



UNIVERSITAT DE
BARCELONA



INNOVATIVE CRYOSPRAYING TECHNOLOGIES FOR DRUG FORMULATION AND DELIVERY

18/04/2024

Seminari Tecnològic | Facultat de Farmàcia i Ciències de l'Alimentació

Jesús Caramés Bueno | SITEC pharmabio

Sobre nosotros

Soy Jesús Caramés Bueno, ingeniero de desarrollo de procesos en SITEC pharmabio.
En SITEC somos un equipo multidisciplinar dedicado a la innovación tecnológica y al desarrollo de productos novedosos en el sector biofarmacéutico.

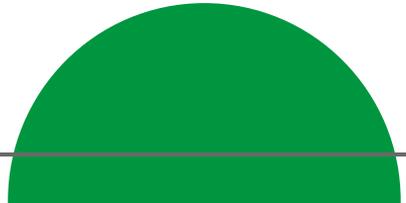


Tabla de contenido

01

Introducción

02

Tecologías de
micropartículas
y secado

03

CO₂ como gas
de utilidad

04

Tecnologías
basadas en
CO₂

05

Formulaciones
basadas en lípidos

06

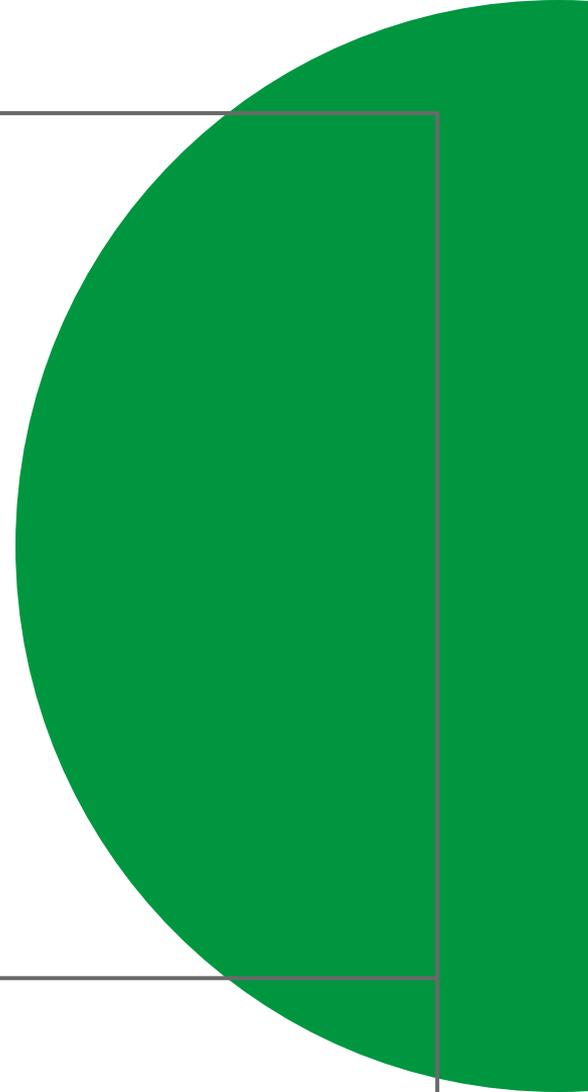
Aplicaciones

07

Conclusiones

01

Introducción

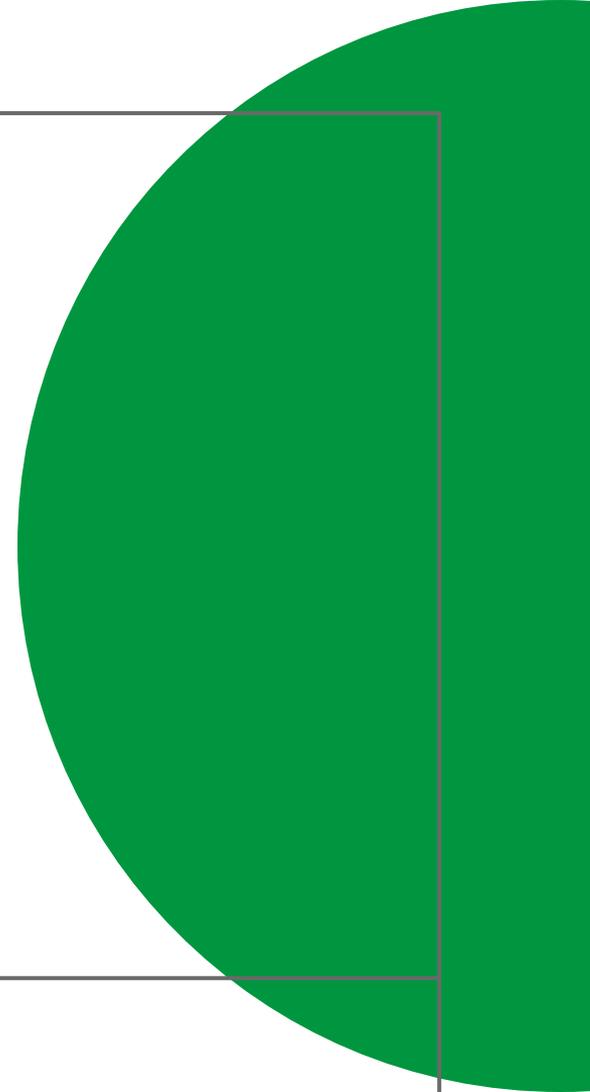


1. Introducción

- Análisis de las principales tecnologías para la obtención de micropartículas
- Tecnologías para la obtención de micropartículas basadas en CO₂
- Formulaciones basadas en lípidos
- Casos prácticos de aplicaciones de formulaciones lipídicas procesadas mediante tecnologías basadas en CO₂

02

Tecnologías de micropartículas y secado



2. Tecnologías de micropartículas y secado

Ventajas particulado y secado



Estabilidad química y biológica



Manejo y manipulación



Versatilidad de administración



Propiedades biofarmacéuticas

Características de las micropartículas



Distribución de tamaños



Fluidez como polvo



Carga en activo



Formulación

2. Tecnologías de micropartículas y secado

Spray drying

- Método más popular para la microencapsulación de compuestos bioactivos
- Usa N_2 o aire como vehículo de secado
- Su característica principal es la rápida evaporación del agua mediante la atomización de la mezcla presurizada
- Los excipientes se deben mezclar en solución o suspensión con técnicas de homogeneización
- Se obtienen polvos prácticamente secos a partir de soluciones acuosa
- Método simple, rápido y eficiente
- Altas temperaturas en los materiales y necesidad de secado secundario



Spray dryer © Esteve

2. Tecnologías de micropartículas y secado

Lecho fluido

- Sectores alimentario, farmacéutico y agrícola
- Mejor desempeño en secado de polvos frente a otros secadores tradicionales (rotativos, túnel, transportador, etc.)
- Alta transferencia de calor y masa entre partículas y gas
- También se usa como proceso de recubrimiento
- Control preciso de temperatura
- Limitación de materiales procesables
- Particulado relativamente grande (hasta 2000 μm)



Lecho fluido © Neocorp

2. Tecnologías de micropartículas y secado

Freeze drying

- Eliminación del solvente mediante el principio de la sublimación
- Equipo compuesto por cámara de secado con múltiples estantes, un condensador y una bomba de vacío
- Tres pasos principales: congelación, secado primario y secado secundario
- Durante el proceso, los viales que contienen el producto líquido se tapan parcialmente y se colocan en la cámara de secado
- Proceso a temperaturas muy bajas, generalmente entre -40 y -60 °C



Freeze dryer © GEA

2. Tecnologías de micropartículas y secado

Secado por microondas

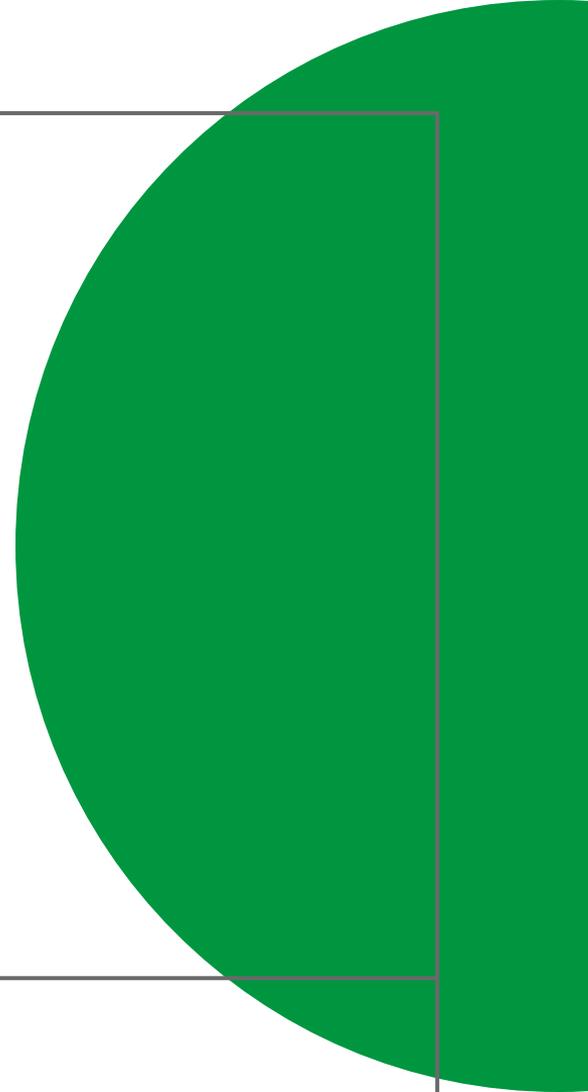
- Actúa de forma directa sobre el material de calentamiento de forma homogénea
- Partículas del interior se mueven y provocan energía térmica que evapora moléculas de agua
- Velocidad y eficiencia de calentamiento y secado alta
- Capacidad de esterilización del producto
- Recomendado para contenido de agua inferior al 30%



Secador de microondas © Arrow machinery

03

CO₂ como gas de utilidad



3. CO₂ como gas de utilidad

Descripción del CO₂

- Compuesto incoloro, inodoro y gas a RT (1.5x más pesado que el aire)
- Existe y se usa como sólido, líquido o gas
- Gas muy abundante en la naturaleza y fácil de procesar
- Presente en sectores alimentario y farmacéutico
- Asociado negativamente a problemas medioambientales
- Presenta innumerables ventajas y campos de aplicación
- Propiedades manipulables y versatilidad de uso



3. CO₂ como gas de utilidad

Usos del CO₂



Alimentación y bebidas

- Descafeinar café (SCFE)
- Carbonatación de bebidas
- Refrigerante para alimentos en transporte
- Agente de esterilización en frío
- Inertización de productos



Agricultura

- Control de plagas en productos
- Fabricación de fertilizantes
- Enriquecimiento de aire en invernaderos



Fabricación

- Gas de protección y mejora de soldaduras

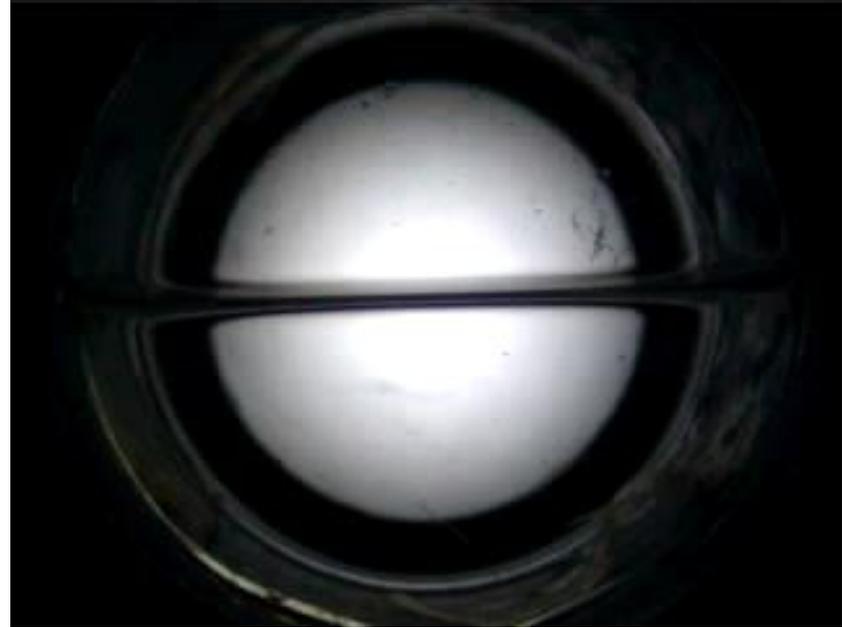
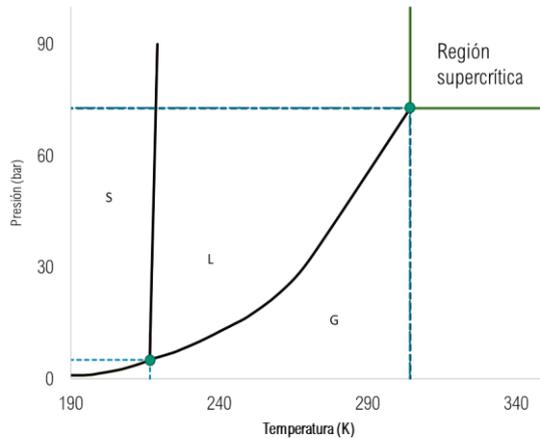


3. CO₂ como gas de utilidad

Características termodinámicas del CO₂

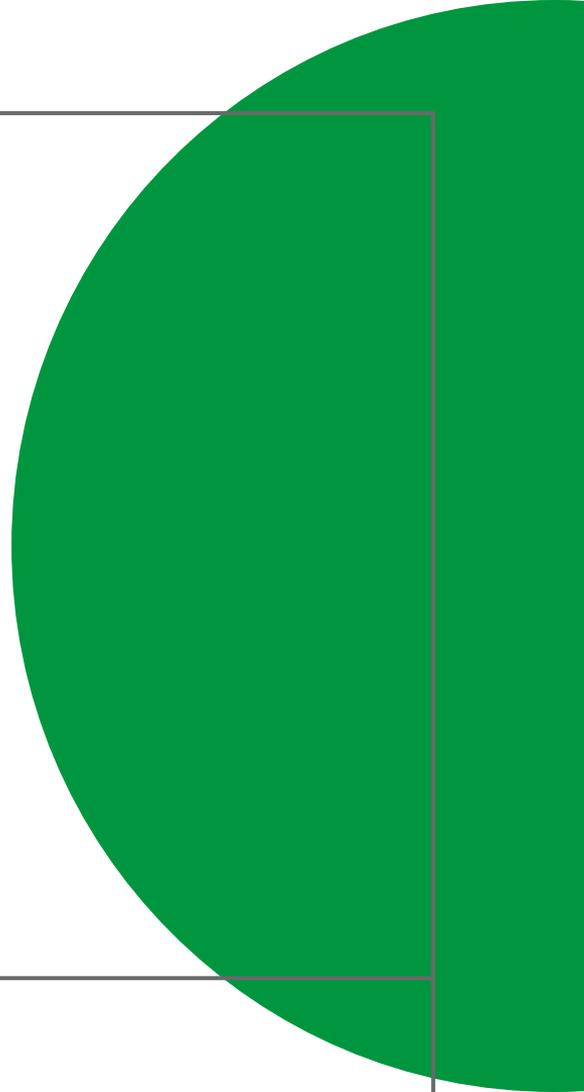
- Punto triple: -56,6 °C y 5,2 bar
- Punto crítico: 31,1 °C y 73,8 bar

Diagrama de fases del CO₂

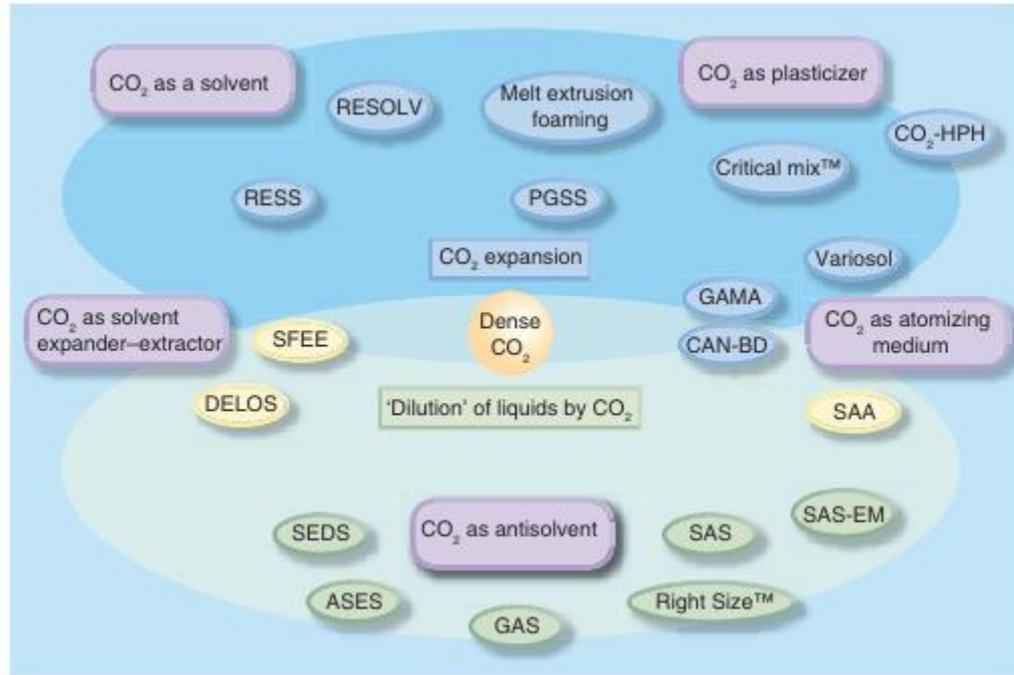


04

Tecnologías basadas en CO₂



4. Tecnologías basadas en CO₂

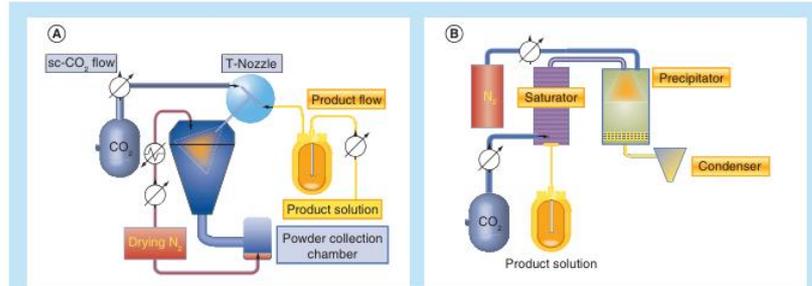


Familias de tecnologías basadas en CO₂ © Danan, Esposito

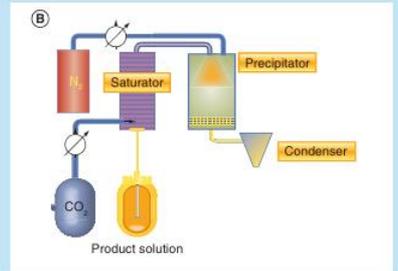
4. Tecnologías basadas en CO₂

CO₂ como agente de atomización

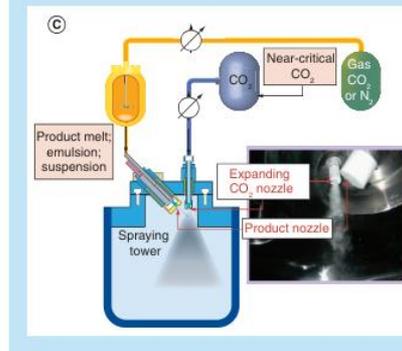
CAN-BD



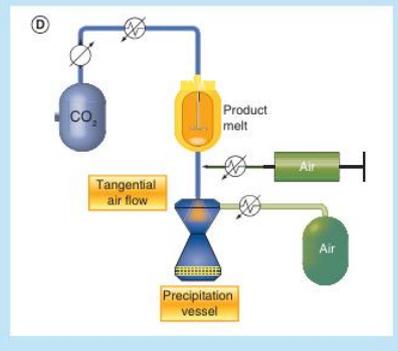
SAA



VARIOSOL



GAMA



Diferentes tecnologías de atomización basadas en CO₂ © Danan, Esposito

4. Tecnologías basadas en CO₂

PGSS-Drying

- Tecnología para la eliminación de agua mediante CO₂ supercrítico
- El CO₂ se mezcla y disuelve parcialmente con una solución que contiene agua a altas presiones
- La mezcla CO₂ y solución se expande a través de una boquilla en una columna de expansión
- Las gotas se enfrían rápidamente y se eliminan evitando su condensación



PGSS-Dryer © Separeco

4. Tecnologías basadas en CO₂

CryoXpand - Criopulverización mediante CO₂ en expansión

- Se basa en un principio de mezcla dinámica entre el CO₂ la matriz formulada
- Micronización rápida del producto fluido mediante el intercambio simultáneo de energías térmica y mecánica
- El CO₂ actúa como agente de expansión y también como agente de secado directo a bajas temperaturas (*dewatering*)
- A diferencia de otros procesos, el CO₂ no necesita estar en estado supercrítico

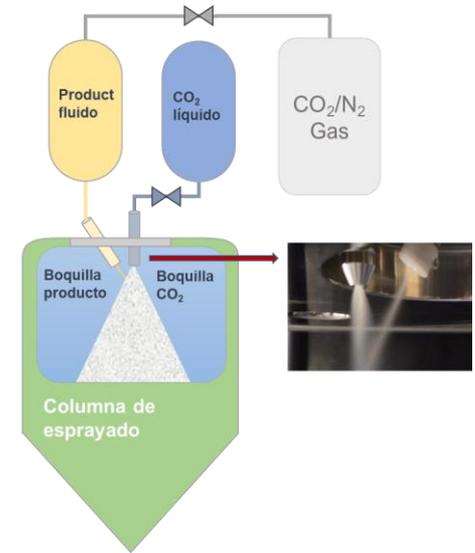


CryoXpand © SITEC pharmabio

4. Tecnologías basadas en CO₂

CryoXpand - Criopulverización mediante CO₂ en expansión

- Se basa en un principio de mezcla dinámica entre el CO₂ la matriz formulada
- Micronización rápida del producto fluido mediante el intercambio simultáneo de energías térmica y mecánica
- El CO₂ actúa como agente de expansión y también como agente de secado directo a bajas temperaturas (*dewatering*)
- A diferencia de otros procesos, el CO₂ no necesita estar en estado supercrítico



CryoXpand © SITEC pharmabio

4. Tecnologías basadas en CO₂



Cryospraying scaled © MESSER Group

CryoXpand - Criopulverización mediante CO₂ en expansion

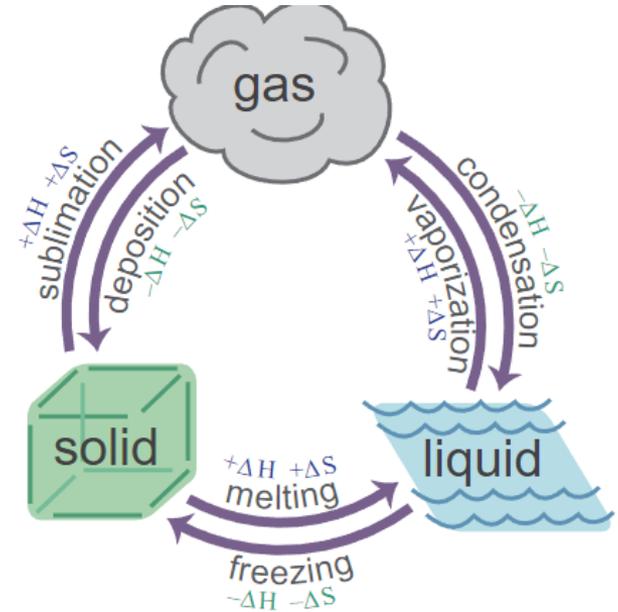
- Alta velocidad de proceso
- Bajo consumo de CO₂
- Cumple con cGMP
- Dimensiones compactas y tamaño reducido
- Tecnología escalable

4. Tecnologías basadas en CO₂

CryoXpand – Principios de funcionamiento

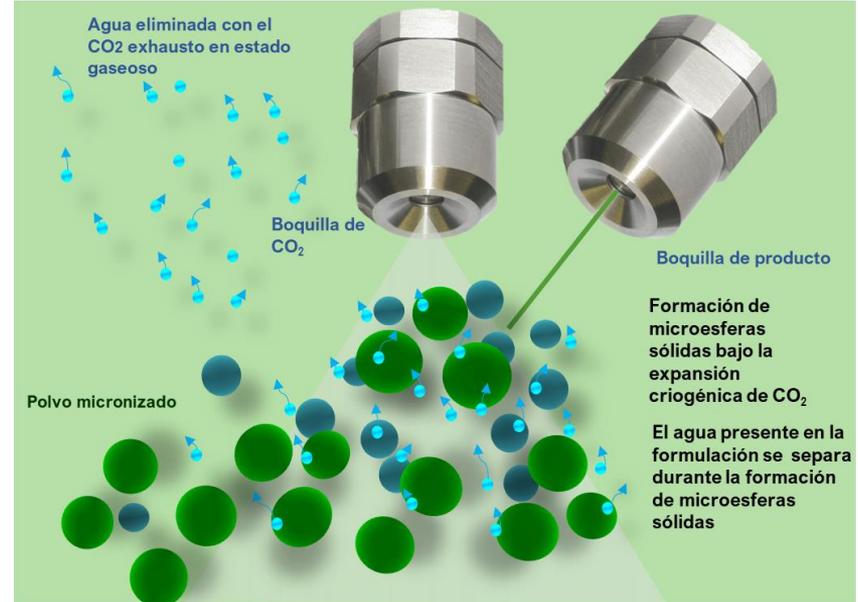
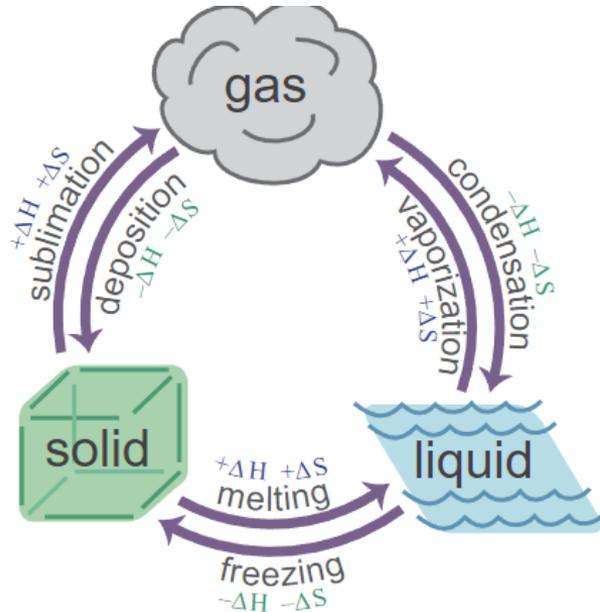
Expansión rápida del CO₂ en fase densa:

- Induce la transición de fase y el cambio de densidad del CO₂
- Genera un gradiente de entalpía
- Absorbe calor (efecto Joule-Thomson)
- Proporciona energía mecánica (ΔP)
- Enfría, solidifica y atomiza rápidamente el fluido para producir micropartículas sólidas y finas



4. Tecnologías basadas en CO₂

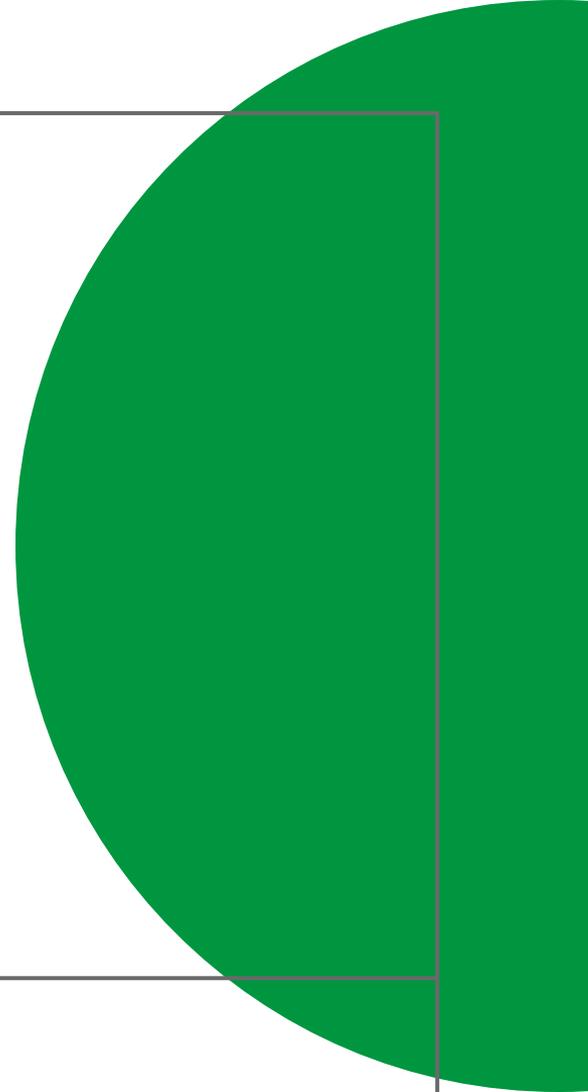
CryoXpand - Principios de funcionamiento



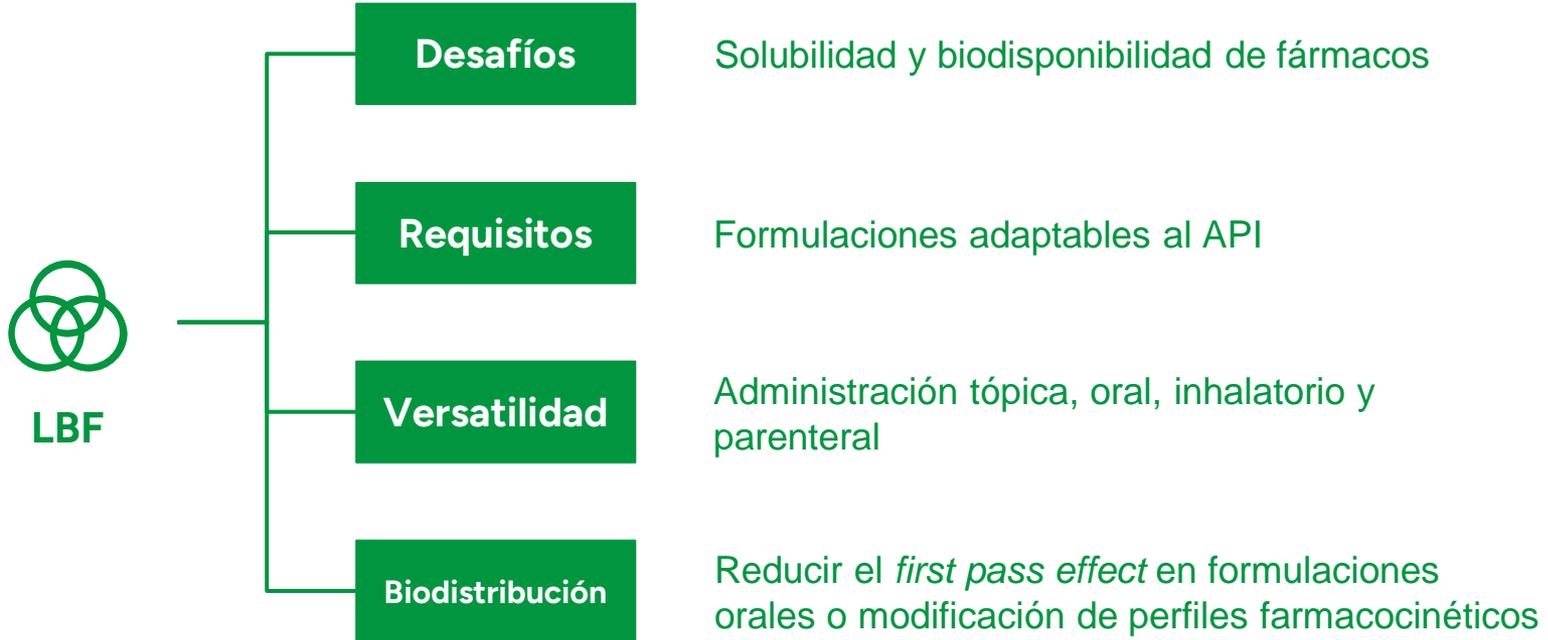
Representación esquemática de la formación y secado de micropartículas a baja temperatura cuando el fluido entra en contacto con el CO₂ denso en expansión.

05

Formulaciones basadas en lípidos



5. Formulaciones basadas en lípidos



5. Formulaciones basadas en lípidos

Diferentes tipos de formulación en función de los materiales © Shreshta

Formulación	Material	Características	Ventajas	Desventajas
Tipo I	Aceites sin surfactantes	No se dispersan Requieren digestión	GRAS, simples, buena compatibilidad con cápsulas	Formulación con propiedades solubilizantes pobres si el API es hidrofílico
Tipo II	Aceites y surfactantes insolubles en agua	SEDDS sin componentes solubles en agua	No pierden capacidad de solubilización en dispersión	Dispersión o/w turbia
Tipo III	Aceites, surfactantes y cosolventes	SEDDS/SMEDDS con componentes solubles en agua	Dispersiones claras. Absorción del API sin digestión	Pérdida de capacidad de solubilización en dispersión, más difíciles de digerir
Tipo IV	Surfactantes solubles en agua y cosolventes	La formulación se dispersa formando una solución micelar	Buena capacidad de solubilización para muchos API	Pérdida de capacidad de digestión. Pueden no ser digeribles

5. Formulaciones basadas en lípidos

BCS para administración oral



Clasificación BCS para administración oral © Shreshta

5. Formulaciones basadas en lípidos

¿Qué se puede procesar mediante criopulverización?

- Se pueden emplear diferentes tipos de formulaciones
- Se pueden seleccionar las condiciones de proceso en función de las propiedades del API y excipientes
- La temperatura de preparación puede variar entre 40 °C y 85 °C dependiendo de las características de los componentes y tipo de formulación



API disuelto en sistema monofásico



API disperso en compuestos lipídicos



API disuelto en microemulsión



API disuelto en emulsión

5. Formulaciones basadas en lípidos

Principales factores para elegir los excipientes en formulaciones LBF



Dispersabilidad



Solubilidad



Estabilidad GI



Absorción

5. Formulaciones basadas en lípidos

Tipos de lípidos en formulación

1. Lípidos estructurantes: forman particulado sólido a RT

2. Lípidos de funcionalización

- Pueden ser sólidos o líquidos a RT
- Facilita la formulación del activo y su carga
- Modula las propiedades de las microesferas
- Modifica las propiedades de liberación

T fusión	Calor específico	Viscosidad
Densidad	Entalpías solidificación	Función
Propiedades superficie	Solubilización API	Dispersabilidad
Capacidad emulsificante	Mojabilidad	HLB

5. Formulaciones basadas en lípidos

Tipos de lípidos en formulación

1. Lípidos estructurantes: forman particulado sólido a RT

2. Lípidos de funcionalización

- Pueden ser sólidos o líquidos a RT
- Facilita la formulación del activo y su carga
- Modula las propiedades de las microesferas
- Modifica las propiedades de liberación

Regulación

Compatibilidad

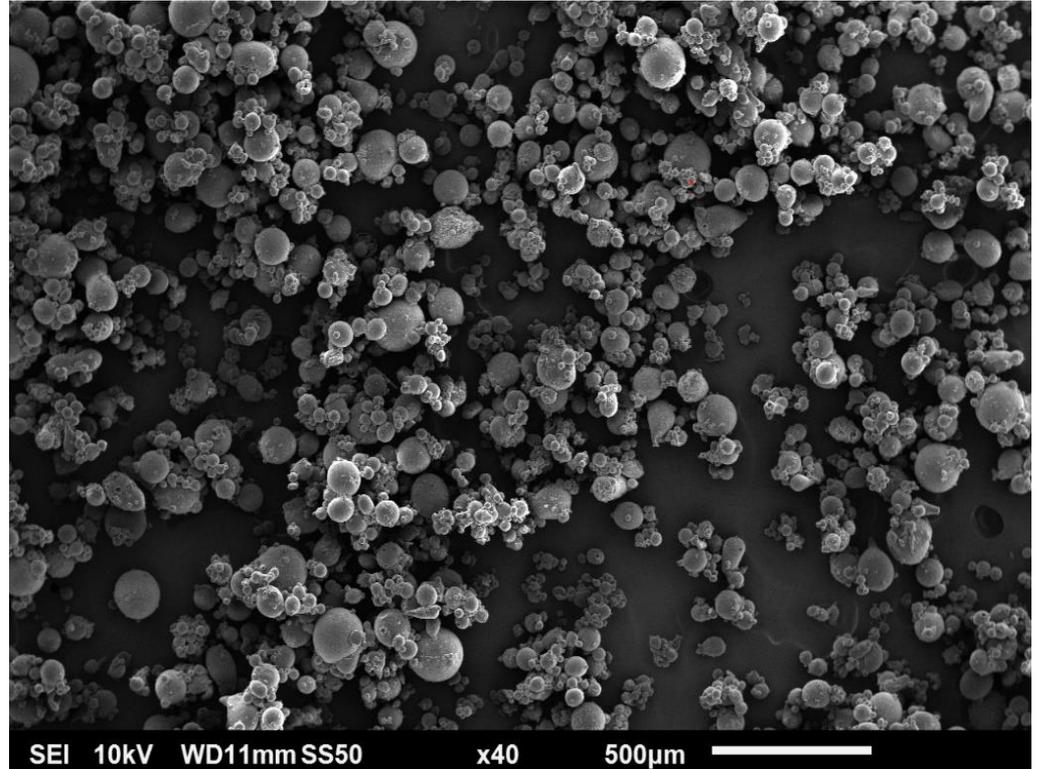
Estabilidad

Costes

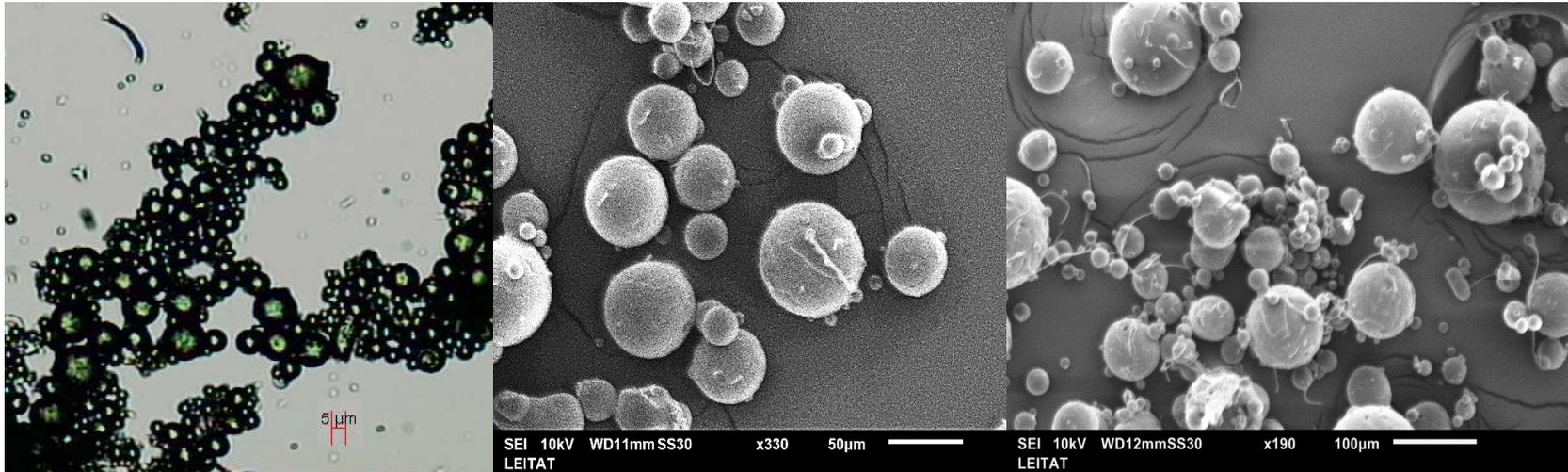
5. Formulaciones basadas en lípidos

Resultados

- Polvo fino
- Buena fluidez
- Morfología esférica
- Distribución homogénea
- Tamaño reducido



5. Formulaciones basadas en lípidos



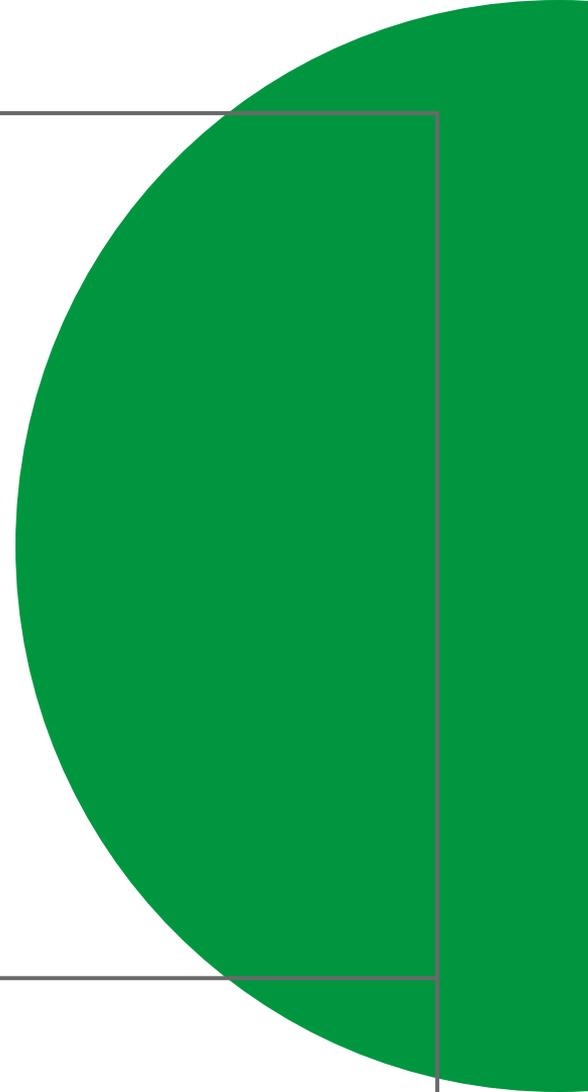
3-10 μm

50-100 μm

100-200 μm

06

Aplicaciones

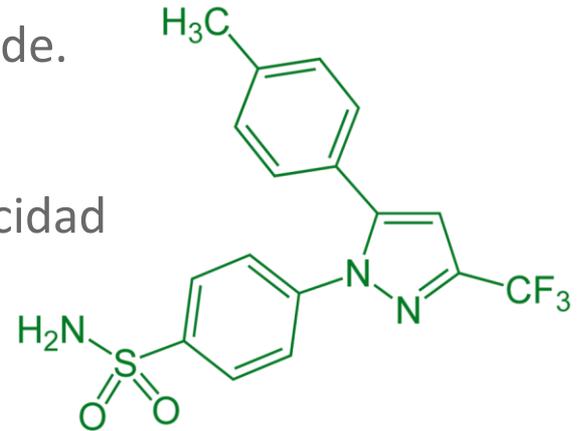


6. Aplicaciones

- I. Celecoxib: administración oral
- II. Fosfato de clindamicina: administración dermal
- III. Astaxantina: administración oral

6. Aplicaciones - Celecoxib

- Antiinflamatorio no esteroideo (AINEs).
- Inhibe la ciclooxigenasa-2 (COX-2), disminuyendo el dolor y la inflamación.
- Indicación terapéutica principal: artritis reumatoide.
- Clase II según BCS.
- Mayor limitante para aplicación terapéutica: toxicidad cardiovascular debido a altos picos plasmáticos.



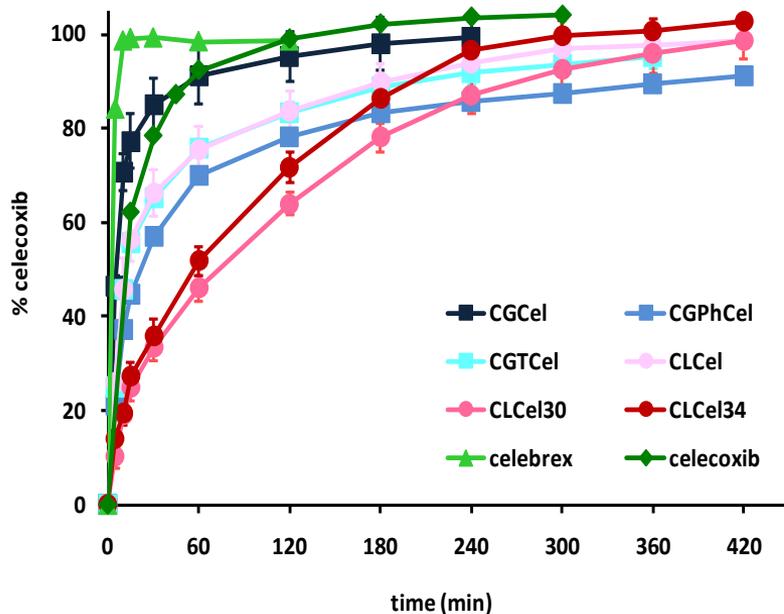
6. Aplicaciones - Celecoxib

- Mediante la criopulverización se pueden producir micropartículas anfifílicas
- Celecoxib forma una solución sólida amorfa
- La liberación se puede controlar mediante la variación de los excipientes en las microesferas
- Las partículas se disuelven en el tracto GI y crean un ambiente adecuado para la disolución y absorción de COX-2i



6. Aplicaciones - Celecoxib

Liberación del Celecoxib en micropartículas en comparación con Celebrex

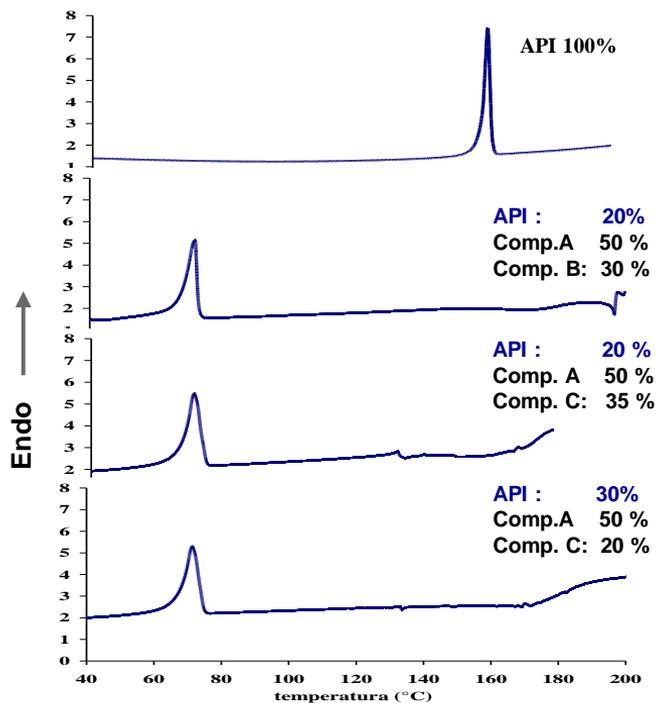


	d10 (µm)	d50 (µm)	d90 (µm)
CG Cel	3.6	27	54
CL Cel 30	3	35	90
CL Cel	6	40	92
CG Ph Cel	4	32	68
CL Cel 34	3	31	69
CGT Cel	1	23	55

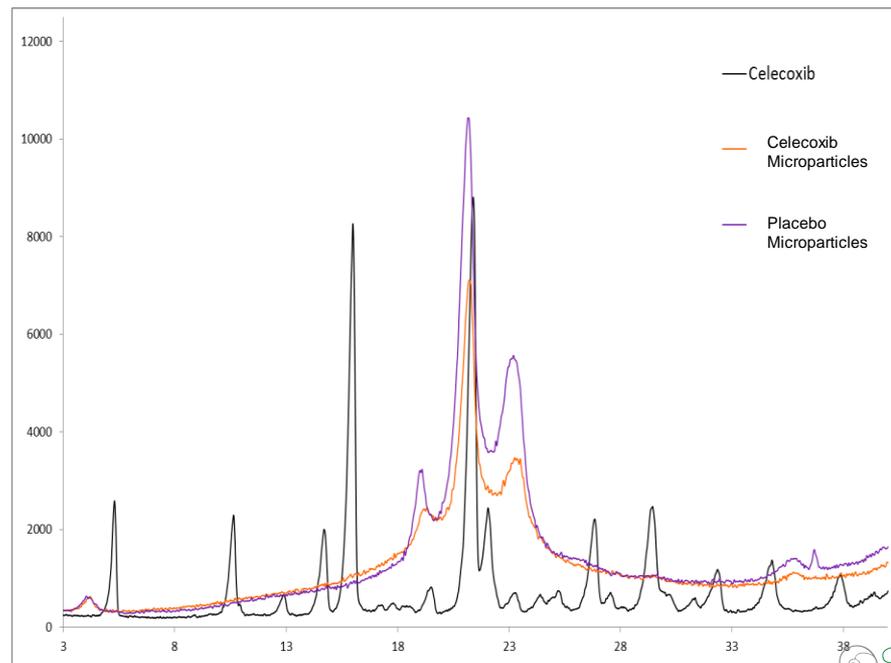
USP II Paddle; Sink Conditions, buffer pH 6.8, 0.75% SLS

6. Aplicaciones - Celecoxib

DSC

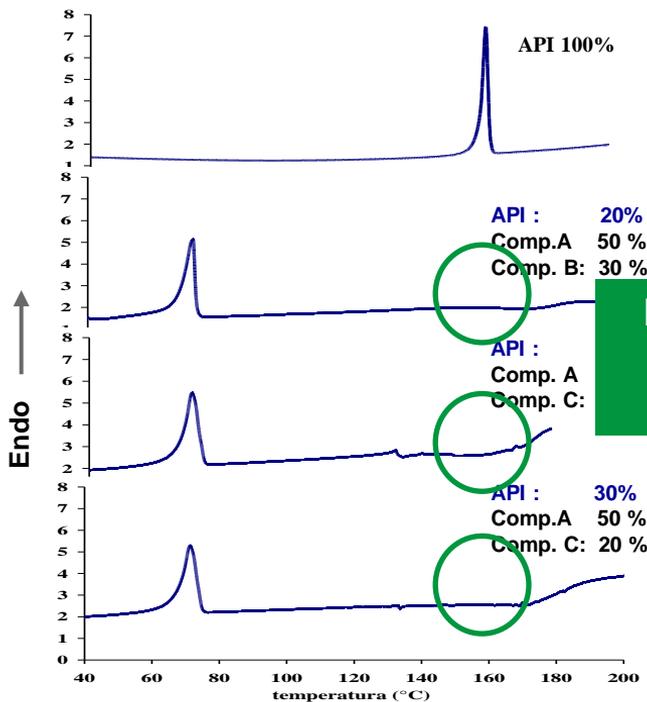


XRD Dispersión sólida en matrices micronizadas anfífilas



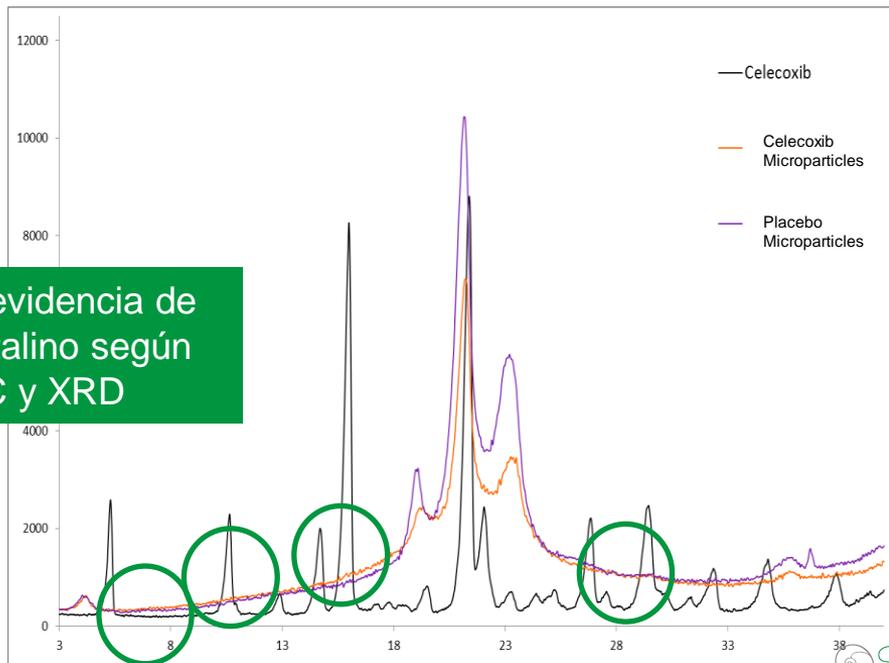
6. Aplicaciones - Celecoxib

DSC



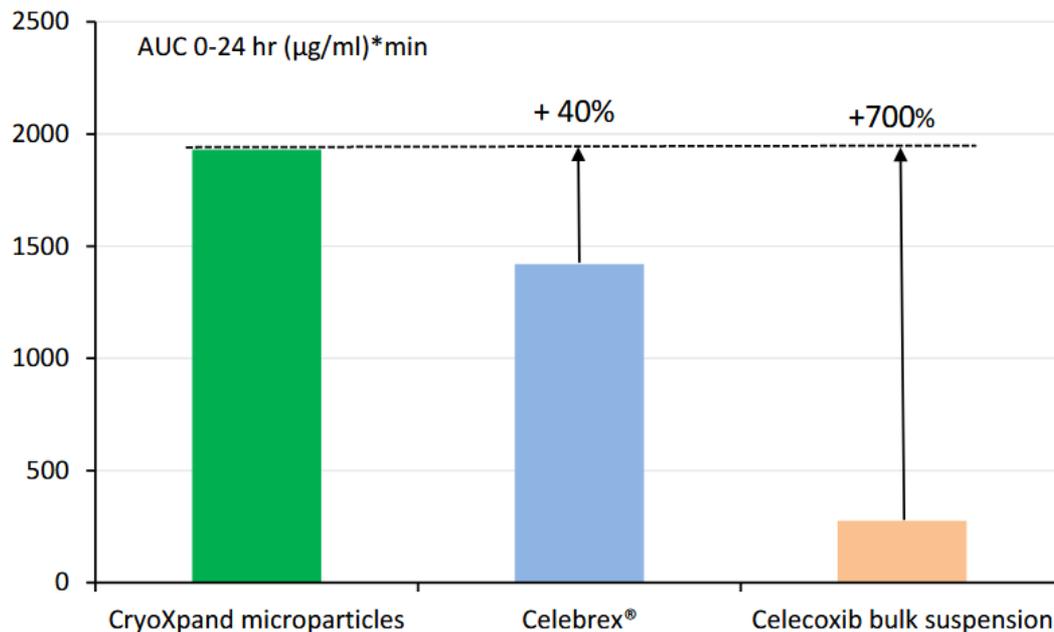
No hay evidencia de API cristalino según DSC y XRD

XRD Dispersión sólida en matrices micronizadas anfífilas



6. Aplicaciones - Celecoxib

Biodisponibilidad del Celecoxib en micropartículas en comparación con Celebrex



In vivo study, rat model. Dosage: 5 mg/kg.

6. Aplicaciones - Celecoxib

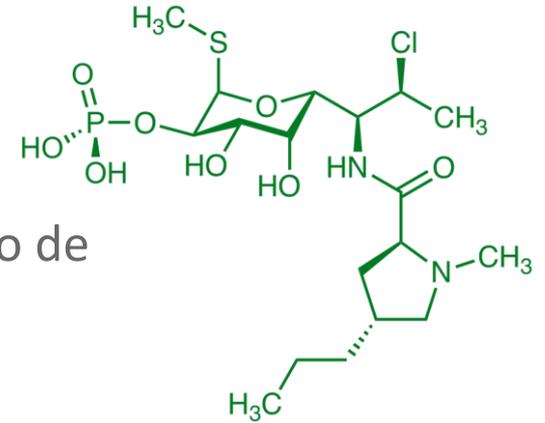
Incremento de la biodisponibilidad con un C_{max} inferior en comparación con el producto de mercado

Group	C_{max} ng/mL	t_{max} min	$t_{1/2}$ min	C_{4h} ng/mL	C_{8h} ng/mL	C_{24h} ng/mL
Microspheres (SITEC)	2861±957	60	231	2536±786	1710±263	82±13
Celebrex®	3392±256	120	223	1727±45	1097±225	50±10

In vivo study, rat model. Dosage: 5 mg/kg.

6. Aplicaciones – Fosfato de clindamicina

- La clindamicina pertenece a los antibióticos tipo lincomicina
- API hidrosoluble
- API específico para el tratamiento tópico del acné
- Presenta inestabilidad en medios oxidantes
- Estabilidad limitada en combinación con el peróxido de benzoilo en productos de mercado (geles acuosos)



6. Aplicaciones – Fosfato de clindamicina

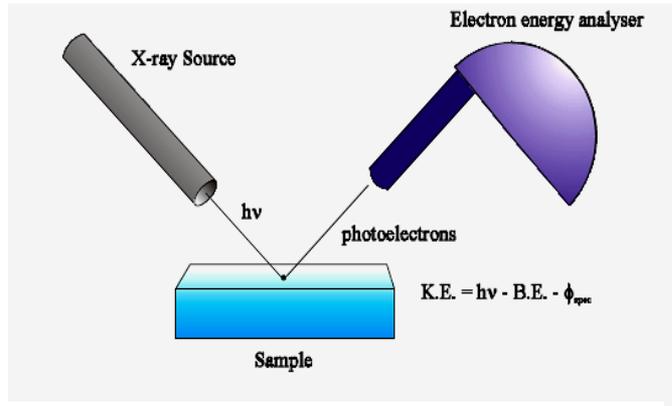
Objetivos:

Evitar el contacto directo del fármaco con las moléculas oxidantes del gel para aumentar la estabilidad del producto

- I. Encapsular el fosfato de clindamicina dentro de las micropartículas
- II. Minimizar la presencia de este activo en la superficie
- III. Las microesferas se deben dispersar fácilmente dentro del gel acuoso
- IV. Minimizar la liberación del API durante el almacenaje
- V. Liberar el activo cuando las microesferas se aplican en la piel

6. Aplicaciones – Fosfato de clindamicina

Análisis de superficie de las micropartículas para determinar la presencia del API



XPS X-ray Photoelectron Spectroscopy
ESCA Electron Spectroscopy for Chemical Analysis

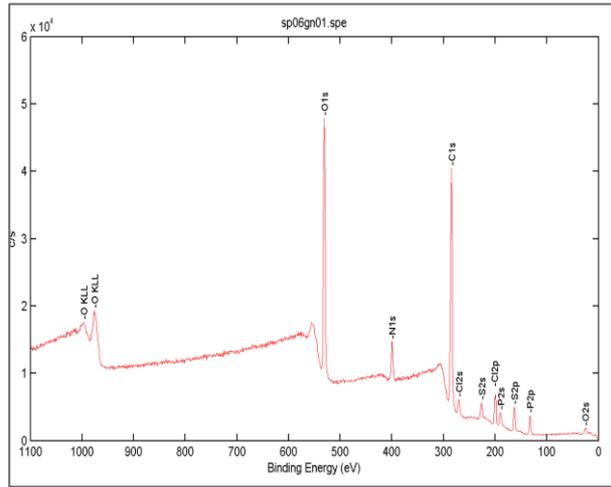
- Se irradia la superficie de las micropartículas con Rayos X y se emiten fotones por los elementos irradiados
- Con XPS-ESCA se pueden identificar y cuantificar elementos específicos mediante:
 - Ventana energética específica
 - Intensidad de los fotones emitidos

Análisis selectivo de la capa más superficial (5 -10 nm), LOD <1%

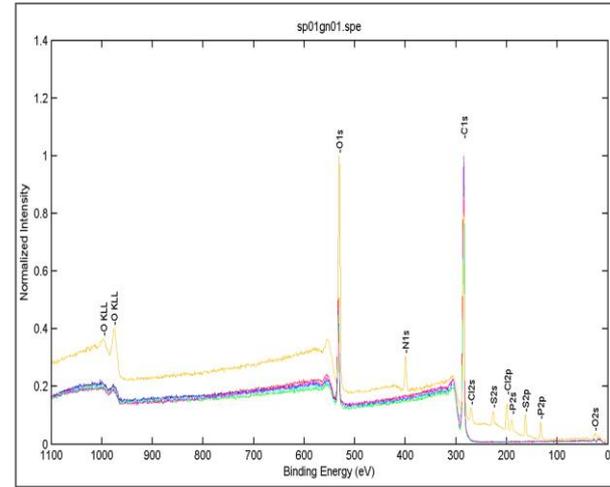
En colaboración con Marta López Balastegui
Unitat d'Anàlisi de Superfícies CCiT – UB

6. Aplicaciones – Fosfato de clindamicina

Comparación microesferas que contienen API vs API



P y S solo están presentes en el API y no en los excipientes (C, H, O).
Con esto se puede detectar la cantidad de API en la superficie de las microesferas.



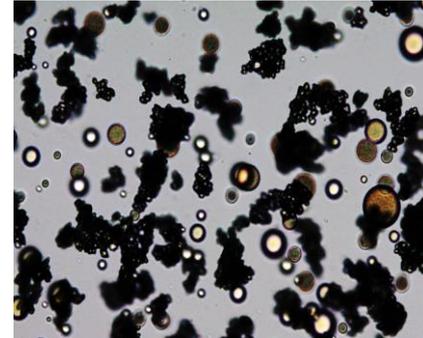
Señal de P y S no se detectan en superficie.

6. Aplicaciones – Fosfato de clindamicina

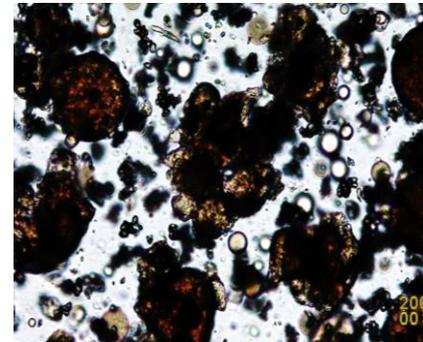
Dispersión de micropartículas en gel



Gel comercial

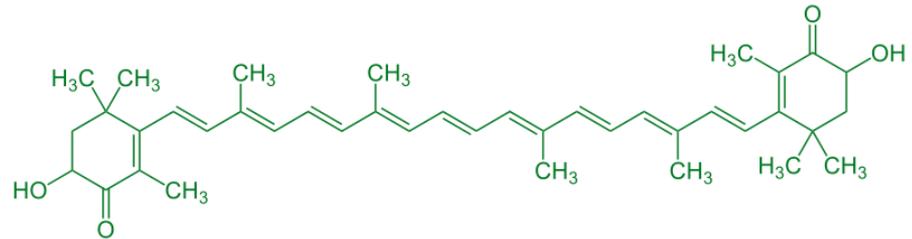


Microesferas con API
dispersas en gel comercial



6. Aplicaciones – Astaxantina

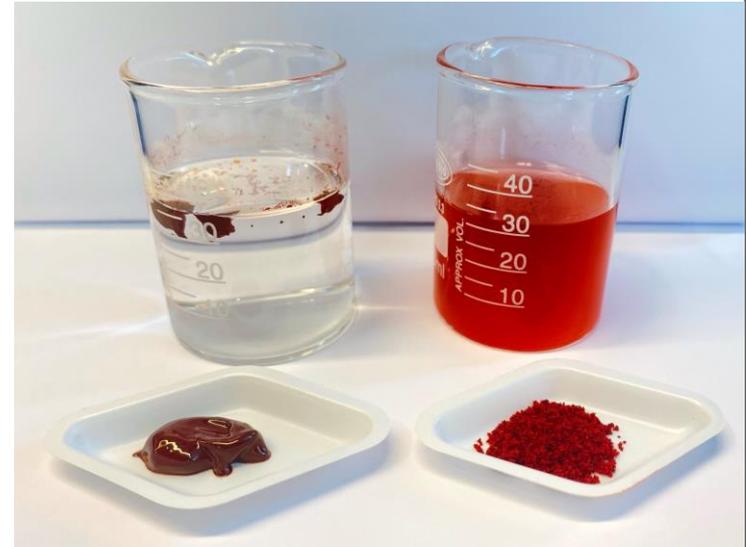
- Carotenoide perteneciente a los terpenos.
- Se encuentra de forma natural en muchos organismos, especialmente acuáticos.
- Pigmento liposoluble de color rojo intenso
- Antioxidante, antiinflamatoria, disminución de especies reactivas de oxígeno y mejora de la proporción de lípidos en sangre, mejoría en parámetros oculares
- Pertenece a la clase II según BCS



6. Aplicaciones – Astaxantina

Objetivos:

- Convertir material muy viscoso en formato de polvo
- Polvo con características mejoradas:
 - Capacidad de autoemulsificación
 - Control de liberación
 - Mejora de biodisponibilidad
 - Mejora de estabilidad



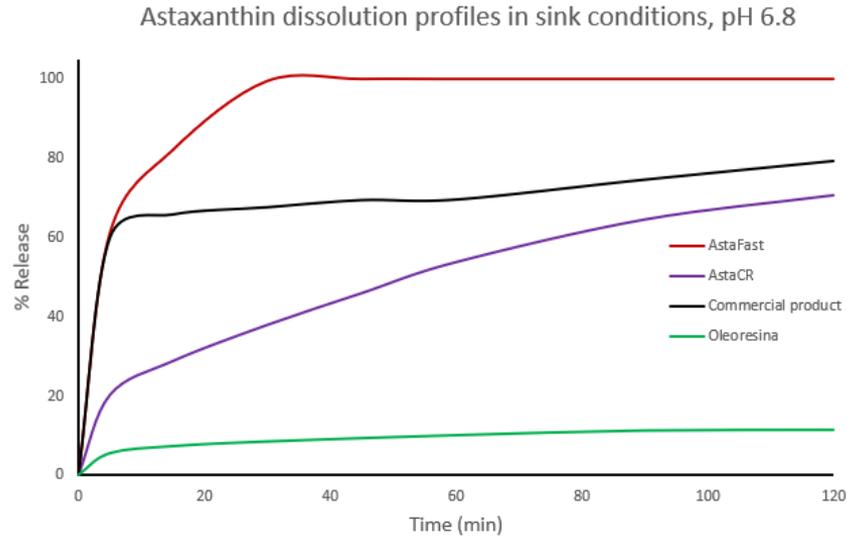
6. Aplicaciones – Astaxantina

Microesferas producidas con una combinación específica de excipientes con propiedades autoemulsificantes para facilitar la liberación de astaxantina en una forma soluble.



Optical microscopy of astaxanthin microspheres: dry powder (A, 100X), 2 min after addition of 1 drop of water on the glass slide (B, 100X) , an enlarged detail showing the emulsion droplets release from particles (C) (400x)

6. Aplicaciones – Astaxantina

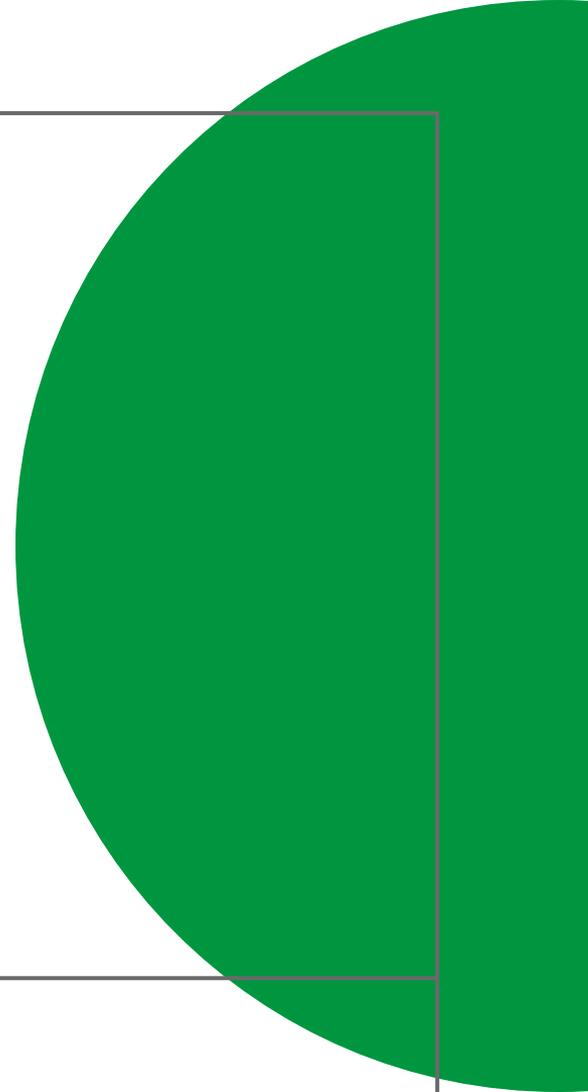


2 estrategias de liberación:

- Liberación rápida
- Liberación controlada

07

Conclusiones



7. Conclusiones

- ✓ CO₂ tiene propiedades termodinámicas ventajosas
- ✓ Posibilidad de aplicación en procesos industriales viables para la producción de sistemas micronizados en forma sólida
- ✓ Aplicación el desarrollo de formulaciones basados en LBF
- ✓ Procesabilidad de moléculas sensibles a condiciones de temperatura y oxidación
- ✓ Potencial capacidad de secado para procesar materiales hidrosolubles

**Muchas gracias por
vuestra atención**

www.sitec-pharmabio.com



UNIVERSITAT DE
BARCELONA



INNOVATIVE CRYOSPRAYING TECHNOLOGIES FOR DRUG FORMULATION AND DELIVERY

18/04/2024

Seminari Tecnològic | Facultat de Farmàcia i Ciències de l'Alimentació

Jesús Caramés Bueno | SITEC pharmabio