



Curso de Farmácia

Rafael do Couto Campos de Jesus

Uso de Spray-Dryer na produção de nanopartículas

Brasília, 2023

Rafael do Couto Campos de Jesus

Uso de Spray-Dryer na produção de nanopartículas

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Universidade de Brasília, Faculdade de Ceilândia, como requisito parcial à obtenção do título de Farmacêutico.

Orientador: Prof. Dr. Anderson de Jesus Gomes

Coorientadora: Prof. Dra. Claire Nain Lunardi Gomes

Brasília, 2023

SUMÁRIO

| | |
|---|----|
| Introdução | 7 |
| Justificativa | 8 |
| Objetivos (geral e específico) | 9 |
| 4.1 Objetivo geral | 9 |
| 4.2 Objetivos específicos | 9 |
| Metodologia | 9 |
| Resultados | 10 |
| Discussão | 10 |
| Conclusões | 22 |
| Referências bibliográficas | 23 |

LISTA DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| Figura 1. Fluxograma preliminar..... | 10 |
| Figura 2. Fluxograma com resultado..... | 10 |
| Figura 3. Esquema nano spray-dryer..... | 12 |
| Figura 4. Gráfico com relação dos eixos temáticos..... | 13 |
| Figura 5. Tabela parâmetros nano spray-dryer e nanoprecipitação..... | 14 |
| Figura 6. Imagens inibidores da capalína e gráficos de distribuição..... | 16 |
| Figura 7. Ilustração complexo PEI-ácido nucléico encapsulado por PVA..... | 18 |
| Figura 8. Ilustração difusão do ibuprofeno em poros de MSN..... | 21 |

RESUMO

O termo spray drying refere-se ao método empregado para secagem de determinado líquido. O principal objetivo do método é manter as propriedades físico-químicas essenciais do líquido e facilitar o estoque do produto. Primariamente utilizado na indústria alimentar, a técnica passou a ser utilizada também na indústria farmacêutica, com o objetivo de produzir pós dos medicamentos. Esta forma farmacêutica pode ser empregada para administração por via oral, mediante reconstituição do medicamento em água, ou por via pulmonar, por meio da administração de sprays. A nanotecnologia é uma ciência com aplicação em diversas áreas da sociedade. A obtenção de nanopartículas para uso farmacêutico em especial, gerou uma área de estudo em ciências da saúde, comumente chamada de sistemas de liberação de fármacos, que busca otimizar a entrega do fármaco nos tecidos-alvo, e diminuir a toxicidade, utilizando nanossistemas, compostos por nanocarreadores, que são moléculas não tóxicas ao organismo, que transportam os fármacos até os tecidos-alvo. Nos últimos anos, o equipamento spray dryer e a técnica de pulverização, vem sendo adaptados para produção de partículas com comprimentos de micro e nanômetros. O presente estudo tem por objetivo demonstrar os avanços nesta área, as vantagens do nano spray-drying e os desafios para sua implementação na indústria.

Palavras-chave: Nano spray-drying, Nano spray-dryer, Nanotecnologia.

ABSTRACT

The spray drying term refers to the method used to dry a specific liquid. The main goal of this method is to preserve the fundamental physical-chemical properties of the liquid and make the product stock easier to handle. Primarily used in the food industry, the technique became also used in the pharmaceutical industry with a goal to produce powders of medicines. This pharmaceutical form can be used for oral administration route through reconstitution of medicine in water or through pulmonary route in spray administrations. Nanotechnology is a science with many applications in society. The obtaining of nanoparticles especially for pharmaceutical use, created a study area in health sciences, normally named as drug delivery systems that has the intent of optimizing delivery of drug to a target tissue and decreased toxicity, using nanosystems composed by nanocarriers that are non-toxic molecules to the organism which carry drugs into the target tissue. In the last years the spray dryer equipment and the spray drying technique were being adapted for production of particles with micro and nanometer sizes. The goal of the present study is to demonstrate the advances in this area, the advantages of nano spray-drying and the challenges for implementation in industry.

Keywords: Nano spray-drying, Nano spray-dryer, Nanotechnology.

Introdução

O desenvolvimento de diferentes tecnologias para a produção de medicamentos tem apresentado grande importância nas ciências farmacêuticas, seja com o intuito de otimizar a produção ou buscando a obtenção de propriedades físico-químicas específicas. Somado aos estudos de sistemas de liberação de fármacos, equipamentos como o spray dryer contribuem para obtenção de medicamentos na forma de nanopartículas com maior atividade farmacológica em diversas vias como endovenosa, gastrointestinal, intraperitoneal e pulmonar (ARPAGAUS et al., 2018), bem como na produção de sistemas biomoleculares de carreamento de fármacos que envolvam enzimas (DAHILI; FECZKO, 2015) e na indústria de alimentos, podendo ser utilizado por exemplo na microencapsulação de ingredientes alimentares importantes como lipídeos e carotenoides (GHARSALLAOUI et al., 2007).

A nanotecnologia é utilizada em estudos de sistemas de liberação de fármacos de diversas formas, seja por meio da produção de nano carreadores como lipossomas e micelas ou através da produção do próprio princípio ativo em escala nanométrica, sendo que o mercado de nanomedicina cresce globalmente entre 7-9% anualmente (BABATUNDE et al., 2020). A nanotecnologia ainda pode ser empregada em outras áreas da saúde como no auxílio ao diagnóstico de doenças, na prevenção e no estudo de novas terapias em saúde com o emprego da nanotecnologia, sendo este conjunto de áreas de atuação da nanotecnologia empregada em saúde denominada nanomedicina (MOGHIMI; HUNTER; MURRAY, 2005).

Diversos novos medicamentos apresentam indesejáveis propriedades físico-químicas e biofarmacêuticas, resultando em propriedades farmacocinéticas e de distribuição abaixo do esperado após administração *in vivo* que podem ser aprimoradas através de nanopartículas que se mostram promissoras para o desenvolvimento de fármacos com propriedades farmacológicas adequadas (DEVALAPALLY; CHAKILAM; AMIJI, 2007). Os medicamentos utilizados para farmacoterapia inalatória são um bom exemplo de terapias que podem ser consideravelmente beneficiadas pelo emprego da nanotecnologia, tendo em vista que o emprego de nanocarreadores poliméricos melhora o perfil farmacocinético destes

medicamentos, podendo gerar um efeito controlado e com maior duração, atuando de forma mais seletiva nas células constituintes dos pulmões (GESSLER, 2009).

Portanto, devido ao potencial desta técnica para o desenvolvimento de medicamentos, tanto em escala laboratorial como industrial, este trabalho tem por objetivo abordar o equipamento nano spray-dryer e a técnica spray-drying, seu funcionamento, principais vantagens e desafios de implementação, através de uma revisão dos trabalhos publicados sobre o tema nos últimos anos no portal de periódicos CAPES, com aplicabilidade no desenvolvimento de nanopartículas de interesse farmacêutico.

Justificativa

A ciência farmacêutica desenvolve-se ao longo do tempo com a implementação de tecnologias capazes de produzir medicamentos com maior eficácia e segurança. Produção em escala com relação custo-benefício positiva e eficiência na obtenção das propriedades físico-químicas e farmacológicas do medicamento, são duas das principais características para que ocorra a implementação bem sucedida de uma nova tecnologia na indústria farmacêutica.

O equipamento spray dryer já é utilizado a muitos anos na indústria para produção de pós, todavia nos últimos anos implementações vêm sendo desenvolvidas, culminando no atual desenvolvimento de um novo equipamento capaz de produzir partículas com diâmetro micrométrico como o *Nano Spray Dryer B-90* produzido por Büchi (LI et al., 2010).

O nano *spray dryer* apresenta grande potencial para o desenvolvimento de nanopartículas, uma vez que o spray dryer convencional já é utilizado na indústria. Entretanto é necessário entender as principais vantagens e desvantagens dessa nova tecnologia, como por exemplo o custo de implementação e a facilidade na operação. Outro fator importante é a definição prévia de condições termodinâmicas específicas a fim de assegurar a manutenção da estabilidade química do produto (CONDER et al., 2017).

Grandes companhias farmacêuticas e universidades desenvolvem extensas linhas de pesquisa com o intuito de desenvolver novos fármacos, entretanto o mesmo não ocorre com as tecnologias necessárias para produção do medicamento

(MUZZIO; SHINBROT; GLASSER, 2002). Portanto o presente estudo busca contribuir com o entendimento desta técnica, das implicações de seu uso, bem como das principais vantagens e desafios de sua utilização, por meio de busca bibliográfica.

Objetivos (geral e específico)

4.1 Objetivo geral

O presente trabalho terá como objetivo principal desenvolver uma revisão acerca do equipamento spray dryer e da técnica spray drying para o desenvolvimento de nanopartículas de interesse farmacêutico.

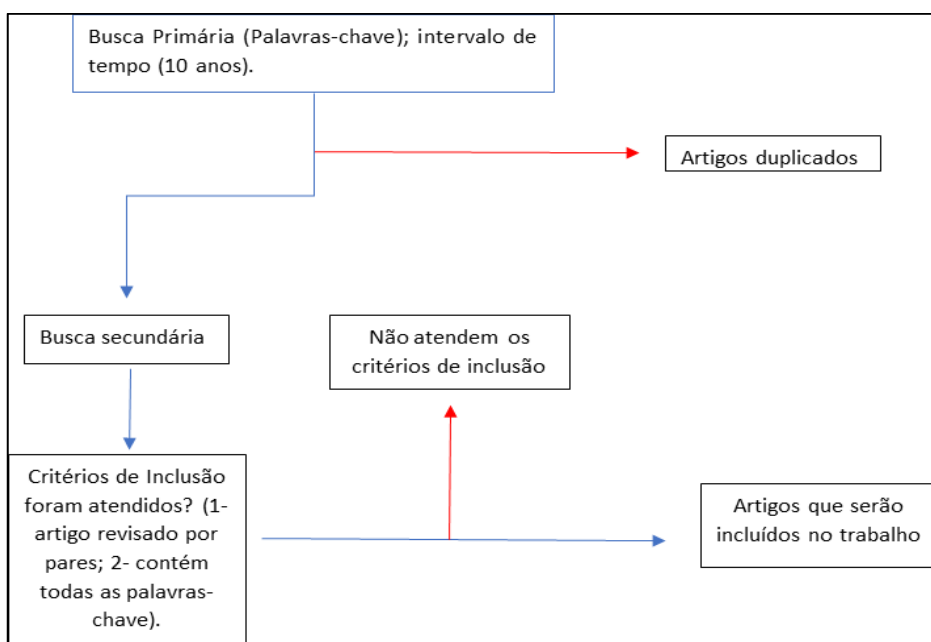
4.2 Objetivos específicos

- Realizar revisão de literatura acerca do equipamento spray dryer e do processo spray drying.
- Avaliar os desafios para implementação, desenvolvimento e aprimoramento da técnica para produção de nanopartículas com aplicações farmacêuticas
- Analisar o impacto do *spray drying* para o processo de produção industrial e no desenvolvimento de nanopartículas com propriedades físico-químicas bem preservadas.

Metodologia

A metodologia para realização da revisão consistiu em uma busca bibliográfica no portal de periódicos CAPES de artigos científicos publicados entre os anos de 2012 e 2022. As palavras empregadas na busca avançada foram *nanoparticles*, *spray dryer*, *spray drying* e *drug delivery system*, tendo sido empregado o conectivo “e” (AND) entre cada palavra-chave.

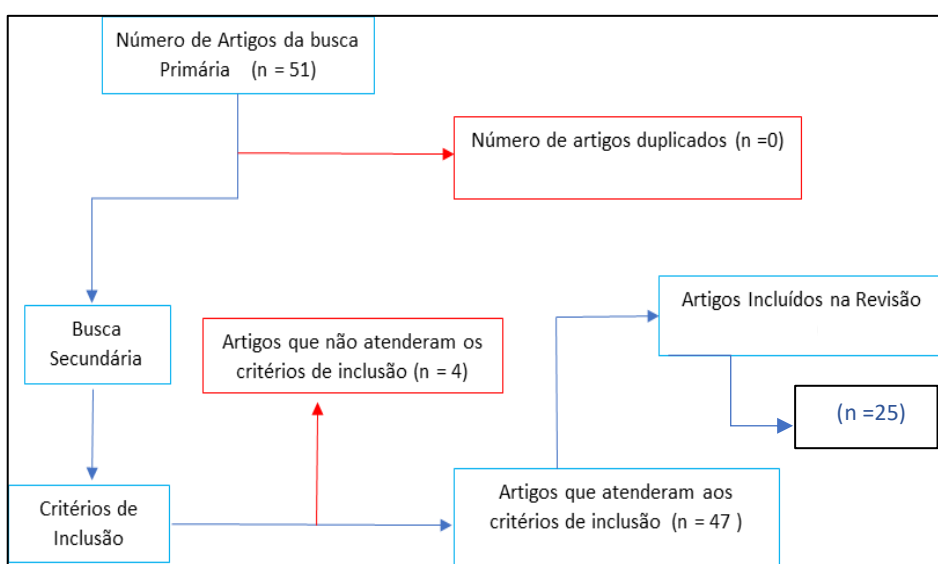
Figura 1 – Fluxograma preliminar com critérios de inclusão da seleção dos artigos (Fonte: Autor).



Resultados

Foram encontrados 51 artigos, dos quais quatro foram excluídos devido aos critérios de inclusão apresentados na figura acima. Não foram encontrados artigos duplicados. Os artigos utilizados como referencial teórico não estão incluídos na figura.

Figura 2– Fluxograma com o resultado da busca bibliográfica (Fonte: Autor).



Discussão

A primeira menção ao equipamento de spray dryer ocorreu em 1872 com a patente norte-americana publicada por Samuel Percy que descreveu o processo

spray drying como a exposição de átomos a corrente de ar ou a outros gases (SAMBORSKA et al., 2022). Percy estudava o processo de secagem das soluções dextrina do amido e da gelatina e formulou diversas hipóteses para métodos de produção de produtos sólidos na forma de pós.

Um desses métodos consistia na passagem de uma solução qualquer, como a dextrina por um tubo, durante a passagem por dentro do tubo a solução entraria em contato com uma corrente de ar que iriam dividi-la em “sprays de átomos” (PERCY, 1872).

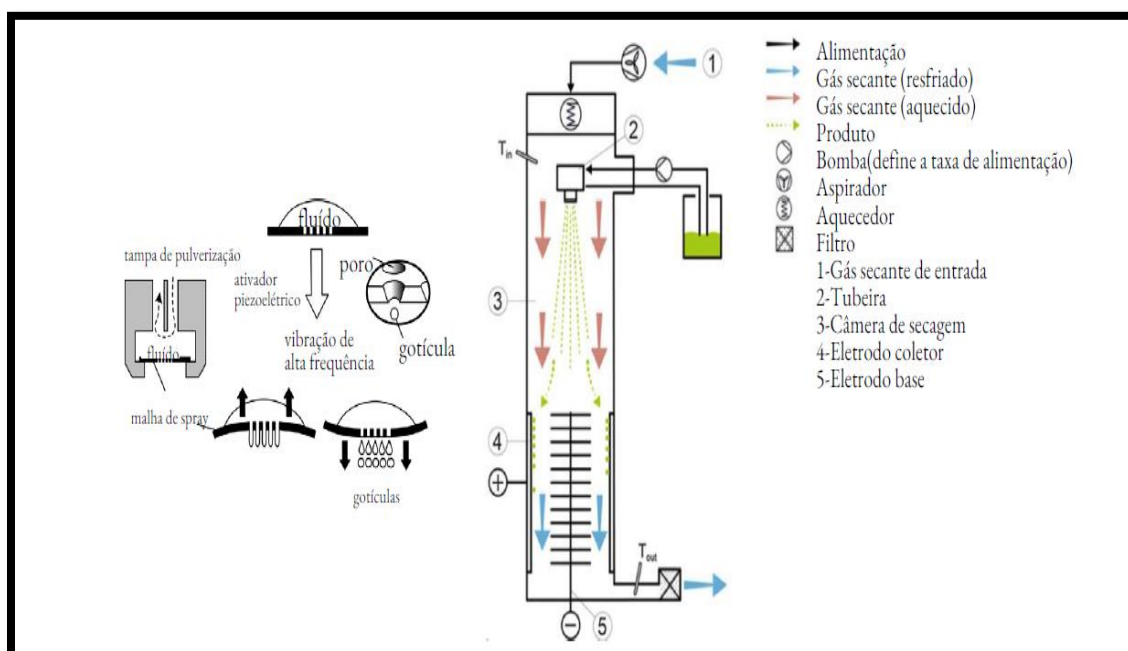
Entretanto as implicações industriais do spray dryer viriam a ocorrer apenas durante a Segunda Guerra Mundial (1939-1945), com a produção em escala de grandes volumes de leite em pó para atender as necessidades de exércitos espalhados em todo o mundo, fazendo com que o leite em pó fosse o primeiro produto comercial a ser obtido por meio da técnica de spray drying a nível industrial (ANANDHARAMAKRISHNAN, 2017).

O spray dryer é um equipamento capaz de transformar formas farmacêuticas líquidas como soluções e suspensões em pó. O produto de interesse entra no aparelho no estado líquido e é atomizado em pequenas gotículas com diâmetro que varia geralmente entre 10-500 μm (BELLINGHAUSEN, 2019).

Os equipamentos do tipo *nano spray drying* conseguem produzir partículas com diâmetro consideravelmente menor, como Moshe e colaboradores demonstraram com a obtenção de nanomateriais de diâmetro entre 100-250 nm utilizando o Nano Spray-Dryer B-90 HP (MOSHE et al., 2017).

A técnica de spray drying apresenta diversas vantagens industriais atrativas como controle do tamanho e do formato das partículas, transformação de substâncias líquidas sensíveis ao calor com baixo risco de perda do produto final, produção do produto final em processo de única etapa e facilidade de operação. (ARPAGAUS et al., 2018).

Figura 3 – Esquema do aparelho nano spray dryer e seu funcionamento (Fonte: Adaptado de ARPAGAUS et al., 2018).

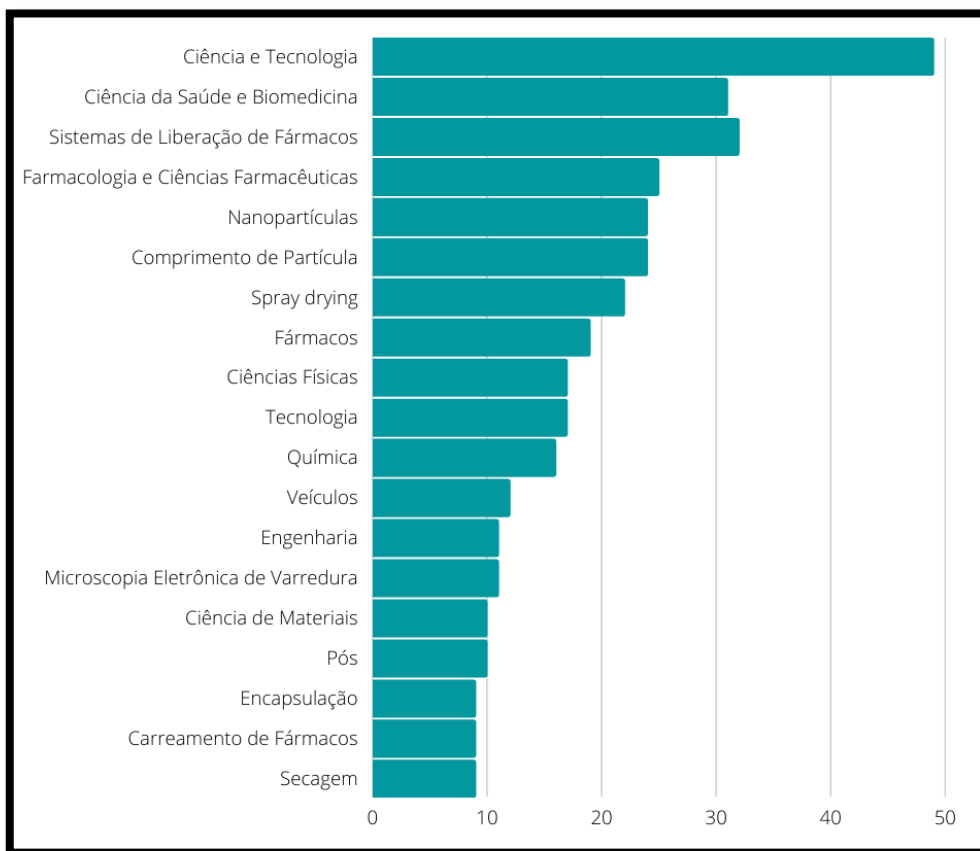


A amostra líquida entra no equipamento e é atomizada através de um ativador piezoelétrico que converte a pressão mecânica exercida pelo fluido em eletricidade que movimenta uma fina membrana, a malha de pulverização do spray, produzindo vibrações de alta frequência. A malha de pulverização do spray é composta por pequenos poros de 4-7 μm de diâmetro, gerando milhões de gotículas em uma faixa de tamanho que pode variar entre 3-15 μm a depender do tamanho dos poros da malha (ARPAGAUS, 2012).

O nano spray-dryer pode ser aplicado em diferentes eixos temáticos relacionados ao desenvolvimento de fármacos, como em Ciência e Tecnologia e Farmacologia, Química e Engenharia. Apesar de demonstrar grande potencial de aplicação na indústria, especialmente no desenvolvimento de nanopartículas que atuam como sistemas de liberação de fármacos, o nano spray-dryer apresenta alguns desafios como a dificuldade de obtenção de malhas com poros com diâmetro preciso. Entretanto diversos estudos como o de Beck-Broichsitter e colaboradores vêm sendo conduzidos com o intuito de superar estes desafios, otimizando ainda mais a técnica (BECK-BROICHSITTER et al., 2015).

Figura 4 – Gráfico de barras horizontal demonstrando a relação dos eixos temáticos identificados pelo Portal de Periódicos Capes com o número de artigos encontrados

(Fonte: Autor).



Os parâmetros que determinam a produção e a qualidade das propriedades físico-químicas de nanopartículas, como concentração do composto e tipo de solventes, necessitam ser bem compreendidos, tanto em técnicas mais jovens como o nano spray drying como em outras técnicas de produção de sistemas de liberação de fármacos como a nanoprecipitação.

A utilização de design de experimentos, para elucidação destes parâmetros, analisou sete potenciais fatores como relevantes para o nano spray drying e cinco fatores para a nanoprecipitação. Todos os sete fatores analisados para o nano spray drying mostraram-se importantes para a obtenção das nanopartículas enquanto dos cinco fatores analisados para técnica de nanoprecipitação, apenas a concentração do polímero foi crucial para o processo (DRAHEIM et al., 2015).

Outro aspecto relevante do estudo é que o diâmetro das partículas produzidas foi consideravelmente diferente. Enquanto a nanoprecipitação produziu

nanopartículas de diâmetro entre 50-177 nm, as menores partículas produzidas pelo nano spray drying foram menores que 1µm.

Figura 5 – Tabela demonstrando a influência de diferentes parâmetros para o nano spray-drying e a nanoprecipitação (Fonte: Autor).

| Parâmetros | Nano spray-drying | Nanoprecipitação |
|------------------------------------|-------------------|------------------|
| Temperatura | ✓ | ✗ |
| Concentração do polímero | ✓ | ✓ |
| Concentração do estabilizador | ✓ | ✗ |
| Taxa de pulverização | ✓ | ✗ |
| Tipo de solvente | ✓ | ✓ |
| Taxa de bombeamento do equipamento | ✓ | ✗ |
| Tipo de estabilizador | ✓ | ✓ |
| Velocidade de Injeção | ✗ | ✓ |
| Diâmetro interno da agulha | ✗ | ✓ |

| | |
|-----------------|---|
| Legenda: | <ul style="list-style-type: none"> ✓ Parâmetro relevante e crucial para a técnica ✓ Parâmetro relevante, mas não crucial para a técnica ✗ Parâmetro não relevante para a técnica |
|-----------------|---|

Estes resultados demonstraram que a técnica de o nano spray dryer, por ser dependente de diversos fatores, apresenta maior complexidade no controle do processo como todo quando comparada com técnicas mais bem estudadas como a nanoprecipitação. Entretanto, estas dificuldades podem ser superadas uma vez que o nano spray dryer seja mais estudado, tanto o equipamento como os fundamentos científicos que regem seu funcionamento.

A descoberta de novos medicamentos passa por vários estágios, sendo o primeiro deles geralmente a seleção de moléculas candidatas. Neste estágio as amostras são pequenas, apresentando geralmente alto custo, sendo assim um equipamento como o nano-spray dryer, capaz de produzir nanopartículas a partir de suspensões, em processo de única etapa, apresenta potencial de ser extremamente valioso na etapa de desenvolvimento e estudo de moléculas candidatas (LEE et al., 2011).

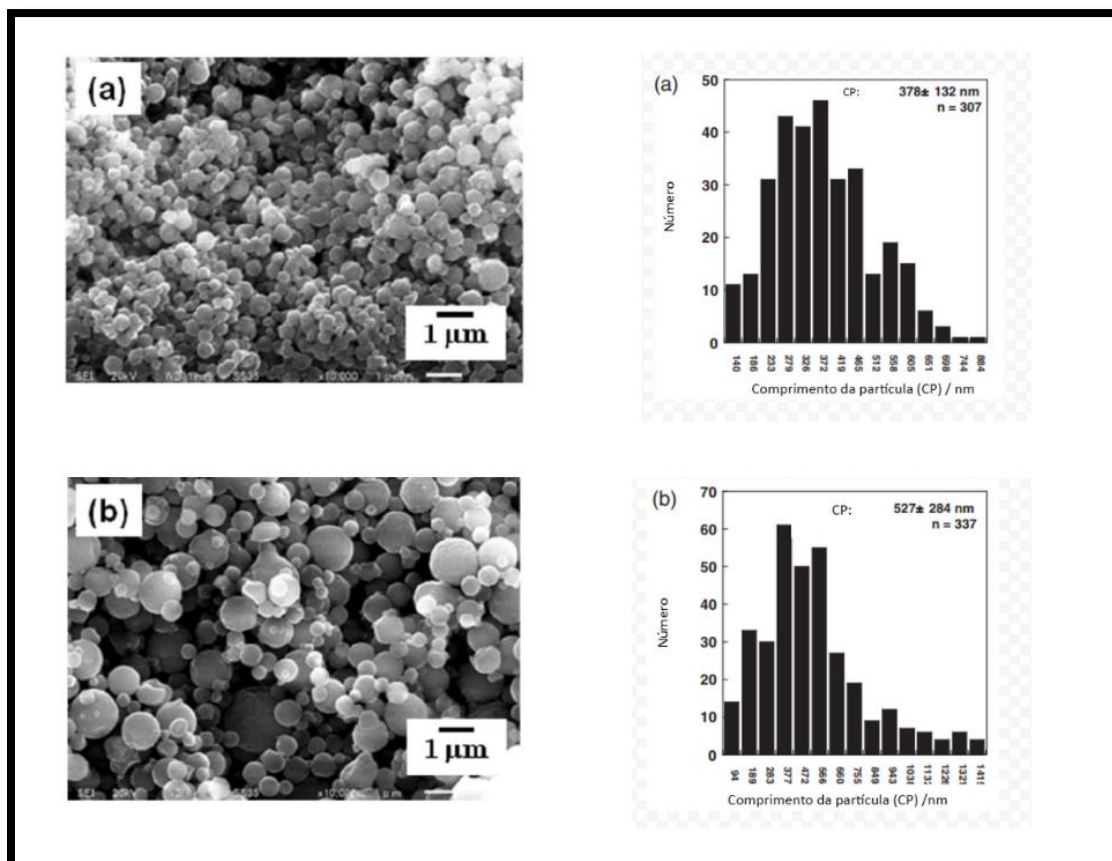
Um exemplo interessante é o dos inibidores da enzima calpaína. Baba e Nishida em 2012 obtiveram pela primeira vez, nanocristais de inibidores da calpaína, através do nano spray dryer B-90. Os inibidores empregados no estudo foram o inibidor da calpaína I e o SNJ-1945. A calpaína é uma enzima com atividade mediadora apoptótica, sendo assim, os inibidores da calpaína são fármacos de interesse farmacêutico, uma vez que a diminuição da atividade da calpaína pode auxiliar no tratamento de doenças atualmente incuráveis como o Alzheimer e a doença de Parkinson (BABA; NISHIDA, 2012).

Polímeros como o polo (ácido láctico co-ácido glicólico) - PLGA, podem ser utilizados para carrear fármacos, atuando como sistemas de liberação controlada de diversas drogas. O PLGA é geralmente obtido pela técnica de evaporação de solvente (ANDERSON; SHIVE, 1997; LI et al., 1995; GOMES et al., 2006), e possui ampla aplicação na encapsulação de fármacos ou de substâncias de interesse farmacêutico. O látex presente em plantas do gênero *Euphorbia* (E-látex) vem sendo estudado em elevada diluição, devido sua toxicidade, para o tratamento de doenças emergentes como o câncer e a AIDS. O PLGA é um nanocarreador bem documentado na literatura, sendo utilizado para encapsular substâncias tóxicas, tais como o E-latex, visando diminuir a toxicidade e manter o seu efeito terapêutico (RODRIGUES et al., 2022).

O antidiabético Pioglitazona (PGZ) é um candidato para tratamento de inflamações oculares diversas devido sua atividade agonista do receptor de ativado por proliferadores de peroxissomo gama (PPR γ). A PGZ carregada pelo sistema composto por nanopartículas de PLGA, com o auxílio do polietilenoglicol (PLGA-PEG-PGZ-NPs), afim de aumentar a solubilidade da PLGA apresentou resultados

promissores em estudo realizado com animais para o tratamento de inflamações oculares (SILVA-ABREU et al., 2021).

Figura 6 – Imagens de microscopia eletrônica de varredura dos nanocristais do inibidor da calpaína I a esquerda e gráficos de distribuição a direita, demonstrando a correlação entre o comprimento da abertura da malha do aparelho Nano Spray Dryer B-90 com o tamanho das nanopartículas obtidas (Fonte: Adaptado de BABA; NISHIDA, 2012).



O estudo demonstrou que a estrutura do nanossistema foi preservada física e morfologicamente e que o nano spray drying pode ser um estabilizador alternativo para o processo de síntese de PLGA-PEG-PGZ-NPs para futuro uso terapêutico (SILVA-ABREU et al., 2021).

A chamada terapia gênica constitui potencial linha de tratamento para doenças genéticas, seja para induzir a expressão ou inibição de determinado gene. A técnica funciona com a administração de ácidos nucleicos de DNAs ou si-RNAs (do inglês para “pequeno RNA de interferência”) específicos. Entretanto é necessário que estes ácidos nucleicos sejam devidamente protegidos e entregues ao seu alvo molecular,

uma vez que sem esta proteção, por serem biomoléculas, os ácidos nucleicos são rapidamente degradados no organismo do indivíduo.

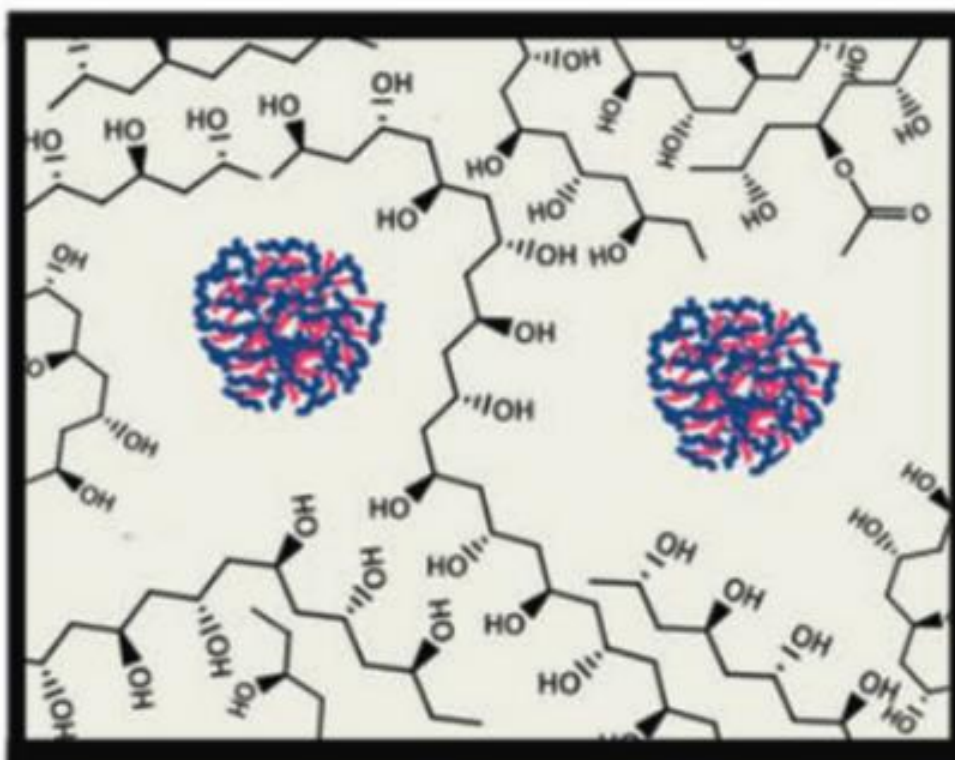
Os polímeros de polietilenoimina (PEI) ligados com lipossomas e aos ácidos nucleicos (lipopolíplexos), estão entre os melhores carreadores de ácidos nucleicos para a abordagem que emprega sistemas de entrega não-virais destes compostos, que consiste na síntese de nanopartículas de polímeros e lipossomas como sistemas de proteção e entrega dos ácidos nucleicos (SCHULZE et al., 2018).

Pesquisadores alemães da Universidade de Leipzig, demonstraram que a formulação de nanopartículas de complexos PEI-ácido nucleico, encapsulados em micropartículas de ácido polivinílico (PVA) através da técnica de spray drying, apresentaram aumento da atividade biológica e da biocompatibilidade, quando comparadas com lipopolíplexos sem o revestimento de micropartículas PVA, em experimento realizado em ratos, com objetivo de administração por via pulmonar (SCHULZE et al., 2018).

Desta forma os pesquisadores demonstraram que o sistema de nanopartículas encapsuladas por micropartículas por meio do spray-dryer, as chamadas NiMDS (da sigla em inglês *Spray-Dried Nanoparticle-in-Microparticle Delivery Systems*), apresentam potencial aplicação na terapia gênica, especialmente por via de administração pulmonar.

O desenvolvimento de formulações de pós, contendo fármacos em escala nano ou micrométrica, para administração via pulmonar, destaca-se como uma das principais aplicações do *spray drying*. O tacrolimo é um macrolídeo com atividade imunossupressora, comumente utilizado para prevenção da rejeição imunológica em casos de transplante de pulmão.

Figura 7 – Ilustração do complexo de nanopartículas PEI-ácido nucleico encapsulado em micropartículas do polímero PVA (Fonte: SCHULZE et al., 2018).



O tacrolimo atua no organismo inibindo a proteína de sinalização celular citoplasmática calcineurina. Com a inibição da calcineurina, as células-T não são ativadas e a resposta imune ao pulmão transplantado não ocorre, evitando o desenvolvimento da bronquite obliterante que é um tipo de doença pulmonar crônica.

Todavia o tacrolimo é um composto com elevada hidrofobicidade, sendo facilmente absorvido pelos tecidos quando disponível no sangue, apresentando elevada toxicidade. Esta toxicidade pode ser revestida se o fármaco for liberado diretamente no órgão alvo, por via pulmonar, sendo assim, pesquisadores dos Estados Unidos obtiveram pela primeira vez, partículas micrométricas de tacrolimo na formulação de inalador de pó seco (da sigla em inglês: dry powder for inhalation-DPI) utilizando a técnica de *spray-drying*, com o equipamento *BUCHI MINI-290* (WU et al., 2013).

Outra importante aplicação dos DPIs está relacionada ao tratamento de câncer de pulmão. O *spray-dryer* pode ser utilizado de forma efetiva para produção de nanomicelas de polietilenoglicol (PEG), carreando o fármaco temozolamida. A temozolamida é um medicamento anticancerígeno, que tem sua atividade limitada,

assim como outros medicamentos da mesma classe, devido sua elevada citotoxicidade.

A formulação de DPI de temozolamida em nanomicelas pode viabilizar o uso do fármaco no combate ao câncer de pulmão, tornando possível que o fármaco chegue incólume na região mais profunda dos pulmões por via inalatória. Entretanto a viabilidade desta hipótese deve ser confirmada posteriormente em estudos *in vivo* (ROSIÈRE et al., 2015).

Sistemas de liberação de fármacos podem ser projetados para administração em diferentes vias, inclusive vias específicas e não convencionais como a via intravesical. Um bom exemplo são os polímeros de N-acetilcisteína (NAC) e glutationa-glicol quitosana (GSH-GC) que por serem conjugados com propriedades mucoadesivas podem ser empregados como sistemas de liberação de fármacos por via vesical no tratamento local de doenças de bexiga.

Para que estes conjugados sejam efetivos é necessário que suas propriedades mucoadesivas sejam preservadas. A utilização do spray dryer para produção dos nanossistemas NAC e GSH-GC preservou as propriedades mucoadesivas em escala suficiente para efetividade da administração por via intravesical, em escala de 9% para o NAC e 18% para a GSH-GC (DENORA et al., 2016).

A utilização da técnica de *spray drying* não se restringe a produção de medicamentos específicos, podendo ser utilizada na produção de diferentes classes de medicamentos, como proteínas e outros biofármacos. Em 2011 por exemplo, Bürki e colaboradores obtiveram a proteína β -Galactosidase, enzima responsável pela hidrólise de galactosídeos, sem perda de atividade enzimática e com alto rendimento de cerca de 90%, utilizando o equipamento spray dryer B-90 (BÜRKI et al., 2011).

A técnica pode ser usada ainda na encapsulação de antígenos proteicos de vacinas, formando micropartículas com estruturas internas constituídas de nanoesporos de ácido tânico e poli-(N)-vinilpirrolidona (DIERENDONCK et al., 2014).

A determinação de propriedades físico-químicas como tamanho da partícula, diâmetro e morfologia dos poros e mecanismo de carregamento é importante no

estudo de nanopartículas de sílica mesoporosa (sigla em inglês MSN). As MSN são nanoestruturas com potencial aplicação terapêutica.

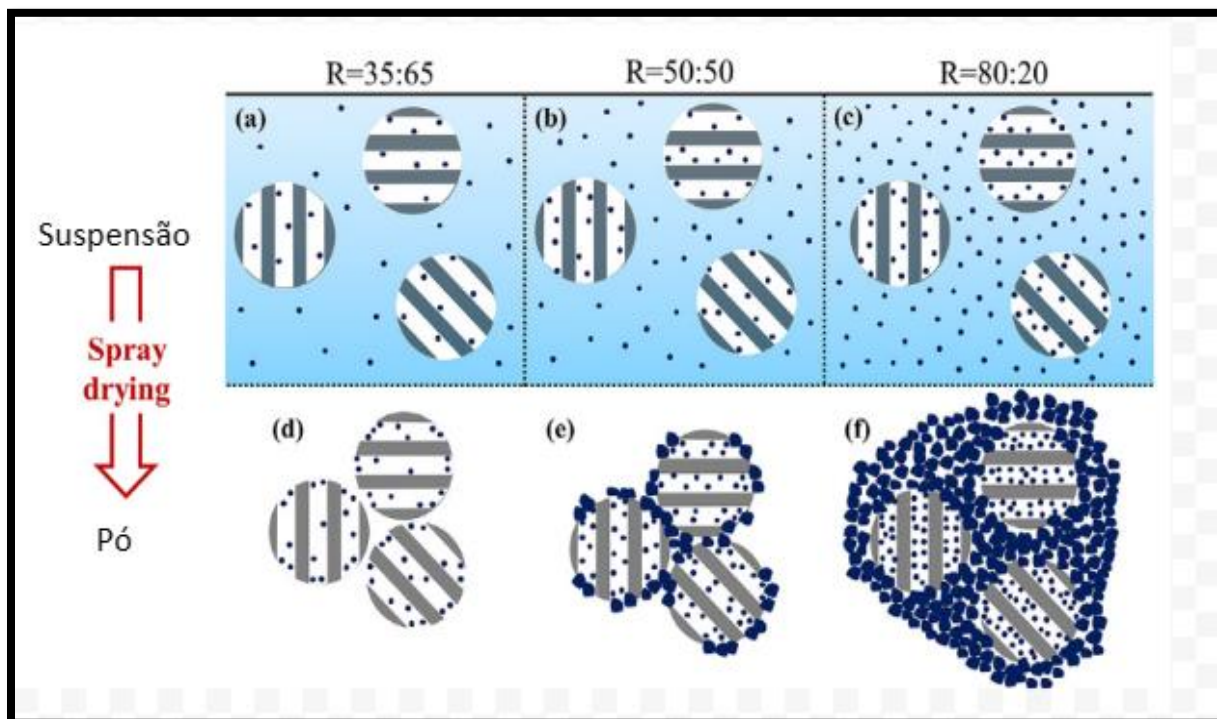
A utilização do equipamento nano spray-dryer B-90 para o processo de carregamento do fármaco ibuprofeno dentro da MSN demonstrou alto potencial quando comparada com outras técnicas de carregamento, em estudo realizado por pesquisadores franceses.

Os pesquisadores demonstraram que a adsorção física do ibuprofeno na suspensão inicial e a difusão das moléculas de ibuprofeno dentro dos poros, através da evaporação do solvente durante o processo de spray-drying, foram as duas etapas fundamentais para o processo de carregamento do fármaco dentro da MSN (RUFFEL et al., 2020). Os pesquisadores chegaram a estas conclusões utilizando técnicas de espectroscopia eletrônica como difração de raios-X e ressonância magnética nuclear no estado sólido (SSRMN) sobre os pós obtidos.

Estudos como este são fundamentais, pois elucidam mecanismos relevantes para produção de sistemas nanoestruturados, contribuindo para racionalização da produção destes sistemas a nível industrial.

O estudo da nanotecnologia no desenvolvimento de sistemas de liberação controlada é relevante no desenvolvimento de terapias anticâncer, como a síntese e caracterização de agentes teranósticos nanoestruturados. Diversas nanoestruturas com propriedades teranósticas, como as nanopartículas de íon de ferro superparamagnético (da sigla em inglês- *SPION*), podem ser produzidas através da técnica de spray drying (PERECIN et al., 2022).

Figura 8 – Representação esquemática de suspensões iniciais em (a), (b) e (c) com concentração de ibuprofeno aumentando na razão $R = \text{Ibuprofeno/Sílica}$. Em (d) (e) e (f) são representados os pós das soluções (a), (b) e (c), respectivamente, obtidos pela técnica de spray-dryer. Os pequenos pontos azuis representam as moléculas de ibuprofeno, os maiores observados em (e) e (f) os cristais de ibuprofeno e os círculos tracejados com as linhas cinza representando o MSN (Fonte: Adaptado de RUFFEL et al., 2020)).



A estabilidade de suspensões de nanocristais é difícil de ser obtida devido a elevada área superficial e energia livre de Gibbs das estruturas nanocristalinas. O procedimento spray-drying mostrou-se capaz de obter a estabilização das soluções de nanocristais do antifúngico Itraconazol, através da preparação de pós dos nanocristais. Os autores demonstraram que a biodisponibilidade foi 20 vezes maior em formulações de nanocristais com partículas com 280 nm quando comparadas com a suspensão em formulação usual (KUMAR et al., 2015).

A técnica é utilizada para produção de outros nanossistemas de liberação de fármacos tradicionais como as nanopartículas lipídicas sólidas que devido a sua alta lipofilicidade, conseguem atravessar a barreira hematoencefálica, liberando no sistema nervoso central (SNC), quimioterápicos para o tratamento de tumores cerebrais, aumentando a biodisponibilidade da droga no SNC e diminuindo a toxicidade (ANAND; SUGUMARAN; NARAYANASAMY, 2019).

A otimização da via nasal de administração para entrega de fármacos no cérebro pode ser obtida com o desenvolvimento de nanopartículas, fazendo com que o medicamento chegue até o cérebro sem modificações na estrutura molecular do medicamento. Salama e colaboradores obtiveram nanopartículas de quitosana carregadas com gabapentina, que demonstraram maior eficiência na capacidade de diminuição da epilepsia induzida em ratos quando comparada ao antiepilético

comercial Conventin® utilizando a técnica de *nano spray drying* (SALAMA; SALAMA; ELHABAK, 2021).

A técnica pode ser utilizada como uma ferramenta auxiliar para o desenvolvimento de nanopartículas. Donnellan e colaboradores (DONNELLAN et al., 2017) formularam uma hipótese de que a entrega de antibióticos na forma de SDNs (do inglês- “Solid drug nanoparticles”) poderia aumentar a toxicidade para micobactérias.

Para tanto, os autores obtiveram SDNs de medicamentos anti-tuberculose como rifampicina e isoniazida, e demonstraram experimentalmente a capacidade das SDNs obtidas de alcançarem micobactérias dentro de macrófagos, demonstrando que a efetividade das SDNs foi 50 vezes maior quando comparadas com os mesmos princípios ativos em suas formulações usuais. O aparelho *BUCHI MINI-290* foi utilizado neste estudo com o intuito de aumentar as amostras de nanopartículas, tendo em vista que a técnica *freeze-drying* empregada para produção era capaz de produzir pequenas quantidades das amostras de nanopartículas (DONNELLAN et al., 2017).

A técnica de *nano spray-drying* pode ser utilizada com o intuito de obter nanocompostos em pó que podem ser posteriormente reconstituídos em nanosuspensões. Essa abordagem é útil na otimização de propriedades físico-químicas de fármacos, como a baixa solubilidade em água de fármacos como o antidiabético glicazida, contribuindo para o aumento de sua biodisponibilidade (ELHAM et al., 2015).

Conclusões

A técnica *spray-dryer* é amplamente utilizada na indústria, tendo sido empregada pela primeira vez na indústria alimentícia, para facilitação da estocagem e conservação dos alimentos. Com o avanço das tecnologias aplicadas a saúde, especialmente com a nanotecnologia, o *spray-dryer* vem sendo adaptado com sucesso para obtenção de micro e nanopartículas. Novos equipamentos, como o Nano Spray-Dryer B-90 HP são capazes de obter partículas com comprimento consideravelmente menor do que as equipamentos *spray-dryer* convencionais.

O *spray-dryer* convencional produz partículas com comprimento de 10-500 μm , enquanto o Nano Spray-Dryer B-90 HP produz partículas com comprimento cerca de 100 vezes menor, variando entre 100-250 nm. Nos últimos anos a utilização do nano

spray-dryer, auxiliado a estudos do mecanismo de obtenção das nanopartículas pelo equipamento, denominado de *nano-spray-drying*, demonstraram-se promissores para obtenção de nanopartículas em pó, formadas por fármacos encapsulados por nanocarreadores. Nanossistemas clássicos, formados pelo nanocarreador PLGA, bem como nanossistemas menos usuais, como os lipopoliplexos, já foram obtidos por nano spray-dryer.

A nível industrial o nano spray-dryer apresenta vantagens como melhor controle do tamanho e forma das partículas, fácil operação do equipamento e processo de única etapa, quando comparado com outros equipamentos e técnicas utilizados para conversão de soluções e suspensões em pó, como o *freeze-drying*. Entretanto, apesar do alto rendimento e da fácil operação do equipamento, o nano spray-drying mostra-se sensível a um grande número de parâmetros quando comparado a nanoprecipitação, tornando o controle do processo mais complexo.

Sendo é assim são necessários estudos teóricos e experimentais que visem compreender a correlação entre os parâmetros relevantes para a técnica, com o intuito de otimizar os equipamentos nano spray-dryer.

Referências bibliográficas

ANAND, A.; SUGUMARAN, A.; NARAYANASAMY, D. Brain targeted delivery of anticancer drugs: prospective approach using solid lipid nanoparticles. **IET nanobiotechnology**, v. 13, n. 4, p. 353–362, 2019.

ANANDHARAMAKRISHNAN, C. **Handbook of Drying for Dairy Products**. [s.l.] Wiley, 2017.

ANDERSON, J. M.; SHIVE, M. S. **Biodegradation and biocompatibility of PLA and PLGA microspheres** *Advanced Drug Delivery Reviews*. [s.l.: s.n.].

ARPAGAUS, C. A Novel Laboratory-Scale Spray Dryer to Produce Nanoparticles. **Drying technology**, v. 30, n. 10, p. 1113–1121, 2012.

ARPAGAUS, C. et al. Nano spray drying for encapsulation of pharmaceuticals. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 546, n. 1–2, p. 194–214, 2018.

BABA, K.; NISHIDA, K. Calpain inhibitor nanocrystals prepared using Nano Spray Dryer B-90. **Nanoscale research letters**, v. 7, n. 1, p. 436, 2012.

BABATUNDE, D. E. et al. Environmental and Societal Impact of Nanotechnology. **IEEE Access**, v. 8, p. 4640–4667, 2020.

BECK-BROICHSITTER, M. et al. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics Modified vibrating-mesh nozzles for advanced spray-drying applications. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 92, p. 96–101, 2015.

BELLINGHAUSEN, R. Spray drying from yesterday to tomorrow: An industrial perspective. **Drying Technology**, v. 37, n. 5, p. 612–622, 2019.

BÜRKI, K. et al. New insights into respirable protein powder preparation using a nano spray dryer. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 408, n. 1–2, p. 248–256, 2011.

CONDER, E. W. et al. The Pharmaceutical Drying Unit Operation: An Industry Perspective on Advancing the Science and Development Approach for Scale-Up and Technology Transfer. **Organic Process Research and Development**, v. 21, n. 3, p. 420–429, 2017.

DAHILI, L. A.; FECZKO, T. Cross-linking of Horseradish Peroxidase Enzyme to Fine Particles Generated by Nano Spray Dryer B-90. **Periodica polytechnica. Chemical engineering**, v. 59, n. 3, p. 209–214, 2015.

DENORA, N. et al. Spray-dried mucoadhesives for intravesical drug delivery using N-acetylcysteine- and glutathione-glycol chitosan conjugates. **Acta biomaterialia**, v. 43, p. 170–184, 2016.

DEVALAPALLY, H.; CHAKILAM, A.; AMIJI, M. M. Role of Nanotechnology in Pharmaceutical Product Development. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 96, n. 10, p. 2547–2565, 2007.

DIERENDONCK, M. et al. Nanoporous Hydrogen Bonded Polymeric Microparticles: Facile and Economic Production of Cross Presentation Promoting Vaccine Carriers. **Advanced functional materials**, v. 24, n. 29, p. 4634–4644, 2014.

DONNELLAN, S. et al. Intracellular delivery of nano-formulated antituberculosis drugs enhances bactericidal activity. **Journal of interdisciplinary nanomedicine**, v. 2, n. 3, p. 146–156, 2017.

DRAHEIM, C. et al. A Design of Experiment Study of Nanoprecipitation and Nano Spray Drying as Processes to Prepare PLGA Nano- and Microparticles with Defined Sizes and Size Distributions. **Pharmaceutical research**, v. 32, n. 8, p. 2609–2624, 2015.

ELHAM, G. et al. Spray drying of nanoparticles to form fast dissolving glipizide. **Asian Journal of Pharmaceutics**, v. 9, n. 3, p. 213–218, 2015.

GESSLER, T. Inhalative Pharmakotherapie in der Zukunft – Nanocarrier für die pulmonale Applikation von Arzneistoffen. **Pneumologie (Stuttgart, Germany)**, v. 63, n. S 02, p. S113–S116, 2009.

GHARSALLAOUI, A. et al. **Applications of spray-drying in microencapsulation of food ingredients: An overview**. **Food Research International**, nov. 2007.

KUMAR, S. et al. In Vitro and In Vivo Performance of Different Sized Spray-Dried Crystalline Itraconazole. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 104, n. 9, p. 3018–3028, 2015.

LEE, S. H. et al. Nano spray drying: A novel method for preparing protein nanoparticles for protein therapy. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 403, n. 1–2, p. 192–200, 2011.

- LI, W.-I. et al. **Prediction of solvent removal profile and effect on properties for peptide-loaded PLGA microspheres prepared by solvent extraction/evaporation method** *Journal of Controlled Release*. [s.l: s.n.].
- LI, X. et al. Nanoparticles by spray drying using innovative new technology: The Büchi Nano Spray Dryer B-90. *Journal of Controlled Release*, v. 147, n. 2, p. 304–310, 2010.
- MOGHIMI, S. M.; HUNTER, A. C.; MURRAY, J. C. Nanomedicine: current status and future prospects. *The FASEB journal*, v. 19, n. 3, p. 311–330, 2005.
- MOSHE, H. et al. Novel poly(vinyl alcohol)-based amphiphilic nanogels by non-covalent boric acid crosslinking of polymeric micelles. *Biomaterials Science*, v. 5, n. 11, p. 2295–2309, 2017.
- MUZZIO, F. J.; SHINBROT, T.; GLASSER, B. J. Powder technology in the pharmaceutical industry: The need to catch up fast. *Powder Technology*, v. 124, n. 1–2, p. 1–7, 2002.
- PERCY, S. R. Improvement in drying and concentrating liquid substances by atomizing. *United states patent office*, n. 125, p. 2, 1872.
- PERECIN, C. J. et al. Synthesis and Characterization of Magnetic Composite Theragnostics by Nano Spray Drying. *Materials*, v. 15, n. 5, 2022.
- RODRIGUES, M. L. et al. Euphorbia tirucalli latex loaded polymer nanoparticles: Synthesis, characterization, in vitro release and in vivo antinociceptive action. *PLoS one*, v. 17, n. 11, p. e0274432, 1 nov. 2022.
- ROSIÈRE, R. et al. New dry powders for inhalation containing temozolomide-based nanomicelles for improved lung cancer therapy. *International journal of oncology*, v. 47, n. 3, p. 1131–1142, 2015.
- RUFFEL, L. et al. Ibuprofen loading into mesoporous silica nanoparticles using Co-Spray drying: A multi-scale study. *Microporous and mesoporous materials*, v. 291, p. 109689, 2020.
- SALAMA, A. H.; SALAMA, A. A. A.; ELHABAK, M. Single step nanospray drying preparation technique of gabapentin-loaded nanoparticles-mediated brain delivery for effective treatment of PTZ-induced seizures. *International journal of pharmaceuticals*, v. 602, p. 120604, 2021.
- SAMBORSKA, K. et al. Innovations in spray drying process for food and pharma industries. *Journal of Food Engineering*, v. 321, n. January, 2022.
- SCHULZE, J. et al. Spray-Dried Nanoparticle-in-Microparticle Delivery Systems (NiMDS) for Gene Delivery, Comprising Polyethylenimine (PEI)-Based Nanoparticles in a Poly(Vinyl Alcohol) Matrix. *Small (Weinheim an der Bergstrasse, Germany)*, v. 14, n. 12, p. e1701810-- n/a, 2018.
- SILVA-ABREU, M. et al. Stabilization by Nano Spray Dryer of Pioglitazone Polymeric Nanosystems: Development, In Vivo, Ex Vivo and Synchrotron Analysis. *Pharmaceutics*, v. 13, n. 11, p. 1751, 2021.

WU, X. et al. Design and physicochemical characterization of advanced spray-dried tacrolimus multifunctional particles for inhalation. **Drug design, development and therapy**, v. 7, p. 59–72, 2013.