



EXPEDIENTE	IMAMCK/2016/1
ACRÓNIMO	MICROCAPS
PROGRAMA	PROYECTOS DE I + D PROPIA
TÍTULO DEL PROYECTO	DESARROLLO Y PUESTA A PUNTO DE TECNOLOGÍAS BASADAS EN VISIÓN ARTIFICIAL PARA SISTEMAS INDUSTRIALES DE FABRICACIÓN DE MICROCÁPSULAS

Entregable E1. TÉCNICAS DE MICROENCAPSULACIÓN

ÍNDICE

1. DESCRIPCIÓN DEL ENTREGABLE	3
2. INTRODUCCIÓN A LAS TÉCNICAS DE MICROENCAPSULACIÓN	3
3. SÍNTESIS DE MICROCÁPSULAS DE ALGINATO.....	6
4. MÉTODO DE DISPERSIÓN LÍQUIDO-AIRE.....	9
5. MÉTODO DE GELIFICACIÓN EXTERNA	10
6. CONCLUSIONES.....	11
7. BIBLIOGRAFÍA.....	12
8. PATENTES RELACIONADAS	13
ANEXO I: SISTEMAS COMERCIALES.....	14
• BUCHI.....	14
• CELLENA	14
• HOVIONE.....	15
• SONOTEK.....	16

1. DESCRIPCIÓN DEL ENTREGABLE

En este informe se presenta una visión general del proceso de microencapsulación y las diferentes técnicas que permiten conseguirlo, haciendo especial hincapié en la síntesis de microcápsulas de alginato, como biopolímero que no requiere solventes orgánicos tóxicos, presenta una elevada porosidad, permite una alta velocidad de difusión y puede disolverse y degradarse bajo condiciones fisiológicas normales, por lo que se considera idóneo para aplicaciones en calzado y textil.

2. INTRODUCCIÓN A LAS TÉCNICAS DE MICROENCAPSULACIÓN

La microencapsulación puede definirse como un proceso de envoltura de una sustancia dentro de otra, en una escala muy pequeña, obteniendo cápsulas desde menos de 1 μm a varios cientos de ellos. Las microcápsulas pueden ser esféricas, con una pared continua envolviendo el material encapsulado, o presentar una gran diversidad de formas, simétricas o no, con multitud de gotitas del material incrustado en el material soporte; además, pueden ser encapsulados materiales en los tres estados: sólido, líquido y gaseoso.

Por otro lado, las sustancias pueden ser microencapsuladas con diversos objetivos: mantener el material confinado durante un cierto periodo de tiempo, permitir su difusión progresiva y controlada o lanzar su liberación ante ciertas condiciones.

En definitiva, la microencapsulación es una técnica que protege a los materiales encapsulados de factores como el calor o la humedad, permitiendo mantener su estabilidad y propiedades. Ayuda a que los materiales frágiles resistan las condiciones de procesamiento y empaquetado y, además, posibilita su liberación controlada por factores tan diferentes como disolución en agua, esfuerzos de cizalla, temperatura, reacciones químicas y enzimáticas o por cambios en la presión osmótica [1], por lo que es una técnica utilizada en sectores tan diversos como la agricultura, cosmética, alimentación o farmacéutica, y más próximo a nuestro ámbito de trabajo, en la industria textil para mejorar las propiedades de los productos acabados.



Fig 1: Microcápsula

Existen diversos métodos de encapsulación que pueden resultar más o menos adecuados dependiendo del material a encapsular y del uso al que se destina. Algunos de los cuales son:

- **Procesos físicos:**
 - **Secado por Pulverización:** Se basa en la solidificación de un fluido mediante su atomización (en gotas minúsculas) en un medio de secado, generalmente en caliente. Con este método se obtienen cápsulas de

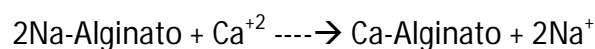
tamaño generalmente menor a 100 μm y es, probablemente, el método más sencillo, aunque puede resultar inadecuado para materiales muy sensibles al calor.

- **Procesos Químicos:**

- **Polimerización Interfacial:** Se basa en la polimerización de un monómero en la interfase de dos sustancias inmiscibles, formando una membrana que dará lugar a la pared de la microcápsulas [2]
- **Incompatibilidad Polimérica:** En este método se utiliza el fenómeno de separación de fases, en una mezcla de polímeros químicamente diferentes e incompatibles en un mismo solvente. El material a encapsular interaccionará solo con uno de los polímeros, el cual se adsorbe en la superficie del material a encapsular formando una película que lo engloba. Este proceso se lleva a cabo generalmente en solventes orgánicos y cuando el material a encapsular es sólido [2].

- **Procesos Físico-Químicos:**

- **Coacervación:** Método físico-químico que se basa en la formación de un sistema de tres fases químicamente inmiscibles: fase líquida o continua, material a recubrir y material de cubierta.
- **Liposomas:** Se trata de micropartículas compuestas básicamente por lípidos y agua. Se elaboran con moléculas anfifílicas que poseen sitios hidrofóbicos (p.ej. lecitina). Si el material a encapsular es hidrofílico, se agrega en la fase acuosa, mientras que si es lipofílico, se agrega en el solvente orgánico [2].
- **Gelificación Iónica** [3]: La formación de las cubiertas de las microcápsulas tiene lugar por reacción entre un polisacárido y un ión de carga opuesta. El método consiste en suspender el principio activo en una disolución de alginato sódico que se hace gotear sobre una disolución acuosa de cloruro cálcico. El resultado es que el principio activo queda encapsulado por una cubierta de alginato cálcico que es insoluble pero permeable:



Independientemente del método de microencapsulación, es importante seleccionar una matriz de encapsulación adecuada. El material de cubierta ideal debe cumplir ciertas características, como son: no ser reactivo con el material a encapsular, ser capaz de sellar y mantener al otro material en su interior, garantizar la máxima protección al material encapsulado frente a condiciones adversas y permitir su liberación por los mecanismos adecuados, sin olvidar, por supuesto, resultar económicamente viable. Algunos ejemplos de los materiales de cubierta se presentan en la Tabla 1, junto con sus mecanismos de liberación, entre ellos destacan:

- Proteínas aisladas del suero de la leche, utilizadas como cobertura en el secado por aspersión. Pueden utilizarse solas o combinadas con carbohidratos para modificar las propiedades de la pared y el tamaño final de la partícula.

- Alginatos. Se extraen principalmente de tres especies de algas marrones (*Laminaria hyperborea*, *Ascophyllum nodosum*, *Macrocystis pyrifera*). Y constituyen una familia de polisacáridos lineales no ramificados, que contienen cantidades variables de ácido (1,4) β -D-manurónico y de ácido α -L-gulurónico.

Materiales Barrera	-----Mecanismo de Liberación-----			
	Mecánico	Térmico	Disolución	Químico
Solubles en Agua				
Alginato	X		X	
Carragenina	X		X	
Caseinato	X		X	
Quitosano	X			
Celulosa modificada	X		X	
Gelatina	X			
Goma de Xantano	X	X		
Goma Arábica	X	X		
Látex	X		X	
Almidón	X		X	
Insoluble en Agua				
Etilcellulosa	X			
Alcoholes grasos	X	X		X
Ácidos Grasos	X	X		X
Resinas de Hidrocarburos	X	X		
Mono, di y triacil glicerol	X	X		
Ceras Naturales	X	X		
Polietileno	X	X		

Fuente: adaptado de FAVARO-TRINDADE et al. (2008)

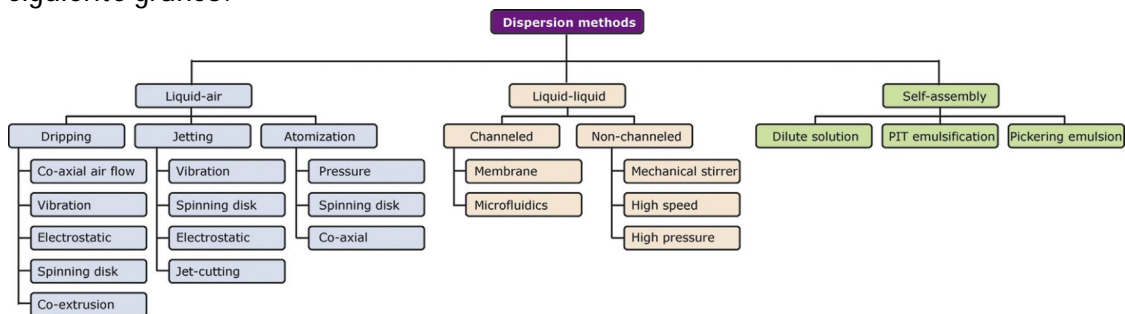
Tabla1. Ejemplos de materiales de cubierta y técnicas de microencapsulación más comunes en las que se utilizan.

Precisamente **el alginato es un biopolímero con excepcionales características de gelificación** que se ha empleado profusamente como agente espesante y estabilizante coloidal en la industria alimentaria y, gracias a sus propiedades, se ha podido aplicar también en el atrapamiento y liberación de fármacos y microorganismos, ya que permite la encapsulación a temperatura ambiente, **no requiere solventes orgánicos tóxicos, presenta una elevada porosidad, permite una alta velocidad de difusión y puede disolverse y degradarse bajo condiciones fisiológicas normales** [6,7]. Es por ello que constituye un elemento ideal para utilizarse como encapsulador en aplicaciones para calzado y textil.

3. SÍNTESIS DE MICROCÁPSULAS DE ALGINATO

El proceso utilizado para fabricar las partículas de alginato implica dos pasos básicos: la dispersión en gotitas del alginato en una solución que contiene iones de calcio, y la gelificación para solidificar estas gotitas.

Básicamente, existen tres métodos de **dispersión** que quedan esquematizados en el siguiente gráfico:



Esquema 1: Métodos de dispersión en la síntesis de microcápsulas de alginato

- Líquido-Aire:** Implican generalmente la dispersión de una solución de alginato en gotitas de líquido en la fase de aire usando un sistema de boquilla. Pueden dividirse a su vez en tres principales categorías: goteo (*dripping*), chorro (*jetting*) y atomización (*atomization*) dependiendo de la velocidad volumétrica a la que el alginato se extruye desde la boquilla.
- Líquido-Líquido:** Por lo general implican la dispersión de una solución de alginato en una fase continua de líquido inmiscible, que forma una plantilla de agua-en-aceite (W / O) en emulsión antes de la gelificación. Este método se conoce también como métodos de emulsificación y se usa generalmente para producir partículas de alginato de entre 1 y 1000 μm , dependiendo de factores como la concentración de alginato (o viscosidad de la solución de alginato), las condiciones del gelificante y la formulación de agente tensioactivo.
- Autoensamblado:** Como se deduce de lo expuesto anteriormente, para conseguir la formación de gotas de alginato es necesario aplicar fuerzas externas que “rompan” la solución original mediante dispositivos de dispersión, por lo que las propiedades físicas de la disolución, la geometría del propio dispositivo y la cantidad de energía que puede suministrarse, son factores determinantes en el tamaño final de la gota. Sin embargo, recientes avances en el conocimiento de los fenómenos interfaciales en sistemas coloidales, han permitido la formación de gotas de alginato de tamaño nanométrico a través de autoensamblado y sin grandes consumos de energía o dispositivos sofisticados. La clave es la formación de partículas coloidales de alginato a través de procesos químicos antes de permitir que estos bloques se autoensamblen en nanopartículas de alginato.

Sin embargo, entre los principales inconvenientes de estos métodos de dispersión de micropartículas, destaca que el rango de tamaño de las mismas es relativamente grande (entre 300~1000 μm) lo que lo haría inadecuado para la modificación de materiales en ciertos ámbitos de uso, entre ellos la industria del calzado, donde su

aplicación se lleva a cabo básicamente por impregnación, por lo que el tamaño de las cápsulas puede resultar determinante. Por esta razón, es necesario incluir una tecnología que permita reducir el tamaño de las partículas $<300\ \mu\text{m}$.

En este sentido, existen diversos estudios destinados a establecer los parámetros que determinan tanto el tamaño como la morfología de las partículas obtenidas, atendiendo a diferentes modos de generación de la gota. Así, se han propuesto métodos basados en emulsificación de las membranas usadas para la generación de las gotas [8], obteniendo tamaños de $50\ \mu\text{m}$ y menores, y donde se ha analizado el efecto no solo del diámetro de los poros de la membrana, sino también la influencia de la presión o la concentración del alginato: *“Low sodium alginate concentration produced nonspherical beads, whereas a high concentration was unsuitable for the production of small beads with narrow distribution. Thus 1.5% w/v was enough. A high surfactant concentration favored the formation of small beads, but the adverse effect on mass transfer should be considered in this novel process”*.

También se ha utilizado el método RSM (Response Surface Methodology, by Box-Behnken) para la optimización del proceso [9], evaluando tres variables de entrada: concentraciones de alginato sódico y cloruro cálcico, y el tiempo de gelificación, llegando a obtenerse partículas de $2\ \mu\text{m}$, con una excelente eficiencia de encapsulación: *“There was a good fit for the model where encapsulation efficiency was used as a separate response ($R^2 = 97.98\%$), however, the model for particle size did not give as good an agreement ($R^2 = 63.86\%$). The desirability function was used to optimize the two responses simultaneously and the optimum conditions were determined as 9.0% (w/w) alginate solution, 2.0% (w/v) CaCl_2 , and 10 min in the gelation solution”*.

Incluso se han realizado estudios incorporando bombas y sistemas de recirculación para analizar la influencia de otros cuatro parámetros en el proceso [10], relacionados no solo con la generación propiamente dicha de la gota, si no con el propio proceso de gelificación: velocidad de alimentación del flujo, velocidad de recirculación, velocidad de rotación del agitador y tiempo de proceso, comprobándose la posibilidad de obtener gotitas de tamaño reducido ($\approx 20\ \mu\text{m}$) Incluso, se han ensayado sistemas en los que el control de flujo se basa en capilaridad, que ofrecen ciertas ventajas como la posibilidad de generar diversas geometrías, no necesariamente esféricas [11].

En cualquier caso, tras la dispersión, la fase de **gelificación** puede producirse siguiendo cinco mecanismos básicos: externo, interno, inverso, interfacial y la gelificación de múltiple-etapa, pero se consigue generalmente entrecruzando las cadenas de alginato con cationes divalentes formando una estructura conocida como “egg-box”

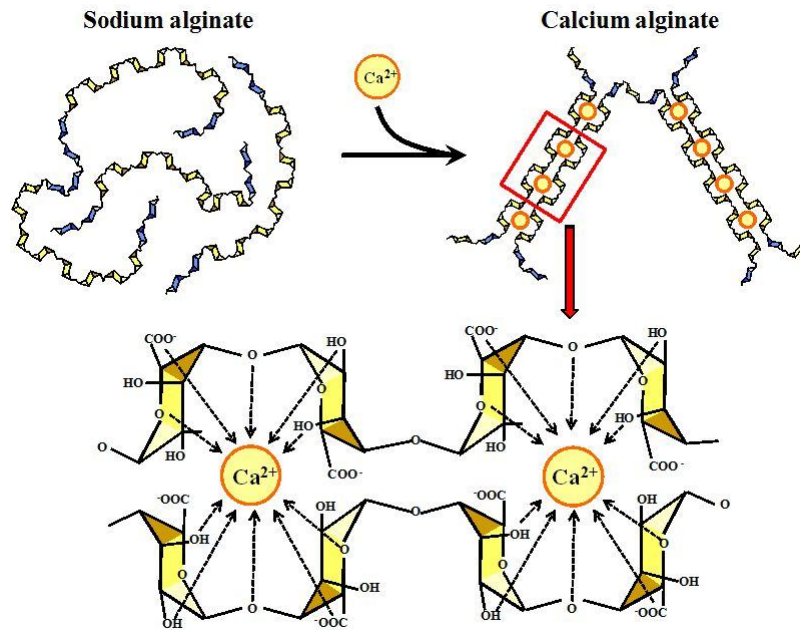
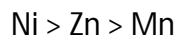


Fig. 2: Reacción de Gelificación Iónica. Estructura Egg-box

El alginato presenta diferentes afinidades con diferentes cationes:



Generalmente se recurre al ión de calcio (Ca^{2+}) debido a su carácter no tóxico en forma de cloruro cálcico (CaCl_2) dada su solubilidad en agua, aunque en ocasiones se recurre a sales de calcio no solubles, como el carbonato cálcico (CaCO_3) cuando se pretende un entrecruzamiento controlado que se inicia reduciendo el pH para disociar la sal [12].

Solubility of different calcium salts in water at room temperature.

Calcium salt	Chemical formula	Solubility		Reference
		Solubility in water (g/100 mL) at room temperature	Classification	
Calcium acetate	$\text{Ca}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	34.7	Soluble	Miyazaki, Ohtsuki, and Tanihara (2003)
Calcium chloride	$\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	74.5	Soluble	Miyazaki et al. (2003)
Calcium citrate	$\text{Ca}_3(\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7) \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	0.096	Partially soluble	Perry (2011)
Calcium carbonate	CaCO_3	0.00066	Insoluble	Haynes (2013)
Calcium gluconate	$\text{Ca}(\text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}_7)_2$	3.3	Partially soluble	Igoe (2011)
Calcium lactate	$\text{Ca}(\text{C}_3\text{H}_5\text{O}_3)_2$	3.4	Soluble	Igoe (2011)
Calcium phosphate	$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	0.00012	Insoluble	Haynes (2013)
Calcium sulfate	CaSO_4	0.205	Partially Soluble	Haynes (2013)

Tabla 2. Solubilidad de diferentes sales de calcio a temperatura ambiente

En resumen, para el caso que nos ocupa, parece adecuado recurrir al método de dispersión aire-líquido, seguido por un proceso de gelificación externa, por ser ambas las técnicas más sencillas de aplicar.

4. MÉTODO DE DISPERSIÓN LÍQUIDO-AIRE

Supone la dispersión del alginato en el aire en forma de gotitas mediante un sistema de boquillas. Dependiendo del flujo volumétrico con que el alginato es extruido a través de la boquilla, puede subdividirse en tres categorías:

- **Goteo:** Cuando el flujo volumétrico es bajo, la gota pendiente de alginato va creciendo en la punta de la boquilla hasta que la fuerza de la gravedad excede las fuerzas de tensión superficial, con lo que la gota se desprende y cae.
- **Chorro:** Para flujos mayores, el alginato extruido sale de la boquilla de forma continua. En este caso, se le dota de una vibración tal que cuando su amplitud es igual al diámetro de salida, el chorro se rompe en segmentos cilíndricos que finalmente adoptarán la forma de gotas esféricas durante su caída.
- **Atomización:** Cuando el flujo es mayor, el líquido empieza a sufrir efectos aerodinámicos que provocan su atomización.

Dentro de los métodos de dispersión líquido-aire, el método por goteo (*dropping*) ha sido ampliamente utilizado debido, en esencia, a la simplicidad de la técnica utilizada: las gotas de alginato se obtienen por extrusión a través de una boquilla y se dejan caer (a través del aire) en el baño de gelificación que contiene la solución adecuada para aportar los cationes divalentes. El resultado es que se obtienen gotas muy uniformes pero, generalmente, su tamaño es excesivo para ciertas aplicaciones.

En estas condiciones, es necesario aplicar fuerzas externas para conseguir una más pronta "rotura" de la gota, consiguiendo tamaños menores:

- Aire a presión
- Vibración forzada
- Potencial electrostático
- Fuerza centrífuga

De entre ellos, la generación electrostática de goteo aparece como un sistema válido de producción de microcápsulas de tamaño uniforme. Este tamaño, dependiendo en principio del flujo, el diámetro de la boquilla y la tensión superficial del polímero, se ve afectado por el potencial aplicado y la distancia o geometría del electrodo.

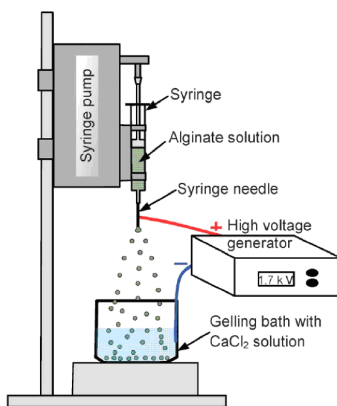


Fig. 3: Generación Electrostática de goteo

En este sentido, ciertos estudios paramétricos realizados sobre el método de spray electrostático [13] para la inmovilización de diferentes células en cápsulas de alginato de pequeño tamaño, aparece como más efectiva una distribución que cargue positivamente la boquilla y negativamente la solución colectora, demostrándose que el flujo y el voltaje aplicado tienen un impacto significativo sobre el tamaño de la microcápsulas, mientras que su

morfología es más dependiente de la concentración de la solución de alginato y, nuevamente, del voltaje aplicado. Así, para obtener microcápsulas pequeñas ($\approx 100 \mu\text{m}$) con buena morfología y alta eficiencia de encapsulación, se establecieron rangos de trabajo:

- Tensión: 1.6 – 1.8 KV
- Flujo: 1.5 – 3 ml/h
- Concentración Alginato: 1.5% (w/v)
- Concentración Componente a Encapsular: $3 - 5 \times 10^6$ células/ml

Estos rangos pueden aplicarse como punto de partida para parametrizar a su vez el sistema de encapsulación por goteo, introduciendo las variaciones necesarias para adaptarlos a las nuevas condiciones de trabajo.

5. MÉTODO DE GELIFICACIÓN EXTERNA

La gelificación externa es el mecanismo de gelificación anisotrópica más sencillo y más ampliamente utilizado. Básicamente, la solución de alginato se extruye y gotea sobre una solución con iones Ca^{2+} , como puede verse en la figura siguiente¹

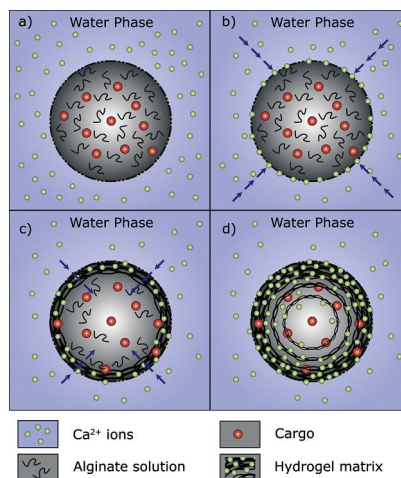


Fig 4: Proceso de Gelificación Iónica

Tras el contacto, los iones de Ca^{2+} empiezan a reticular con las cadenas de polímero en la periferia de la gotita de alginato, formándose una membrana semisólida que encierra la gotita con un núcleo líquido (Zhang *et al.*, 2006). Al aumentar el tiempo de

¹ Fuente: 'Advances in fabricating spherical alginate hydrogels with controlled particle designs by ionotropic gelation as encapsulation systems' Jun-Yee Leonga, Weng-Hoong Lama, Kiang-Wei Hoa, Wan-Ping Vooa, Micky Fu-Xiang Leea, Hui-Peng Lima, Swee-Lu Lima, Beng-Ti Teya,b, Denis Ponceletc, Eng-Seng Chana,b,*

inmersión, se produce una mayor difusión de Ca^{2+} a través de la membrana, lo que provoca la solidificación del núcleo de las gotitas.

Como resultado, se forma una esfera de alginato en el que la carga se enreda al azar dentro de las matrices reticuladas.

6. CONCLUSIONES

Las técnicas actuales de **microencapsulación** están posibilitando el desarrollo de **nuevos materiales con funcionalidades o propiedades diferenciadoras** que abren un amplio abanico de posibilidades en diversos sectores industriales, entre ellos el del calzado, permitiendo que el zapato deje de ser un objeto pasivo y pueda “interactuar” con el usuario, aportando una mejora en el confort y el bienestar de la persona que lo calza.

Actualmente existen diversas técnicas de encapsulación que generalmente emplean materiales poliméricos para la formación de la pared de las cápsulas. En la elección de un método u otro intervienen diversos factores como la naturaleza de la sustancia activa y los requisitos propios de las microcápsulas en función de las necesidades del uso final al que van destinadas, pero la mayoría de los procedimientos de microencapsulación, químicos o físicos-químicos, requieren la utilización de ciertas sustancias (agentes de reticulación y/o disolventes orgánicos), catalogados como tóxicos y/o peligrosos.

Para la aplicación de la microencapsulación en el sector calzado, **el alginato** se presenta como una alternativa ideal dado su carácter **biocompatible y biodegradable**, y el método de encapsulación por gelificación iónica mediante goteo electrostático supone un sistema tecnológicamente sencillo, de fácil incorporación en el sector que permite trabajar con el rango adecuado de tamaño de microcápsulas.

7. BIBLIOGRAFÍA

- [1] Ruiz-Martínez A et al. Técnicas de microencapsulación: una propuesta para microencapsular probióticos. *ARS Pharmaceutica*, 2009, vol 50 nº 1; 43-50
- [2]. Yáñez J, Salazar J.A, Chaires L, Jiménez J, Márquez M, Ramos E.G. Aplicaciones biotecnológicas de la microencapsulación. *Avance y perspectiva vol.21*
- [3]. Rodríguez-LLimos A.C, Chiappetta D, Szeliga M.E, Fernández A, Bregni C. Micropartículas de alginato conteniendo paracetamol. *Ars Pharmaceutica*,44:4;333-342,2003.
- [4]. Liu Q, Michael Rauth A, Yu Wu X. Immobilization and bioactivity of glucose oxidase in hydrogel microspheres formulated by an emulsification-internal gelation-adsorptionpolyelectrolyte coating method. *Int. J. Pharmaceut.* 2007
- [5]. Xiu-dong L, Wei-ting Y, Jun—zhang L, Xiao-jun M, Quan Y. Diffusion of Acetic Acid Across Oil/Water Interface in Emulsification-Internal Gelation Process for Preparation of Alginate Gel Beads. *CHEM. RES.CHINESEU.* 23(5), 579-584, 2007.
- [6]. Jun-Nan C, Ming-Ju C, Je-Ruei L, Chin-Wen L, Hsin-Yi C. Optimization of Incorporated Prebiotics as Coating Materials for Probiotic Microencapsulation. *Journal of food science.*Vol.70, Nr.5, 2005.
- [7] M.M. Sánchez-Navarro, M.A. Pérez-Limiñana, F. Arán-Ais, C. Orgilés-Barceló. Green synthesis of microcapsules for controlled release of natural active substances. Fourth International Symposium of Frontiers in Polymer Science. 20-22 mayo 2015. Riva del Garda (Italia).
- [8] Preparation of uniform calcium alginate gel beads by membrane emulsification coupled with internal gelation. *J Appl Polym Sci* 87: 848–852, 2003
- [9] G. Celli, A. Ghanem, M. Su-Ling Brooks. Optimized encapsulation of anthocyanin-rich extract from haskap berries (*Lonicera caerulea* L.) in calcium-alginate microparticles. Article in *Journal of Berry Research* 6(1):1-11 · March 2016
- [10] P. T. Mitkowski, W. Szaferski. "Production of emulsion in tank mixer with sieve bottom. Article in *Chemical Engineering Research and Design* 109 · March 2016".
- [11] "Microfluidics assisted generation of innovative polysaccharide hydrogel microparticles Article in *Carbohydrate Polymers* 116:189-99"
- [12] J-Y Leong et al. "Advances in fabricating spherical alginate hydrogels with controlled particle designs by ionotropic gelation as encapsulation systems", *Particuology* 24 (2016) 44-60
- [13] W Zhang, X He. Encapsulation of Living Cells in Small (~100 µm) Alginate Microcapsules by Electrostatic Spraying: A Parametric Study. *Journal of biomechanical engineering* ISSN 0148-0731.

8. PATENTES RELACIONADAS

Anderson PO, Steinberg OG, Leirsund CKL. Polysaccharide capsules and methods of preparation. U.S. Patent 2005/0106233 A1.

R-S. Handjani, M. Kauffman, F. Huguenin. Process for the preparation of alginate capsules, apparatus for producing said capsules and cosmetic compositions containing said capsules US 5139783 A

O. Gaserod, C.K. Larsen, P. O. Andersen. Seamless alginate capsules US 8980312 B2

ANEXO I: SISTEMAS COMERCIALES

• BUCHI

BUCHI Encapsulator B-395 Pro
The sterile bead and capsule producer

Leading device for controlled encapsulation of cells, biological and active materials for laboratory R&D work. Sophisticated technique enables particle production for application in numerous biotechnology and medical processes and other fluids, requiring sterile conditions.

Sterile process
Closed production system enables fully sterile conditions to be obtained

Proven performance
Continuous and reproducible results, while maintaining stability / stability of encapsulated material

Easy to use
Fast installation with a quick and intuitive operation

B-395 Pro: Your most important benefits

Sterile process

- Fully autoclavable production system (reaction vessel) enables obtaining of a completely sterile environment, if required
- Sterile delivery and removal of materials and final product due to innovative design
- Operate under a laminar flow cabinet. In open mode (no reaction vessel)
- Possibility to integrate into a GMP process

Proven performance

- Encapsulation of cells and biological material (enzymes, proteins, organelles etc.) under very mild and physiological conditions
- Reproducible and continuous results
- Viability and stability of cells and biological material is maintained throughout process
- Production of a wide range of particle sizes (150 µm - 4 mm): 8 nozzle sizes available
- Production of homogenous structures with a very narrow size distribution (< 5%)

Easy to use

- Fast installation with a quick and intuitive operation and simple maintenance
- Application booklet and database enables rapid obtaining of production parameters
- Quick optimization due to visualization of the production process and real-time control
- Small dimensions enables easy handling and movement
- Assistance with upscaling to production scale

Complete your portfolio

Mini Spray Dryer B-290
World leading laboratory Spray Dryer

Nano Spray Dryer B-90
Spray Dryer for small samples and particles

Encapsulator B-390
Gentle bead and capsule production

Rotavapor® R-300
Convenient and efficient rotary evaporation

www.buchi.com/encapsulation **Quality in your hands**

• CELLENA

Campana protectora de PMMA (poli-metil metacrilato)
Kits para el equipo

Equipo portátil Cellena® de microencapsulación

El equipo portátil Cellena® genera fácilmente micropartículas de tamaños inalcanzables por otras tecnologías similares de microencapsulación, a la vez que permite controlar con exactitud el tamaño de las micropartículas obtenidas.

A pesar de su reducido tamaño, el equipo portátil Cellena® puede utilizarse para obtener desde pequeñas cantidades hasta grandes volúmenes, utilizando una gran variedad de polímeros.

Cellena Manual de Uso

Equipo portátil Cellena®	
Medidas en milímetros:	410x360x104 (LxWxH)
Peso:	7kg

Cellena es una división de Ingenierías Tecnologías - P.I. Parque Plata - C/ Camino Mozárabe 41 - 41900 Camas, Sevilla (España)
Teléfono: (+34) 954 081 214 / Fax: (+34) 955 980 225 - e-mail: info@cellena.es - Aviso legal
© Desarrollado por Web4Bio

• HOVIONE

Hot melt extrusion

Hot melt extrusion is a fast growing technology platform that is related to solve difficult formulation challenges, mainly in the area of subcutaneous.

Hot Melt Extrusion

In recent years Hot Melt Extrusion has been used extensively in solubility enhancement applications for polymer based amorphous solid dispersions (provided the Drug Substance is thermally stable). In this respect, the technology competes directly with spray drying and may offer advantages in terms of cost and throughput.

How it works

Powders (drug substance, polymer and other excipients, if necessary) are fed into heated processing zones within the extruder. Modular twin co-rotating screws impart a high degree of shear and mixing into the molten mixture, creating a homogeneous mass. After exiting the extruder, the molten extrudate is rapidly cooled and solidified. In most cases the solid extrudate is further processed into a powder and incorporated into a solid dosage form.

Applications

Solid dispersions
Amorphous solid solutions (drug molecularly dispersed in amorphous polymer system) are used to overcome solubility limitations of BCS class 2 and 4 drugs. In these applications, the polymer is capable of kinetically stabilizing the API in the solid state and after exposure to a dissolving medium. Similarly, crystalline solid dispersions can be prepared which exhibit improved wetting and dissolution characteristics.

Controlled release
Controlled release extrudates can be obtained by adding water insoluble our high molecular weight water soluble polymers into the processing mixture.

Microencapsulated particles
Crystalline drug may be encapsulated with a polymer during processing. For example, enteric polymers can be used to protect drugs from the gastric conditions or for enhanced delivery to the site of maximum absorption. Similar approaches also can be used for the taste masking of drug substances.

Learn more about HME, with the following article by Hovione's experts:
A Practical Guide to Hot-Melt Extrusion Scale-Up for Pharmaceutical Applications
Published in Pharmaceutical Technology, April 2016

Particle Engineering

Development
Manufacturing
Technologies

Hot melt extrusion
Jet milling
Nanoparticles
Spray congealing
Spray drying
Wet Polishing
Drug delivery platforms

Related files

Hot Melt Extrusion vs. Spray Drying
PDF (133 KB)

Jet milling

Jet milling is widely used in the pharmaceutical industry and remains the leading technology for particle size reduction and is most commonly used for having consistent and uniform particles during formulation.

Jet milling

Jet milling is a highly effective technology for reducing particle size of inhalation and other drug products where the size of the particle is relevant to the effective delivery.

How it works

Jet milling is the standard API particle size reduction method. The powder is fed into a milling chamber where compressed air/nitrogen, usually in a vortex motion, promotes particle to particle collisions. Particle classification is made by inertia, following reduction via impact and abrasion.

Applications

Powders for inhalation - Leading technology to obtain powders in the inhalation size range

Microsized powders for oral delivery - Powders that can be used to overcome solubility limitations of BCS class 2 and 4 drugs

Strengths

- Simple, solvent free operation, cost effective
- In many cases can provide appropriate particle size distribution
- Can enable handling of heat-sensitive materials

Limitations

- High energy input, potentially leading to amorphization, polymorph transformation and change in morphology
- Limitation in feed size due to product injection method

Particle Engineering

Development
Manufacturing
Technologies

Hot melt extrusion
Jet milling
Nanoparticles
Spray congealing
Spray drying
Wet Polishing
Drug delivery platforms

Related files

Jet Milling - How it works
PDF (24 KB)

Jet Milling - Hovione capabilities
PDF (27 KB)

Spray congealing

Spray congealing, also known as spray cooling, is a solvent free process that transforms a melt into well defined spherical particles.

Spray congealing

In recent years the technology has been used for controlled release formulation and also for taste masking. In the latter application it is particularly suitable for oral disintegrating tablets since it provides perfect encapsulation at particle level.

How it works

The API is dissolved (or suspended) in a melted excipient (typically a low melting point polymer) and atomized into cold nitrogen leading to solidification of the droplets and particle formation. The particles are then separated from the gas stream in a cyclone and/or a filter bag. This is a solvent-free process that makes use of spray drying assets as a means of isolating the newly formed particles.

Applications

Solid dispersions
Amorphous material (drug + polymer) used to overcome solubility limitations of BCS class 2 and 4 drugs.

Microencapsulated particles
Crystalline drug encapsulated with a coating polymer. For example, enteric polymer can be used to protect drug from the gastric conditions or for enhanced delivery to the site of maximum absorption. Similar approaches can be used for taste masking and for protecting the drug from physical environments (e.g. light, moisture).

Pharmaceutical co-crystals
Co-crystals are multicomponent crystals of at least two molecules (API+coformer) combined in a stoichiometric ratio. Co-crystals have shown efficacy on improving aqueous solubility of poorly water-soluble APIs, hydroscopicity, stability, taste, and downstream processing capacity.

Particle Engineering

Development
Manufacturing
Technologies

Hot melt extrusion
Jet milling
Nanoparticles
Spray congealing
Spray drying
Wet Polishing
Drug delivery platforms

Related files

Taste masking efficiency
PDF (83 KB)

PII 1501box
PDF (126 KB)

Spray drying

Spray drying has become one of the most successful particle engineering technologies for improving drug bioavailability through the amorphous solid dispersion platform.

Spray drying

The feed (a solution, emulsion or suspension) is atomized into hot nitrogen leading to flash (flash) drying and particle formation. The particles are then separated in a cyclone and/or filter bag.

Applications

Solid dispersions
Amorphous material (drug + polymer) used to overcome solubility limitations of BCS class 2 and 4 drugs. Both drug and polymer need to dissolve in the solvent system.

Microencapsulated particles
Crystalline drug encapsulated with a coating polymer. For example, enteric polymer can be used to protect the drug from the gastric conditions or for enhanced delivery to the site of maximum absorption. Similar approaches can be used for taste masking and for protecting the drug from physical environments (e.g. light, moisture).

Inhaled powders
Ability to control particle size, morphology and other properties with direct effect in Fine Particle Fraction (FPF) and lung deposition.

Spray drying is also the method of choice for materials that cannot withstand abrasion or shearing, the biologic. Hence it is the preferred option for new generation of inhaled formulations for biologics - e.g. inhaled insulin formulation in Afrezza (Novartis) and Insulera (Pfizer).

Isolation of thermally labile materials
Due to the gentle nature of the process it can be used to isolate materials that degrade during conventional isolation processes.

Learn more about Spray Drying, with the following article by Hovione's experts:
Adding Quality by Design to Spray Drying - The Role of Empirical and Mechanistic Modeling
Published in Chemistry Today, March/April 2015

Particle Engineering

Development
Manufacturing
Technologies

Hot melt extrusion
Jet milling
Nanoparticles
Spray congealing
Spray drying
Wet Polishing
Drug delivery platforms

Related files

Modeling by CFD
PDF (28 KB)

• **SONOTEK**

Microencapsulation & Cell Biology Applications

Ultrasonic Nozzles for Microencapsulation

Ultrasonic spray nozzles have long been recognized as an ideal tool for microencapsulation. Their characteristic low-velocity spray, easily controllable drop size (drop diameter is determined by nozzle frequency), and non-clogging design provide a perfect fit for many applications.

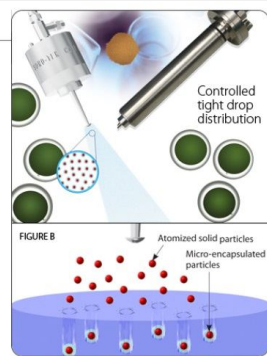
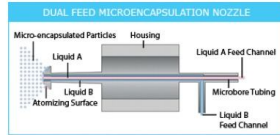
One method of using this unique technology for microencapsulation consists of spraying a liquid containing solids that immediately dry in the air after atomization takes place, and fall gently into a liquid bath, creating encapsulated particles.

Another method uses Sono-Tek's new dual liquid feed option (shown below) allowing for even greater flexibility in your process. With the appropriate chemistry, two liquids can be mixed right at the nozzle's atomizing surface.

Ultrasonic Spray Nozzle advantages:

- Ultrasonic atomization produces a tight and controllable drop size distribution
- Non-clogging ultrasonic nozzle is easy to clean, with low maintenance
- Capable of micro-quantity dispensing
- Produces low-velocity, spherical drops
- Dual liquid feed avoids premature mixing of components

Frequencies available from 25 – 120 kHz, depending on your drop size requirements. To determine what nozzle system will best meet your needs, please feel free to speak with one of our sales engineers by filling out our information request form below.



Applications include but are not limited to:

- Targeted drug delivery
- Slow release pharmaceuticals
- Functional foods
- Spices and flavorings
- Aromas
- Nanoencapsulation
- Cosmetics
- Pesticides
- Pigments and dyes
- Lubricants
- Emulsions
- High solids dispersions
- Solgels
- Catalysts

*Process development not supported