

## Microencapsulação: uma Alternativa Promissora para Preservação de Produtos Naturais

### Microencapsulation: a Promising Alternative for Preserving Natural Products

<sup>1,2</sup>Servat, L.; <sup>1,2</sup>Spindola, H. M.; <sup>1</sup>Rodrigues, R. A. F.; <sup>\*1,2</sup>Foglio, M. A.

<sup>1</sup>Centro Pluridisciplinar de Pesquisas Químicas, Biológicas e Agrícolas, Universidade Estadual de Campinas, CPQBA-UNICAMP, Rua Alexandre Cazellato 999, Vila Betel, CP 6171, 13081-970, Paulínia, SP

<sup>2</sup> Faculdade de Odontologia de Piracicaba, Universidade Estadual de Campinas. Av. Limeira 901, CP 52, 13414-903, Piracicaba, SP.

#### Resumo

Os estudos e a crescente utilização dos fitoterápicos fizeram despertar em todo o mundo uma preocupação com a sua eficácia, pois o processamento inadequado das plantas pode ocasionar degradação das moléculas e conseqüente perda da atividade farmacológica. Entre as alternativas que podem ser utilizadas para preservar as características de extratos vegetais, destaca-se a encapsulação em micropartículas. No presente levantamento, demonstraram-se brevemente os principais métodos de microencapsulação, materiais encapsulantes, além de aplicações e benefícios desse processo. As vantagens apresentadas motivam a continuidade dos estudos da microencapsulação, visando a preservação das características originais de produtos naturais, além de estratégias em busca da padronização desses produtos.

#### Abstract

The increasing utilization of phytotherapics as well as the studies on them has generally triggered also a crescent worry on their efficacy, given that some non-adequate plants processing could chemically degrade their molecular content and lead to the loss of the pharmacological activities. Among the alternative techniques available to preserve the original characteristic properties of medicinal vegetal extracts it may be cited the microencapsulation. In the present survey, the most used methods for obtaining microcapsules are presented, as well as the overall applications and benefits of such. The advantages so far observed may support further studies in the field, aiming the preservation of the natural products original characteristics and, moreover, afford strategies that contribute to the standardization of those extracts and products.

#### Introdução

A natureza, em especial as plantas, tem sido fonte de agentes medicinais para o tratamento de um amplo espectro de doenças há milhares de anos (CRAGG et al., 2009). O interesse na pesquisa de novas substâncias ativas de origem vegetal tem aumentado significativamente. Várias

Correspondência:

E-mail: foglioma@cpqba.unicamp.br

**Unitermos:** Microencapsulação; Micropartículas; Produtos Naturais.

**Key Words:** Microencapsulation; Microparticles; Natural Products.



empresas privadas e organizações governamentais têm instituído projetos de pesquisa nesta área. Na década de 70, nenhuma das 250 maiores companhias do ramo farmacêutico do mundo mantinha qualquer programa de pesquisa na área de produtos naturais e, atualmente, pelo menos a metade delas introduziu este tipo de pesquisa como uma de suas prioridades. Na última década, este aumento expressivo no interesse em drogas derivadas de vegetais foi evidenciado pelo crescimento de publicações dessa linha de pesquisa, nas principais revistas científicas das áreas relacionadas (NEWMAN; CRAGG, 2007; NEWMAN, 2008). As informações da natureza e de compostos que, embora formalmente sintéticos, são derivados de produtos naturais, ou imitam estruturas de produtos naturais, podem ser usadas em uma variedade de maneiras para levar a novos compostos com possível potencial terapêutico (NEWMAN, 2008).

Os estudos e a crescente utilização dos fitoterápicos fizeram despertar em todo o mundo uma preocupação especial com a sua eficácia, pois além da influência do cultivo, o processamento inadequado das plantas pode ocasionar degradação dos seus constituintes, implicando na perda da atividade farmacológica. Como exemplo, pode-se citar o uso do aquecimento excessivo na secagem da planta ou na evaporação do solvente empregado na extração dos princípios ativos. A vida útil do extrato também é limitada pela exposição ao oxigênio, umidade e luminosidade (HEINRICH et al., 2007). A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) preconiza que, para a transformação de uma planta em medicamento deve-se visar à preservação da integridade química e farmacológica do vegetal, garantindo a constância de sua ação biológica e a segurança de utilização, além de valorizar o seu potencial terapêutico. Portanto, a produção de medicamentos fitoterápicos requer, necessariamente, estudos prévios envolvendo aspectos botânicos, agrônômicos, químicos, estudos farmacológicos e toxicológicos, além do desenvolvimento de metodologias analíticas e tecnológicas, para garantia da padronização do medicamento fitoterápico.

Entre as alternativas que podem ser utilizadas para preservar as características do material vegetal, destacam-se a encapsulação em lipossomas, microemulsões, uso

de micro e nano partículas poliméricas, as quais, além de prolongar o tempo de estocagem de produtos alimentícios e farmacêuticos, são capazes de restringir o fármaco em ambientes e 'compartimentos' restritos, de forma a direcioná-lo para regiões específicas, favorecendo sua interação com diferentes sistemas biológicos (HEINRICH et al., 2007). A microencapsulação é um processo onde um material, chamado de 'formador de parede' é utilizado para recobrir um recheio (pequenas partículas de sólidos, gotículas de líquido ou materiais gasosos), com o objetivo de isolar a substância de interesse, protegendo-a das condições adversas do meio como oxigênio, luz e umidade, aumentando assim, a vida útil do produto (SPARKS, 1981; SHAHIDI e HAN 1993). O conceito de microcápsula surgiu da idealização do modelo de uma célula, onde a membrana controla as trocas com o meio externo (RÉ, 2000). Nas microcápsulas, o material de parede atua como um filme protetor, podendo formar membranas contínuas ou porosas de diferentes tamanhos e formatos, dependendo do processo e do agente encapsulante utilizado (SALIB, 1997; RÉ, 2000).

## Métodos de Microencapsulação

Inúmeras técnicas podem ser empregadas para a microencapsulação. A diferença entre elas está no tipo de envolvimento ou aprisionamento do material a ser encapsulado pelo agente encapsulante. A combinação entre esses agentes pode ser de natureza física, química ou físico-química, sendo divididos principalmente em:

- Métodos físicos: *spray drying*, *spray cooling*, pulverização em banho térmico, leite fluidizado, extrusão centrífuga com múltiplos orifícios, co-cristalização e liofilização;
- Métodos químicos: inclusão molecular e polimerização interfacial;
- Métodos físico-químicos: coacervação ou separação de fases, emulsificação seguida de evaporação do solvente, pulverização em agente formador de reticulação e envolvimento lipossômico (SANTOS et al., 2000; SUAVE et al., 2006).

A escolha do método de microencapsulação depende das propriedades do material a ser encapsulado (espe-





cialmente a solubilidade) e do tipo de partícula desejada (proteção e liberação), além da finalidade (modificações na liberação) do produto (GONSALVES et al., 2009). Entre os processos mais utilizados estão a coacervação e atomização. O processo de microencapsulação por coacervação está relacionado com o fenômeno de separação espontânea de fases. Esse método consiste na deposição do polímero ao redor do agente a ser recoberto, através de alterações das características físico-químicas do meio, tais como temperatura, força iônica, pH ou polaridade (SUAVE et al., 2006). Foi desenvolvida no início do século passado e, devido à formação de partículas bem pequenas com recheio uninuclear, é considerada por muitos como a técnica original e verdadeira de microencapsulação (GONSALVES et al., 2009; ROCHA, 2009).

A atomização ou *spray drying* pode ser definida como a transformação de um material fluido (solução, dispersão ou pasta) em partículas secas (RÉ, 1998). A primeira aplicação industrial deste método foi na produção de leite em pó (CALL; SOLLOHUB, 2010). No setor farmacêutico, o primeiro emprego foi para obtenção de extratos secos de plantas. Atualmente, os extratos de plantas são secos industrialmente quase que exclusivamente desta forma (SOLLOHUB; CALL, 2010). Além dos benefícios para secagem, na última década observou-se um aumento de esforços para uma melhor compreensão da formação de partículas por esse processo (VEHRING, 2008). A atomização de substâncias ativas juntamente com excipientes com propriedades formadoras de parede, promove a formação de micropartículas. Esse método tem sido objeto de vários estudos nos últimos anos (SOLLOHUB; CALL, 2010), podendo ser empregado para microencapsulação tanto de substâncias hidrofílicas como lipofílicas (RAFFIN et al., 2006).

No passado, as micropartículas eram muitas vezes vistas apenas como carreadoras, sem atributos sofisticados. Essa perspectiva mudou e novas estratégias de *drug delivery* foram desenvolvidas. Em paralelo aos avanços terapêuticos, também aumentaram as exigências de formas farmacêuticas mais satisfatórias, que contemplassem uma vasta gama de funções, tais como a estabilização do ativo, a segmentação da dose ou a modulação da liberação. A partícula não é mais vista como um portador passivo, mas sim como uma parte essencial

do sistema de transporte e apresentação da substância ativa ao organismo (VEHRING, 2008). Embora o *spray drying* seja uma tecnologia inicialmente cara, devido ao alto custo do equipamento, muitas são as razões pelas quais ela é bastante utilizada. As vantagens desse processo incluem:

- a obtenção de partículas de alta qualidade (uniformes e esféricas);
- a facilidade em relação à produção de grandes volumes em operação contínua, utilizando-se equipamentos de fácil operação e com boa eficiência;
- a ampla aplicabilidade;
- a flexibilidade da técnica, por permitir o processamento de várias matérias primas;
- a produção de um pó homogêneo;
- a possibilidade de utilização para extratos termolábeis sem provocar a decomposição de seus componentes (FILKOVÁ; MUJUMDAR, 1995; WENDEL; ÇELIK, 1998; SOLLOHUB; CALL, 2010).

## Material Encapsulante

A escolha do material encapsulante é uma etapa importante e depende de uma série de fatores, entre eles a não reatividade com o material a ser encapsulado, as propriedades físico-químicas do material (como massa molar, solubilidade e difusibilidade), o processo utilizado para fabricação das micropartículas, e a aplicação final desejada para elas (JACKSON; LEE, 1991). Muitos materiais podem ser utilizados como encapsulantes, como: carboidratos (amidos, dextrinas e sacarose); celuloses (carboximetilcelulose, acetilcelulose, metilcelulose, etilcelulose e nitrocelulose); lipídios (parafina, cera, ácido esteárico, triesterina, monoglicerídeo, óleos, gordura hydrogenada e diglicerídeos); proteínas (glúten, caseína, isolado protéico de soro de leite, gelatina e albumina); gomas (alginato de sódio, carragena e goma arábica), além da quitosana, extraída da casca de crustáceos (SHAHIDI; HAN, 1993; SUAVE, 2006; VEHRING, 2008).

Para aumentar a efetividade da microencapsulação, foram sugeridas misturas entre diferentes agentes encapsulantes (RÉ 1998; FERNANDES et al., 2008; BAE; LEE,





2008), como por exemplo a mistura de goma arábica (exsudato extraído do tronco e ramos de espécies de *Acacia*) e maltodextrina (um amido modificado, obtido a partir da conversão do amido). As características de excelente emulsificação e retenção de voláteis inerentes à goma arábica, somadas à baixa viscosidade, baixo custo e alto poder de proteção contra oxidação da maltodextrina, tornam essa mistura uma ótima escolha para material de parede na produção de micropartículas (BUFFO *et al.*, 2001; FERNANDES *et al.*, 2008). Segundo AZEREDO (2005), FERNANDES *et al.* (2008) e SERVAT (2010), uma mistura em igual proporção de goma arábica e maltodextrina, usada como materiais encapsulante, foi bastante eficiente para microencapsulação de ativos naturais.

## Aplicações e Benefícios

As fortes restrições impostas pelo mercado ao uso de corantes sintéticos têm motivado sua crescente substituição por pigmentos naturais. No entanto, além de mais caros que os sintéticos, os pigmentos naturais são muito instáveis quimicamente. Os carotenóides, por exemplo, que constituem uma das principais classes de corantes naturais, são muito suscetíveis à oxidação e isomerização, que resultam em perda de cor. A encapsulação, além de evitar essa degradação, possibilita ainda a dispersão dos carotenóides em água, facilitando sua aplicação em alimentos (AZEREDO, 2005).

Um estudo realizado com *Momordica cochinchinensis*, uma fruta de cor avermelhada com alto teor de carotenóides (de nome vulgar Gak), demonstrou que a atomização utilizando maltodextrina permitiu a preservação da cor e das propriedades antioxidantes do fruto. Diferentes concentrações de maltodextrina foram avaliadas, quando a adição de 10% deste encapsulante demonstrou-se a concentração ideal (KHA *et al.*, 2010). Muitas vitaminas são altamente oxidáveis, podendo se beneficiar da encapsulação, que, além de aumentar a estabilidade desses compostos, pode ainda mascarar possíveis sabores ou odores estranhos (AZEREDO, 2005). Microcápsulas produzidas por *spray drying* com extrato de café apresentaram boa aceitação na análise sensorial, não demonstrando diferença estatística em comparação ao material livre. A obtenção das microcápsulas por essa

técnica demonstrou-se rápida e de simples execução, inclusive em escala piloto (RODRIGUES, 2004).

O processo de obtenção de microcápsulas de quitosana pelo método de coacervação simples em meio aquoso, contendo o óleo essencial de laranja, mostrou-se eficaz, reprodutível, simples e possível de se realizar em maior escala (GONSALVES *et al.*, 2009). Num estudo de estabilidade, realizado com micropartículas obtidas pelo processo de coacervação complexa e *spray drying*, foi possível verificar que os dois métodos ofereceram maior proteção ao licopeno em relação a sua forma livre (ROCHA, 2009). Su e colaboradores (2008) demonstraram que microcápsulas produzidas com *Radix salvia miltiorrhiza* por *spray drying*, utilizando gelatina e carboximetilcelulose sódica (CMC-Na) como materiais formadores de parede, foram capazes de promover a liberação controlada do ativo, em um estudo de liberação *in vitro*.

Servat (2010) empregou o processo de atomização para a microencapsulação do extrato bruto das sementes de *Pterodon pubescens* Benth. visando o estudo de sua estabilidade. Neste estudo, as amostras livres e microencapsuladas foram armazenadas em câmara climática, com umidade e temperatura controladas, conforme condições estabelecidas pela ANVISA, para um estudo de estabilidade acelerada. Observaram-se alterações macroscópicas dos extratos na forma livre durante o armazenamento. O enrijecimento foi notado a partir do 30º dia, progredindo para um aspecto visual típico de estado vítreo no tempo 180 dias, tornando o manuseio da amostra inviável. As microcápsulas, no entanto, mantiveram suas características iniciais de fácil manipulação. Nos ensaios de atividade anticâncer *in vitro*, utilizando células tumorais humanas, e atividade antinociceptiva em modelos com camundongos, observou-se que a técnica de atomização preservou a ação dos extratos, demonstrando ser uma alternativa útil para prolongar seu tempo de estocagem (SERVAT, 2010). O processo de microencapsulação, além de não degradar as amostras, garantiu a resolução do inconveniente farmacotécnico de insolubilidade em solução aquosa (SERVAT, 2010). Grande parte das substâncias ativas isoladas tem baixa solubilidade em água. O au-



mento dessa solubilidade, proporcionado pelos excipientes das microcápsulas, constitui um importante benefício da técnica de microencapsulação (SOLLOHUB e CALL, 2010).

## Conclusões

A potencialidade da técnica de microencapsulação e, por conseguinte, da linha de produtos microencapsulados, é enorme, contudo ainda requer estudos para o entendimento básico das interações, características físico-químicas dos materiais de cobertura, mecanismos e cinética de liberação, aplicação em testes *in vitro* e *in vivo* de toxicidade, vida útil e otimização de processos. Diversas áreas como a farmacêutica, de alimentos, de cosméticos e de herbicidas, certamente serão bastante beneficiadas com os avanços desta técnica (SANTOS *et al.* 2000). As vantagens apresentadas pela microencapsulação motivam a continuidade destes estudos aplicados à preservação das características de produtos naturais, dentro da estratégia de padronização desses produtos. Os fitoterápicos, assim como todos os medicamentos, devem atender a critérios de qualidade, eficácia e segurança. A eficácia e a segurança compreendem estudos farmacológicos e toxicológicos. A qualidade deve ser alcançada mediante o controle das matérias-primas e do produto acabado, além de estudos de estabilidade, contemplando avaliações em busca de parâmetros para produção de um produto final com qualidade.

**Agradecimentos:** FAPESP, CAPES e CNPq.

## Referências

AZEREDO, H.M.C. Encapsulação: aplicação à tecnologia de alimentos. *Alimentos e Nutrição*, v.16, n.1, p.89-97, 2005.

BAE, E.K.; LEE, S.J. Microencapsulation of avocado oil by spray drying using whey protein and maltodextrin. *Journal of Microencapsulation*, v.25, n.8, p.549-60, 2008.

BUFFO, R.A.; REINECCIUS, G.A.; OEHLERT, G.W. Factors affecting the emulsifying and rheological properties of gum acacia in beverages emulsions. *Food Hydrocolloids*, v.15, p.53-66, 2001.

CAL, K.; SOLLOHUB, K. Spray Drying Technique. I: Hardware and Process Parameters. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v.99, n.2, p.575-586, 2010.

CRAGG, G.M.; GROTHAUS, P.G.; NEWMAN, D.J. Impact of Natural Products on Developing New Anti-Cancer Agents. *Chemical Reviews*, v.109, n.7, p.3012-43, 2009.

FERNANDES, L.P.; TURATTI, I.C.C.; LOPES, N.P.; FERREIRA, J.C.; CANDIDO, R.C.; OLIVEIRA, W.P. Volatile retention and antifungal properties of *Lippia sidoides* essential oil. *Drying Technology*, v.26, p.1534-42, 2008.

ILKOVÁ, I.; MUJUMDAR, A.S. Industrial Spray Drying systems in Handbook of Industrial drying, A. S. Mujumdar. Marcel Dekker Inc. New York, 1995, 742 pp.

GONSALVES, J.K.M.C.; COSTA, A.M.B.; DE SOUSA, D.P.; CAVALCANTI, S.C.H.; NUNES, R.S. Microencapsulação do óleo essencial de *Citrus sinensis* (L) Osbeck pelo método da coacervação simples. *Scientia Plena*, v.5, n.11, p.1-8, 2009.

HEINRICH, M.; BARNES, J.; GIBBONS, S.; WILLIAMSON, E. M. *Fundamentals of Pharmacognosy and Phytotherapy*, London: Elsevier, 2007.

JACKSON, L.S.; LEE, K. Microencapsulation and the Food Industry, *Lebensmittel-Wissenschaft Technologie*, v.24, n.4, p.289-97, 1991.

KHA, T. C.; NGUYEN, M. H.; ROACH, P.D. Effects of spray drying conditions on the physicochemical and antioxidant properties of the Gak (*Momordica cochinchinensis*) fruit aril powder. *Journal of Food Engineering*, v.98, n.3, p.385-392, 2010.

NEWMAN, D.J. Natural products as leads to potential drugs: an old process or the new hope for drug discovery?. *Journal of Medicinal Chemistry*, v.51, n.9, p.2589-99, 2008.

NEWMAN, D.J.; CRAGG, G.M. Natural Products as Source of New Drugs Over The Last 25 Years. *Journal of Natural Products*, v.70, n.3, p.461-77, 2007.



- RAFFIN, R.P.; JORNADA, D.S.; RÉ, M.I.; POHLMANN, A.R.; GUTERRES, S.S. Sodium pantoprazole-loaded enteric microparticles prepared by spray drying: Effect of the scale of production and process validation. *International Journal of Pharmaceutics*, v.324, n.1, p.10-18, 2006.
- RÉ, M. I. Microencapsulation by spray drying. *Drying Technology*, v.16, n.6, p.1195-236, 1998.
- RÉ, M.I. Microencapsulação: em busca de produtos "inteligentes". *Ciência Hoje*, v.27, n.162, p.24-29, 2000.
- ROCHA, G.A. Produção, caracterização, estabilidade e aplicação de microcápsulas de licopeno. Dissertação de Mestrado. Faculdade de Engenharia de Alimentos, UNICAMP, Campinas, SP, 2009, 80 pp.
- RODRIGUES, R.A.F. Preparo, caracterização e avaliação funcional de microcápsulas obtidas por spray drying, contendo extrato de café crioucentrado. Tese de Doutorado. Faculdade de Engenharia de Alimentos, UNICAMP, Campinas, SP, 2004, 240 pp.
- SALIB, N. A review of microencapsulation. *Pharmaceutical Industry*, v.39, n.5, p.506-512, 1997.
- SANTOS, A.B.; FERREIRA, V.P.; GROSSO, C.R.F. Microcápsulas: Uma alternativa viável. Microencapsulação de produtos sensíveis à oxidação óleo-resina de páprica. *Biotecnologia, Ciência e Desenvolvimento*, v.3, n.16, p.26-30, 2000.
- SERVAT, L. Atividade antinociceptiva e anticâncer in vitro de microencapsulados produzidos com extrato bru-
- to e vouacapanos obtidos das sementes de *Pterodon pubescens* Benth. Dissertação de Mestrado. Faculdade de Odontologia de Piracicaba, UNICAMP, Piracicaba, SP, 2010, 119 pp.
- SHAHIDI, F.; HAN, X. Encapsulation of food ingredients. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, v.33, n.6, p.501-47, 1993.
- SOLLOHUB, K.; CAL, K. Spray Drying Technique: II. Current Applications in Pharmaceutical Technology. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v.99, n.2, p.587-597, 2010.
- SPARKS, R.E. Microencapsulation. In: KIRK-OTTMER Encyclopedia of Chemical Technology, 3<sup>rd</sup> ed, vol. 15, John Wiley & Sons, New York, 1981, 470 pp.
- SU, Y.L.; FU, Z.Y.; ZHANG, J.Y.; WANG, W.M.; WANG, H.; WANG, Y.C.; ZHANG, Q.J. Microencapsulation of *Radix salvia miltiorrhiza* nanoparticles by spray-drying. *Powder Technology*, v.184, n.1, p.114-121, 2008.
- SUAVE, J.; DALL'AGNOL, E.C.; PEZZIN, A.P.T.; SILVA, D.A.K.; MEIER, M.M.; SOLDI, V. Microencapsulação: Inovação em diferentes áreas. *Health and Environment Journal*, v.7, n.2, p.12-20, 2006.
- VEHRING, R. Pharmaceutical Particle Engineering via Spray Drying. *Pharmaceutical Research*, v.25, n.5, p.999-1022, 2008.
- WENDEL, S.; ÇELIK, M. Uma visão geral sobre o uso da tecnologia de Spray-Drying. *Pharmaceutical Technology*, v.2, n.2, p.31-45, 1998.

