coaxialmente adyacentes a los orificios de las capas de bronce. La fuente de poder se conecta a cada una de las capas y puntas de los alambres de tungsteno; produciéndose las cargas opuestas en los respectivos ionizadores. El potencial que se aplica debe ser suficiente para producir un arco a través de la capa-alambre de tungsteno-orificio; el aire comprimido se fuerza a través de los ionizadores por las entradas, 9, produciendo una corona electrostática de descargas, generándose iones en la corriente de aire. Las corrientes de aire ionizado penetran respectivamente al material núcleo y encapsulante e imparten sus respectivas cargas a las partículas asperjadas resultantes. Las partículas en aerosol se fuerzan por los tubos calientes, 10, a un tubo de mezclado, 11, y ascienden a una cámara de sostenimiento, 12. La cámara se calienta para mantener los materiales encapsulantes en estado líquido y permitir la coalición y coagulación de los materiales núcleo y encapsulante cargados opuestamente, con lo cual se efectúa la microencapsulación. Las partículas encapsuladas pasan por la columna de enfriamiento, 13, en donde el material encapsulante se congela y el producto se colecta electrostáticamente, 14, de la corriente de salida, 15. (1), (9).

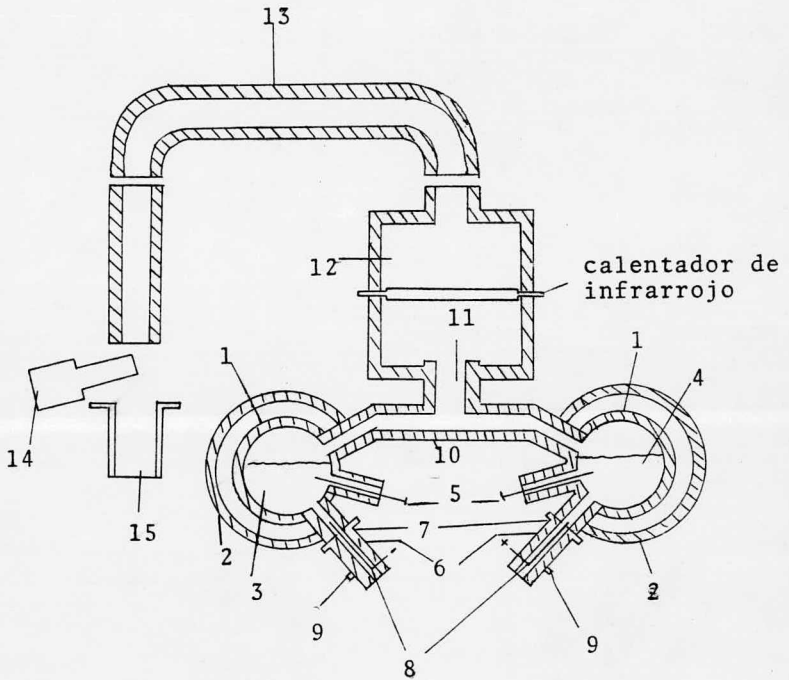


Fig. 14.- Diagrama esquemático de un aparato para microen capsulación electrostática.

PROCESO: CENTRIFUGACION-MULTIORIFICIO.

El Southwèst Research Institute ha desarrollado un proceso mecánico para producir microcápsulas y que utiliza fuerza centrífuga para lanzar partículas de material núcleo a través de una membrana de microencapsulación, con lo cual se efectúa una microencapsulación mecánica. La sección transversal de la figura 15, representa un cilindro rotatorio, 1, la porción mayor y esencial del aparato. Dentro del cilindro se localizan tres canales circunferenciales, 2, 3 y 4. A lo largo del canal intermedio, 3, hay una multitud de orificios cuidadosamente espaciados alrededor del cilindro. Los canales superior e inferior localizados también circunferencialmente alrededor -- del cilindro, llevan el material encapsulante húmedo o en solución, por los tubos, 5, a los respectivos canales. Los canales para material encapsulante, 2 y 4, sirven como depósitos -- en los cuales el material encapsulante se desborda cuando el -- volumen de los canales superior e inferior excesivo en el sistema. El material encapsulante, 6, bajo fuerza centrífuga impartida por la rotación del cilindro fluye hacia afuera a lo -- largo de el canal inmediato y forma una película alrededor de los orificios. Un disco rotatorio, 7, montado dentro del ci-- lindro, dispersa el material núcleo alimentado por la entrada localizada en el centro. 8. El disco rotatorio arroja el material núcleo en pequeñísimas porciones hacia los orificios. El material núcleo llega a los orificios y encuentra la membrana de el material encapsulante. La fuerza centrífuga generada -- por la rotación del cilindro arroja el material núcleo a tra--

vés de la membrana encapsulante, 9, la cual se regenera inmediatamente por el flujo externo del material encapsulante.

Las microcápsulas embrionarias después de abandonar el orificio se endurecen, congelan o se lavan de diferentes maneras. Por ejemplo las microcápsulas pueden lanzarse dentro de una corriente de aire caliente para endurecer o congelar las cubiertas que contengan disolvente residual. También las microcápsulas pueden lanzarse dentro de un baño endurecedor o congelante fig. 16. Si el material encapsulante se funde puede endurecerse en un líquido enfriado a una temperatura inferior al punto de congelación del encapsulante. También el baño endurecedor puede contener un no disolvente para el encapsulante capaz de extraer el disolvente de la solución encapsulante. El baño endurecedor rotatorio no sólo proporciona la función de desolvatación o congelación para el encapsulante, sino que también sirve como medio para recoger a las cápsulas de su punto de impacto, reduciendo de esta manera la tendencia de aglomeración. También proporciona un medio de acumulación del producto encapsulado. El líquido endurecedor después de remover el producto microencapsulado, puede recircularse al baño endurecedor para su uso subsecuente.

Las variables de este método son: la velocidad de rotación del cilindro, la velocidad de flujo de los materiales que intervienen en el proceso, la concentración y viscosidad del material encapsulante y la viscosidad y tensión superficial del material núcleo.

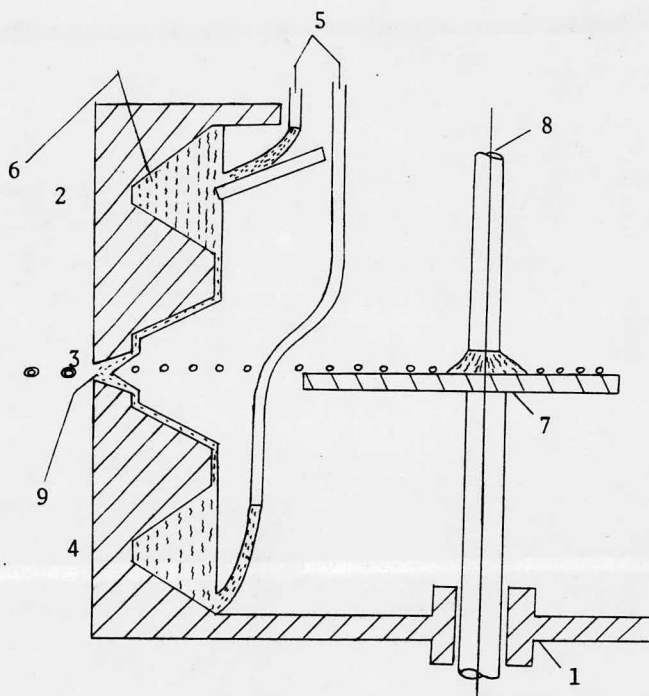


Fig. 15. Sección transversal del aparato para microencapsulación por centrifugación-multiorificio.

Un ejemplo de encapsulación de un material núcleo insoluble en agua con un encapsulante soluble en agua es la microencapsulación de Kerosina con alcohol polivinílico. El aparato posee un cilindro con diámetro exterior de 8 pulgadas y contiene 180 orificios de 0.045 pulgadas de diámetro. El cilindro rota a 1920 rpm. El baño endurecedor consiste de una solución al 20% de cloruro de sodio. Bajo estas condiciones se -- producen microcápsulas de 500 micras de diámetro con una cubierta de 15 micras de espesor. El proceso es capaz de microencapsular líquidos y sólidos, de tamaño variable y con diversos materiales encapsulantes. (1), (3), (6), (8).

"PAN-COATING"

Este método de microencapsulación ha tenido gran aplicación en la industria farmacéutica. Para la microencapsulación es esencial que las partículas tengan un tamaño mayor a 600 micras. Este proceso se emplea para preparar gránulos de liberación regulada del compuesto activo. Los medicamentos usualmente se colocan sobre sustratos esféricos, tales como gránulos de azúcar y después se cubren con capas protectoras de varios polímeros.

En la práctica la cubierta se aplica en forma de solución o bien esperjada. Usualmente para remover el disolvente del encapsulante se pasa aire caliente sobre el material ya en capsulado. En algunos casos el disolvente termina de removerse en un horno de secado.

Blythe describe un método para preparar tabletas de liberación sostenida, en el cual inicialmente se cubren gránulos con sulfato de dextroanfetamina y después con una cera encapsulante con velocidad de liberación retardada. En un bombo rotatorio de 36 pulgadas de diámetro se colocan 15.5 kilogramos de gránulos de azúcar. Sobre los gránulos se vierten 240 ml de jarabe USP para humedecerlos. Sobre los gránulos húmedos se vierten 750 gramos de una mezcla 80/20 dextroanfetamina e hidróxido de calcio. Los gránulos se secan con aire caliente. Esta operación se repite tres veces. La quinta cubierta es de talco, que se lleva a cabo adicionando 240 ml de jarabe USP seguido de 600 gramos de talco. Los gránulos se ruedan hasta --

que secan y el exceso de talco se remueve neumáticamente. El producto se tamiza por una malla 12 obteniéndose 20 kilogramos de producto encapsulado. Una cuarta parte del producto encapsulado se separa y el resto se recubre con una solución de una cera encapsulante consistente de 6,300 gramos de monoestearato de glicerilo, 700 gramos de cera de abejas y 2,100 ml de tetracloruro de carbono todo a 70°C. Se agregan 425 ml de esta solución a los gránulos que están en rotación y subsecuentemente se secan con aire. La operación de recubrimiento se repite -- hasta que se tenga un aumento de 10% en el peso, después se retira la tercera parte del producto.

El producto remanente se recubre nuevamente con la solución de cera, de la misma manera descrita anteriormente. Despues se retira la mitad del producto y el remanente se recubre hasta alcanzar un aumento del 10% en el peso. Los cuatro grupos de gránulos se mezclan para obtener un producto de liberación sostenida. (1), (3), (5).

Secado por rocío y congelado por rocío.- Los métodos de secado y congelado por rocío han sido usados como técnicas de microencapsulación por muchos años.

Los métodos de secado y congelado por rocío son similares por el hecho de que ambos involucran la dispersión del material núcleo en una sustancia encapsulante, esta mezcla se rocía bajo ciertas condiciones ambientales efectuándose la solidificación rápida de la cubierta. La principal diferencia entre los dos métodos, para el propósito de esta discusión, es -

el medio por el cual se lleva a cabo la solidificación de la cubierta. En el caso de secado por rocío, la solidificación de la cubierta se efectúa por la evaporación rápida del disolvente en el cual está disuelto el material encapsulante. En el método de congelado por rocío, la solidificación de la cubierta se logra por congelación térmica del material encapsulante húmedo, o solidificando el encapsulante introduciendo la mezcla en un no disolvente. Para remover el disolvente o no disolvente del producto encapsulado se usan técnicas de sorción, extracción o evaporación.

Las sustancias con valor biológico o fácilmente oxidables que pueden microencapsularse por esos métodos son vitaminas, antibióticos, perfumes y proteínas.

En la práctica la microencapsulación por secado por rocío se lleva a cabo dispersando el material núcleo en una solución encapsulante, en la cual la sustancia encapsulante es soluble y el material núcleo es insoluble. La mezcla se asperja en una corriente de aire caliente. El aire caliente, proporciona el calor latente de vaporización requerido para remover el disolvente del material encapsulante, formando así el producto encapsulado.

Las sustancias comúnmente usadas, capaces de formar una película encapsulante son gelatina, albúmina, caseína, almidones, almidones modificados, gomas, (como goma arábiga), éteres o ésteres de la celulosa y pectina, o mezclas de ellos con carbohidratos como glucosa, sacarosa, lactosa, sorbosa y sus semejantes. Se han obtenido buenos resultados cuando se usan gela

Fig. 16. Aparato para microencapsulación por centrifugación - multiorificio, montado junto con un baño endurecedor.

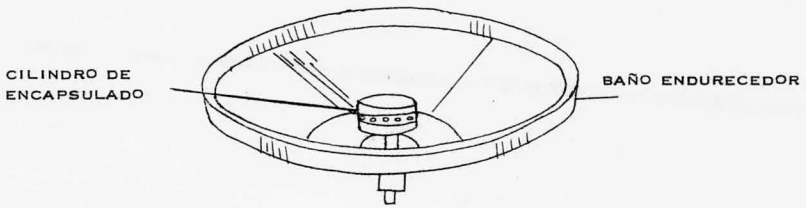
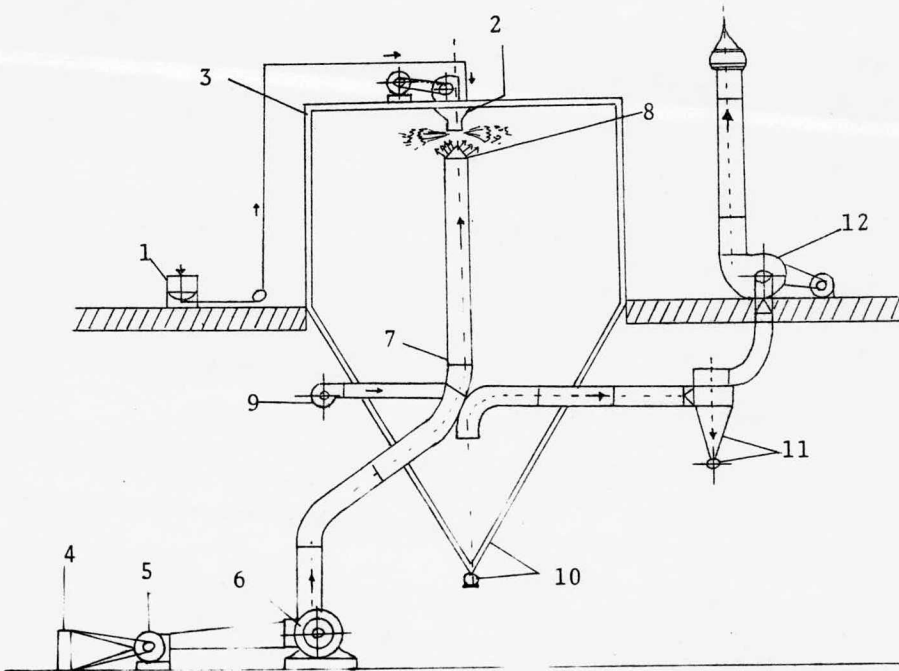


Fig. 17. Aspersor.- 1. Tanque de alimentación, 2. aspersor -- centrifugo, 3. Cámara de secado, 4. Entrada al filtro de aire, 5. Ventilador, 6. Calentador de aire, 7. Ducto triple de entrada, 8. Dispensador ajustable al aire, 9. Ventilador de enfriamiento de aire, 10. Cámara colectora del producto, 11. Ciclón, 12. Extractor.



tina y pectina como sustancias encapsulantes y la glucosa, sacarosa y lactosa se usan preferentemente junto con gelatina.

El equipo que se usa en este método de microencapsulación es un aspersor, ("spray dryer"), fig. 17, constituido de los siguientes componentes: sistema de alimentación, aspersor, abastecedor de aire caliente, cámara de secado, separador gas-sólido y sistema colector del producto.

Las variables que pueden regularse en el proceso incluyen las propiedades de los materiales de alimentación tales como, viscosidad, uniformidad, concentración del material núcleo y encapsulante, velocidad de alimentación, método de aspersión y velocidad de secado, que se regula con las temperaturas de entrada y salida y por la concentración de disolvente en la corriente de aire.

Para asperjar el fluido se han obtenido buenos resultados cuando se usa un aspersor de dos fases en el cual se hace pasar una cantidad comparativamente grande de aire o de otro gas junto con el fluido a asperjar, con suficiente presión. Las especificaciones del aspersor que se emplea y la viscosidad del fluido que se va a asperjar determinan el tamaño de partícula del producto final.

Así, para obtener un tamaño de partícula de 100 a 600 micras cuando se usa un aspersor de dos fases cuya apertura de descarga tiene una sección transversal de 1 a 5 mm con una velocidad de aspersión de 0.1 a 1 litros/minuto bajo una presión

de 0.2 a 1.0 atmósferas y la presión del gas es de 2 a 3.5 atmósferas, la viscosidad del fluido debe estar entre 100 y 600-cps. Esta viscosidad del fluido que contiene la sustancia formadora de película encapsulante y otras sustancias, puede obtenerse ya sea escogiendo el contenido total de los sólidos de la mezcla o variando la concentración del coloide formador de la película.

En el proceso se forman microcápsulas con forma cercana a la esférica y con un tamaño de 5 a 600 micras, ver tabla 18. El método de secado por rocío rinde productos de baja densidad (productos flojos), debido a la naturaleza porosa de las partículas cubiertas. La microencapsulación por este método es adecuada para la retención de materiales núcleo líquidos y volátiles.

Muchos materiales encapsulantes solubles en agua pueden aplicarse a materiales inmiscibles o solubles en agua, rociando las soluciones acuosas del material que contiene disperso el material núcleo. Este método es muy usado y con mucho éxito para microencapsular saborizantes líquidos que dan polvos que se usan en alimentos o en preparaciones farmacéuticas. La goma arábiga es el material más usado como encapsulante y se aplica emulsificando el sabor en una solución de goma arábiga al 20% para producir una dispersión de 35% de sólidos. La emulsión se calienta a 120-125°F y se rocía; el rocío resultante se somete a una ráfaga de aire caliente (450°F) que rápidamente evapora el disolvente del encapsulante, que es agua, con

lo cual se efectúa la microencapsulación de las gotas de saborizante. La temperatura de salida del aire es de aproximadamente 210°F. La velocidad tan alta de la evaporación del agua, produce un efecto de enfriamiento, lo cual previene el sobrecalentamiento del producto y por lo tanto, se minimiza la degradación térmica o volatilización de los componentes del saborizante. El tamaño de partícula de los productos terminados está comprendido entre 75 y 250 micras, cuyo promedio es de 150 micras.

También puede usarse soluciones no acuosas de materiales encapsulantes en el proceso de microencapsulación por secado por rocío.

Como ejemplo se tiene la microencapsulación de una suspensión de sulfametiltiadiazol descrita por Robinson y Svedres para administración oral y de liberación sostenida, para lo cual se disuelven 75 gramos de cera de castor en 250 gramos de cloroformo, se calientan a 55-60°C. En esta solución se dispersan 100 gramos de sulfametiltiadiazol finamente dividido (malla 400). La suspensión resultante se rocía con una temperatura de entrada de 90°C y una temperatura de salida de 40°C. El polvo microencapsulado que se obtiene presenta un diámetro promedio de partícula de aproximadamente 20 micras y se suspende en un vehículo acuoso apropiado para proporcionar una forma líquida de liberación sostenida. (1), (2), (3), (5), (10).

TABLA 18

PROCESOS DE MICROENCAPSULACION Y SUS APLICACIONES GENERALES

Proceso de microencapsulación	Material núcleo	Tamaño de partícula aproximado (micras)
Suspensión en aire	Sólidos	50-5000
Coacervación-fase de separación	Sólidos y líquidos	2-5000
Deposición electrostática	Sólidos y líquidos	1-50
Centrifugación-multiorificio	Sólidos y líquidos	1-5000
"Pan-coating"	Sólidos	600-5000
Secado y congelado por rocío	Sólidos y líquidos	5-600

La microencapsulación por congelación por rocío puede llevarse a cabo con un equipo igual al que se usa en el método de secado por rocío cuando la capa protectora es una sustancia que funde. Las variables generales de el proceso y las condiciones son similares a las del método anterior, excepto que el material núcleo se dispersa en el material encapsulante fundido en vez de dispersarse en la solución del material encapsulante. La microencapsulación se logra rociando la mezcla caliente en una corriente de aire frío. Ceras, ácidos grasos, alcoholes, polímeros y azúcares que son sólidos a la temperatura ambiente, pero que funden a temperaturas moderadas, se aplican en las técnicas de microencapsulación de congelado por rocío. Generalmente el tamaño de partícula de los productos con

gelados por rocío puede regularse cuidadosamente cuando se usa el equipo de secado por rocío y se ha encontrado que está en función de la velocidad de alimentación, la velocidad del disco del aspersor, viscosidad y dispersión del material de alimentación.

Un ejemplo de esta técnica de congelación es la preparación de gránulos masticables de vitamina sin sabor, en donde los materiales activos, tiamina, riboflavina y piridoxina se microencapsulan con ceras digeribles, por ejemplo, 340 gramos de trihidrato de mononitrato de tiamina se dispersan con agitación en 660 gramos de Atmos-150 fundido a 65.5° (Atmos es una mezcla de mono y diglicéridos de ácido palmítico y esteárico). La mezcla se agita y se calienta gradualmente hasta alcanzar una temperatura de 74°C, después se transfiere a un aspersor de centrífuga operando a 12,000 rpm, en una cámara convencional de rociado. Las gotas rociadas se someten a un flujo de aire frío (20°C) el cual solidifica la cubierta y efectúa la microencapsulación. Las partículas recubiertas tienen un tamaño aproximado de 60 micras.

La microencapsulación por congelación también incluye métodos en los que el material núcleo se dispersa en una solución del material encapsulante, y la mezcla se somete repentinamente en un no disolvente o líquido congelante para la sustancia encapsulante. Para remover el disolvente y no disolvente se usan técnicas apropiadas de secado.

Los materiales activos que pueden encapsularse son sa-

borizantes de alimentos, aromas, fragancias, productos químicos agrícolas como insecticidas, herbicidas y fertilizantes, compuestos medicinales, como vitaminas y drogas, etc. Ejemplos apropiados son: Aceite esencial de limón, aroma de piña, ácido cítrico, cafeína, ascorbato de amonio, etc.

El material encapsulante puede ser una sustancia soluble en agua o en disolventes orgánicos, gelable y capaz de formar cápsulas impermeables al aire. Materiales encapsulantes apropiados solubles o dispersables en agua incluyen polímeros hidrofílicos como gomas naturales, almidones o almidones modificados (ejemplo, éteres y ésteres del almidón, dextrinas, almidones tratados con enzimas) compuestos de celulosa solubles en agua (ej. celulosa cristalina, éteres y ésteres de la celulosa) proteínas, azúcares (ej. sacarosa, glucosa, lactosa, sorbitol, manitol), materiales sintéticos varios (ej. alcohol polivinílico, polivinil pirrolidona, condensados del estireno y ácido maleico), etc.

Ejemplo: microencapsulación de Palmitato de Vitamina A. 418 gramos de gelatina y 233 gramos de glucosa se mezclan con 1200 gramos de agua a 65°C, la glucosa es un plastificante para el material encapsulante. Después de la disolución completa de la glucosa y de la gelatina se adicionan y se mezclan con rigurosa agitación, 383 gramos de palmitato de Vitamina A y los antioxidantes, 18.3 gramos de butil hidroxianisol y 16.5 gramos de butil hidroxitolueno. La agitación se continúa hasta que el tamaño promedio de las gotas sea de 3 a 7 micras. En

tonces la emulsión se transfiere del tanque de mezclado a un rociador de intercambio de calor en donde la temperatura se ajustó a 75°C. El rociador se monta 12 pulgadas arriba del tanque de mezclado y tiene una copa circular con diámetro de 1.5. pulgadas. El rociador contiene 25 orificios de 0.004 pulgadas de diámetro.

En el tanque de mezclado había 8,000 gramos de hexano, un no disolvente para la cubierta de gelatina. El hexano se enfrió a -25°C por medio de serpentines de enfriamiento. En el hexano se dispersaron aproximadamente 160 gramos de un agente antiaglomerante, almidón de maíz. El agente se mantuvo en suspensión por la agitación constante. Se aplicó presión a la emulsión caliente emitiendo gotas por los orificios a una velocidad de 240 g/min. Las gotas se congelaron en el disolvente frío, efectuándose por lo tanto la microencapsulación. La suspensión resultante se filtró y la pasta se secó con aire caliente forzado (65°C) El producto microencapsulado tuvo un diámetro de 250-600 micras.

Ejemplo.- Microencapsulación de aceite de limón.-

a). Preparación de la solución encapsulante.- Se calientan a ebullición 500 gr de agua y se adicionan 500 g de dextrina, se mezcla hasta que se obtenga una solución homogénea.

b). Preparación de la composición capsular de aceite de limón.- 81 g de aceite de limón se emulsionan en 300 g de la solución (a) por medio de un homogeneizador. Al principio de la operación la temperatura de la solución encapsulante era

de 25°C. La operación de mezclado causó un incremento de la temperatura a 40°C al completarse el tiempo de la emulsificación.

c). Formación y deshidratación de las cápsulas sin técnica de atomización.- 1000 g de polietilenglicol con peso molecular promedio de 400 (carbowax 400) se colocaron en un recipiente con un homogenizador. 100 g de la composición capsular de aceite de limón se introdujeron en el polietilenglicol en forma de una corriente fina. La operación de mezclado fue a una velocidad media constante (aproximadamente 1500 rpm). Por acción del mezclador la emulsión de aceite de limón se dividió en partículas líquidas gruesas, las cuales en contacto con el polietilenglicol, se convirtieron rápidamente en partículas gelificadas y finalmente en cápsulas granulares virtualmente anhidras.

Los gránulos capsulares se separaron del exceso de polietilenglicol por medio de una centrífuga de canasta. Al disolverse en agua se produjo inmediatamente el sabor fresco y natural del aceite de limón.

d). Formación y deshidratación de las cápsulas usando técnica de atomización.- La composición capsular de aceite de limón (b) se atomiza en aire arriba de una capa de polietilenglicol. Las partículas se recogieron en el polietilenglicol, el cual se mantuvo con agitación constante para que las partículas pudieran ser incorporadas en el menor tiempo posible. -- Las cápsulas que se obtuvieron fueron con tamaño de partícula-

menor y con forma más cercana a la esferidad que las obtenidas en el paso (c). Las propiedades de las cápsulas en los demás aspectos, fueron muy similares a las del paso (c). (1), (2), - (3), (5), (6), (10).

C O N C L U S I O N E S

Se hizo una revisión bibliográfica sobre la tecnología de la microencapsulación, por su interés para la industria, en especial la farmacéutica. En la actualidad las técnicas de microencapsulación permiten formular medicamentos, saborizantes, fragancias, etc., y en general sustancias que son fácilmente - degradables, dando productos más estables en condiciones ambientales normales, que de otra manera tendrían una vida de ana---quel más reducida.

Así mismo, permite la formulación de medicamentos de - acción prolongada o sostenida (gránulos de tiempo) y de medicamentos que minimizan efectos indeseables.

La microencapsulación permite convertir productos que son líquidos en polvos fácilmente manejables tales como los saborizantes que al disolverse en agua producen inmediatamente - el sabor fresco y natural, aún después de almacenamiento pro--

longado en presencia de aire.

Las técnicas de microencapsulación son muy usadas en - la industria farmacéutica para la formulación de antibióticos, vitaminas y sustancias fácilmente oxidables, dando productos - que estan envueltos en una pared que los aisla de los factores degradantes de la atmósfera.

B I B L I O G R A F I A

1. Microencapsulation Proceedings
American Chemical Society Symposium
Ed. by Vandegaer, J. E. New York 1973
2. GUTCHO, M. H.
Microcapsules and Microencapsulation Techniques
Noyes Data Corporation
Park Ridge, New Jersey, USA 1976.
3. LACHMAN, L. LIEBERMAN, H. A. KANIG, J. L.
The Theory and Practice of Industrial Pharmacy
Ed. Lea & Febiger, Philadelphia, 1976.
4. Remington's Pharmaceutical
15a. Edición
Mack Publishing Co.
Easton Pennsylvania, 1975.
5. COLBERT J. C.
Controlled Action Drug Forms.
Noyes Data Corporation
Park Ridge, New Jersey, London, England 1974
6. KIRK-OTHMER Vol. 13
Encyclopedia of Chemical Technology
Second Completely revised Edition
Interscience Publishers a division of J.W. & S. Inc.
New York, London, Sydney.

7. FANGER, G. O.
What good are microcapsules?
Chem. Technol. 1974
8. COURTS, A.
Gelatin Emulsions in the Formulation of Microcapsules.
Chemistry and Industry 1973.
9. Chang, T.M.S.
Semipermeable Microcapsules
Science 1964.
10. Goodwin, J. Somerville, G. R.
Microencapsulation by Physical methods.
Chemical Technology 1974