

Extracción de APIs con CO₂ supercrítico, procesos cGMP accesibles para industria farmacéutica

La tecnología de **fluidos supercríticos (FSC)** ofrece numerosas posibilidades de proceso aprovechables por diversos sectores industriales. Un número significativo de nombres de grandes compañías farmacéuticas se encuentran ligadas especialmente en los últimos tiempos al aprovechamiento de su potencial de separación en aplicaciones de **cromatografía supercrítica (o supercritical fluid chromatography, SFC)**, y en otras aplicaciones extractivas fruto de la madurez de la tecnología tras años en los que las aplicaciones de extracción más clásicas se desarrollaron en el ámbito alimentario a escala industrial con instalaciones monoproducción de gran tamaño.

Elvira Casas.

Departamento de Ingeniería y Procesos de AINIA centro tecnológico.

A pesar de que en el caso farmacéutico se hace imprescindible el cumplimiento de estándares de fabricación exigentes, dada la propia naturaleza de la tecnología es factible el desarrollo de procesos de extracción con CO₂ certificables bajo Good Manufacturing Practices (GMPs) aplicables con fines productivos. Este hecho junto con la existencia de una instalación industrial apta para este tipo de procesos y accesible para las empresas como Altex, acerca a la industria también la posibilidad de aprovechar el potencial de la extracción con FSC también en el ámbito farmacéutico para la **obtención de APIs de alta calidad o para la eliminación de sustancias no deseadas (restos contaminantes) en productos farmacéuticos.**

Entre las tendencias de investigación de la tecnología de

FSC se encuentran también otras aplicaciones. Algunas de ellas se encuentran en vanguardia, como en general las relacionadas con la generación de nuevos materiales o estructuras gracias a procesos como impregnación, micronización, encapsulación, etc. En este ámbito se pueden citar algunas informaciones publicadas recientemente por distintos grupos de investigación para la impregnación de ingredientes farmacéuticos activos (APIs) en implantes, estructuras destinadas a dosificación oral, etc. Este procedimiento se ha investigado por parte de varios autores para producir implantes liberadores de sustancias activas, sobre todo por su capacidad de generar implantes libres de trazas de disolventes gracias a la naturaleza de la propia tecnología (Champeau *et al.*, 2015). Un artículo reciente (Barros *et al.*, 2017) resume los prometedores resultados que ha ofrecido esta técnica para otros soportes, como las lentes de contacto

para la liberación controlada de principios activos de acción oftalmológica, sobre las que distintos grupos de investigación han probado con éxito la impregnación con dióxido de carbono supercrítico (CO₂-SC) de principios activos como acetazolamida, furbiprofeno, ciprofloxacina, etc. sin modificar características importantes como la permeabilidad al oxígeno, la humectabilidad y la transparencia de las lentes blandas. En una línea similar, la revisión incluye la impregnación de otros tipos de estructuras de aplicación biomédica en la ingeniería de tejidos como fibras de sutura, catéteres, stents, etc. pero también se señala el ámbito de la dosificación oral como uno de los más estudiados, aprovechado no solo la posibilidad de vehicular principios activos para su impregnación como la modificación de su estructura polimórfica o tamaño de partícula para su micronización (Aguar *et al.*, 2017, expone los buenos resultados obtenidos en

la reducción de tamaño de partícula en más de 250 veces de la N-acetilcisteína, detectándose *in vivo* una reducción de la dosis necesaria para conseguir determinados efectos distintos del consolidado mucolítico).

En realidad, todas las aplicaciones referidas se basan en utilizar convenientemente las propiedades de los FSC para solubilizar ciertas sustancias en función de las condiciones de proceso, como sucede en las aplicaciones extractivas, entre las que se encuentran algunas de las más habitualmente asociadas a la tecnología por su nivel de madurez a la que se suma también la innovación continua, refrendada por la constante aparición de trabajos de investigación en esta temática (a modo de ejemplo, en relación con aplicaciones farmacéuticas, un estudio reciente sobre el potencial de la extracción supercrítica para la recuperación de compuestos fitoquímicos con potencial actividad farmacológica a partir de plantas



Figura 1.

utilizadas en la medicina tradicional de Camboya-Chhouk *et al.*, 2018). Actualmente, la tecnología de extracción supercrítica se aplica dentro del sector agroalimentario y otros como la nutraceutica, cosmética o farmacéutica para la extracción de aceites esenciales, la recuperación de estimulantes y, en general, en la obtención de productos de elevada calidad. Algunos procesos se han aplicado a gran escala (para obtener cafeína, aromas de lúpulo, eliminar de nicotina del tabaco, etc.) y se está aplicando a mucha menor escala para obtener extractos de especias, aromas, aceites como el de sésamo, esencias, productos bajos en colesterol, arroz exento de plaguicidas, etc. (Brunner, 2010; Reverchon y De Marco, 2006). Mediante extracción con CO₂ se consiguen, entre otros, sustancias y principios activos naturales aptos para diversos usos como aceites a partir de semillas, frutos secos, especias y otras matrices vegetales (Figura

1), aceites esenciales y extractos botánicos, con ejemplos ya implementados en el mercado como los aceites y extractos con CO₂ a partir de semillas de granada, de calabaza, de zanahoria, cardamomo, amaranto, o romero.

Las industrias usuarias de fluidos supercríticos aumentan anualmente, habiéndose ampliado las zonas de implantación incluso al Sudeste Asiático. Sin embargo, los procesos basa-

dos en la tecnología de fluidos supercríticos aún son susceptibles de extenderse más si se superan aspectos que dificultan la implantación real en fases productivas, especialmente cuando el contexto económico requiere más que nunca minimizar los riesgos y maximizar los beneficios a partir de procesos competitivos y acordes a los estándares de calidad requeridos. En el caso de la aplicación de la extracción supercrítica

con CO₂ en farmacia, se hace necesario no solo desarrollar procesos eficientes y acordes a las estrictas exigencias de la industria sino contar con instalaciones apropiadas para llevarlos a cabo.

Extracción con CO₂ a presión: procesos certificables según GMPs e idóneos para APIs

La extracción de compuestos es una de las aplicaciones más importantes de la tecnología de FSC, caracterizándose por la gran calidad y alto valor añadido de los productos finales extraídos. Este aspecto constituye una notable ventaja de cara a aplicaciones farmacéuticas con interés por principios bioactivos naturales, al obtenerse extractos libres de sustancias tóxicas asociadas al propio proceso de producción que pueden constituir la base de APIs naturales de alto valor.

Los métodos tradicionales de extracción implican la presencia de trazas de sustancias no deseadas y de disolventes orgánicos en el producto, y en ocasiones al utilizarse temperaturas elevadas, propician la generación de sustancias indeseables que pueden ocasionar enfermedades. Con la extracción supercrítica (ESC), empleando CO₂ como disolvente, se obtienen productos funcionales (beneficiosos para la salud) a partir de matrices

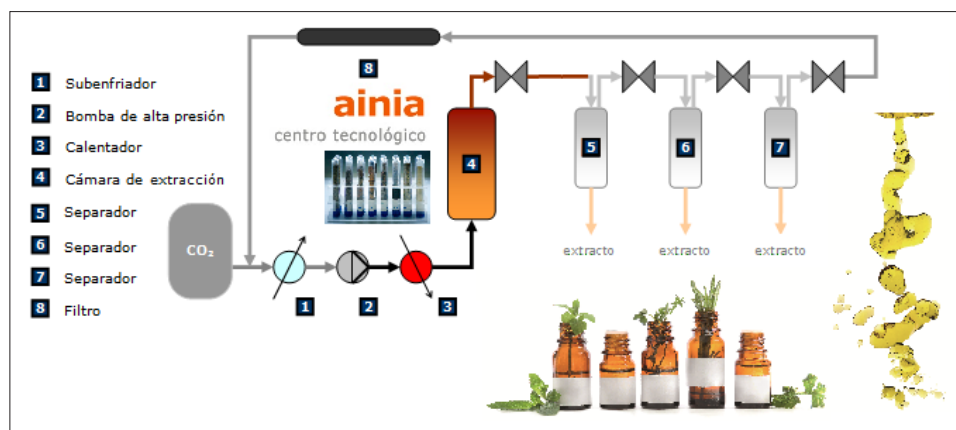


Figura 2.

TECNOLOGÍA DE LABORATORIO

naturales del modo más limpio posible y respetuoso hacia el medio ambiente, en línea con las directrices que están impulsando los paradigmas de la nueva economía europea (sostenibilidad, *low-carbon*, competitividad, etc.).

La extracción supercrítica se caracteriza por una relativa rapidez, facilidad de separación de las fases, y por la facilidad de recuperación del disolvente. El FSC más utilizado es el dióxido de carbono (CO_2 -SC), por sus amplias ventajas como ser inerte, no inflamable ni explosivo ni tóxico, ampliamente disponible y accesible a precios industrialmente soportables. Estas ventajas, unidas a la creciente preocupación de los consumidores por aspectos relacionados con la higiene, seguridad, medio ambiente y salud, hacen que su empleo tenga un gran potencial industrial (Beckman, 2003) para aplicaciones de diversa índole como:

- extracción de principios activos y sustancias aromáticas;
- obtención de aceites vegetales y aceites esenciales de alta calidad junto con desgrasado para la obtención de proteínas de alta calidad;
- eliminación de sustancias desagradables o indeseadas (olores, plaguicidas, etc.);
- impregnación de sustancias activas;
- generación de partículas para micronización y microencapsulación, entre otros; etc.

En las proximidades del punto crítico (31°C y 71 bar) y especialmente en condiciones supercríticas por encima de esos valores, el CO_2 presenta propiedades termodinámicas y de transporte singulares. Este hecho, por ejemplo, favorece el poder disolvente y la difusividad para la penetración en la matriz a extraer, modulable ajustando las condiciones de presión y temperatura al pasar



Figura 3.

por el extractor donde está la materia prima (Figura 2).

La selección de las condiciones de extracción puede resultar crucial para obtener un extracto rico en las sustancias objetivo limitando la co-extracción de sustancias de menor interés o indeseables. En este sentido, cabe considerar especialmente el comportamiento del CO_2 en las proximidades del punto crítico, en condiciones subcríticas, donde puede potenciarse la selectividad hacia ciertos componentes y minimizar las impurezas indeseadas cuya solubilidad en dichas condiciones se ven limitadas.

Sobre esta base se pueden configurar procesos industriales de extracción con CO_2 supercrítico o subcrítico con fines farmacéuticos como alternativa frente a otros procesos de extracción con disolventes, que muchas veces requieren procesos de purificación para asegurar el cumplimiento de las especificaciones respecto a componentes minoritarios y que dan lugar a degradaciones en el producto. Mediante extracción con CO_2 es posible efectuar en un mismo proceso no solo la extracción en sí sino también el fraccionamiento y la purificación, dado que con frecuencia en dichos procesos se encuentran acopladas etapas de adsorción

para purificar las corrientes de proceso y que permiten retener pequeñas cantidades de compuestos indeseados co-extraídos debidos a su solubilidad en las mismas condiciones favorables para los compuestos objetivo.

De este modo, la industria farmacéutica puede contar con procesos no solo eficientes, asequibles, limpios y sostenibles sino perfectamente alineados con los exigentes requisitos de producción gobernados por GMPs. Esto se ha constatado para uno de los posibles procesos en la planta industrial multipropósito de extracción con CO_2 denominada Altex (Figura 3), con la concesión por parte de las autoridades competentes del certificado de cumplimiento de normas de correcta fabricación de principios activos (AINIA/01-18/C.VAL).

Esta instalación de AINIA (figura 3 y que también se presentará en CPhI2018-1D66), reflejo de más de veinte años de experiencia en el desarrollo y escalado y construcción de equipos desde escala piloto para procesos con FSC, cuenta con varios extractores de 1000 litros capaces de trabajar a presiones de extracción de hasta 350 bar para posibilitar que las empresas puedan aplicar procesos con CO_2 a alta presión a escala productiva, incluyendo

la posibilidad de cumplir con los requisitos que las entidades farmacéuticas necesitan como GMPs.

En resumen, aunque parte de la industria farmacéutica ya está teniendo en cuenta las ventajas que le puede aportar la tecnología de FSC para algunas aplicaciones, siguen creciendo las posibilidades de innovación basadas en esta tecnología avanzada. Más concretamente, puede conseguir sustancias naturales de alta pureza de utilidad farmacéutica a través de procesos de extracción con CO_2 a presión (supercrítico pero también subcrítico) industrialmente viables y ecoeficientes y compatibles con los requisitos de certificación GMP necesarios para la fabricación de APIs ◀◀

BIBLIOGRAFÍA

- Aguilar, G.P.S., Marcon M., Mocelin R., Herrmann A.P., Chaves L. M.P.C., Piato A.L., Lanza M., Oliveira J.V., 2017. Micronization of N-acetylcysteine by supercritical fluid: Evaluation of in vitro and in vivo biological activity, *The Journal of Supercritical Fluids*, 130, 2017, 282-291.
- Barros A.A., Silva J.M., Craveiro R., Paiva A., Reis L.R., Duarte A.R.C., 2017. Green solvents for enhanced impregnation processes in biomedicine, *Current Opinion in Green and Sustainable Chemistry*, 5, 2017, 82-87.
- Beckman, E. J. (2003). Green chemical processing using CO_2 . *Industrial and Engineering Chemistry Research*, 42(8), 1598-1602.
- Brunner, G. 2010. *Annu. Applications of Supercritical Fluids*. *Annu. Rev. Chem. Biomol. Eng.* 2010. 1:321-42.
- Champeau M., Thomassin J.-M., Tassain T., Jérôme C., 2015. Drug loading of polymer implants by supercritical CO_2 assisted impregnation: A review. *Journal of Controlled Release*, 209, 248-259.
- Chhouk, K. Wahyudiono, Kanda H., Goto M., 2018. Efficacy of supercritical carbon dioxide integrated hydrothermal extraction of Khmer medicinal plants with potential pharmaceutical activity. *Journal of Environmental Chemical Engineering*, 6, Issue 2, 2944-2956.
- Reverchon E. y De Marco, I. 2006. Review. Supercritical fluid extraction and fractionation of natural matter. *J. of Supercritical Fluids* 38 (2006) 146-166.