



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**Innovación en la tecnología y fabricación de
cápsulas de gelatina blanda "Softgels"**

TRABAJO MONOGRÁFICO DE ACTUALIZACIÓN

Que para obtener el título de
Química Farmacéutico Bióloga

PRESENTA

Damaris Llarina Ruiz Colín

DIRECTOR DE TMA

M. en C. Enrique Amador González



Ciudad Universitaria, Cd. Mx., 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Profesor: Enrique Amador González
VOCAL: Profesor: Jorge Esteban Miranda Calderón
SECRETARIO: Profesor: María Del Rosario López García
1er. SUPLENTE: Profesor: Gerardo Leyva Gómez
2° SUPLENTE: Profesor: Andrea Saori Majluf Trejo

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA: LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA

ASESOR DEL TEMA: ENRIQUE AMADOR GONZÁLEZ

SUSTENTANTE (S): RUIZ COLÍN DAMARIS LLARINA



ÍNDICE GENERAL

OBJETIVOS	10
INTRODUCCIÓN.....	11
1 Generalidades de cápsulas de gelatina blanda "softgels"	13
1.1 Formas y tamaños de softgels.....	16
1.2 Ventajas de las cápsulas de gelatina blanda.....	18
1.3 Desventajas de las cápsulas de gelatina blanda	19
1.4 Proceso general de fabricación de cápsulas de gelatina blanda	19
1.5 Biodisponibilidad	20
1.5.1 Ejemplo de comparación de biodisponibilidad.....	22
1.6 Pruebas de control de calidad de cápsulas de gelatina blanda.....	23
1.6.1 Apariencia.....	24
1.6.2 Dimensiones	25
1.6.3 Disolución.....	25
1.6.4 Desintegración	26
1.6.5 Prueba de estallido.....	26
1.6.6 Espesor de la cubierta de gelatina.....	28
Referencias.....	29
2 Gelatina para la cubierta de cápsulas blandas.....	31
2.1 Gelatina como materia prima.....	31
2.1.1 Propiedades fisicoquímicas de la gelatina.....	31
2.1.2 Extracción de la gelatina.....	35
2.2 Solución de gelatina para la cubierta de cápsulas de gelatina blanda...39	
2.2.1 Composición de la cubierta de cápsulas de gelatina blanda	39
2.2.2 Preparación de la solución de gelatina	43
2.2.3 Calidad de la solución de gelatina	44
Referencias.....	48
3 Formulación y fabricación.....	50
3.1 Formulación de relleno.....	50
3.1.1 Clasificación para el sistema de formulación de lípidos.....	53
3.1.2 Ejemplos de formulación de relleno.....	56
3.2 Fabricación de cápsulas de gelatina blanda	56

3.2.1	Formulación.....	63
3.2.2	Formación de los listones de gelatina	63
3.2.3	Encapsulación	64
3.2.4	Sellado.....	65
3.2.5	Secado.....	66
3.2.6	Acondicionamiento.....	68
3.3	Control y automatización de procesos modernos.....	69
	Referencias.....	71
4	Innovación y Tecnología en Softgels	73
4.1	Cápsulas libres de gelatina	73
4.1.1	Generalidades de las cápsulas libres de gelatina blanda	74
4.1.2	Ventajas y beneficios de las cápsulas libres de gelatina (cápsulas libres de gelatina).....	75
4.1.3	Componentes de la cubierta de la cápsula libre de gelatina blanda	76
4.1.4	Formulación del gel para la cubierta de cápsulas libres de gelatina	83
4.1.5	Proceso de fabricación de cápsulas blandas libres de gelatina	86
4.2	Recubrimiento de cápsulas blandas.....	90
4.2.1	Formulación de recubrimiento entérico.....	91
4.2.2	Preparación de dispersión de recubrimiento	95
4.2.3	Proceso de recubrimiento.....	96
4.3	Recubrimiento de tabletas con gelatina	100
4.3.1	Proceso de recubrimiento por "enrobing process" o "envoltura" ..	101
4.4	Relleno de cápsulas blandas de liberación controlada	104
4.4.1	Formulación del relleno.....	107
4.4.2	Proceso de fabricación.....	109
4.5	Twist off softgels.....	111
4.5.1	Formulación de relleno	112
4.5.2	Proceso de fabricación de twist off softgels.....	112
4.6	Unigel Softgels.....	113
4.6.1	Ejemplos de formulación de relleno de unigels	114
4.6.2	Proceso de fabricación.....	116
4.7	Chewable softgel.....	117



4.7.1	Formulación de chewable softgels	118
4.7.2	Proceso de fabricación de chewable softgels.....	123
4.8	Softgels con probióticos.....	125
4.8.1	Formulación.....	126
4.8.2	Proceso de fabricación.....	129
	Referencias	132
5	Discusión	138
6	Conclusiones	141
	ANEXO 1	143
	ANEXO 2.	146



ÍNDICE DE IMÁGENES

Imagen 1. Cápsulas de gelatina blanda "softgels"	14
Imagen 2. Softgels de forma esférica	16
Imagen 3. Softgels en forma oblonga.....	16
Imagen 4. Softgels en forma oval	16
Imagen 5. Comparación de la concentración plasmática de melatonina (pg/mL) después de la administración oral de 1 mg de polvo de melatonina, 3 mg de polvo de melatonina y 1 mg de melatonina en softgel.	23
Imagen 6. Prueba de estallido	26
Imagen 7. Analizador de texturas CT3	27
Imagen 8. Estructura de las cadenas proteicas del colágeno.....	32
Imagen 9. Estructura química de la gelatina.....	33
Imagen 10. Prueba de Resistencia al bloom.....	46
Imagen 11. Proceso de manufactura, R. P. Scherer, 1932	58
Imagen 12. Tanque de mezclado y su corte transversal.....	61
Imagen 13. Maquina encapsuladora de cápsulas de gelatina blanda "Softgels"	62
Imagen 14. Formación de listones de gelatina.....	63
Imagen 15. Bandas de Gelatina que conforman la cubierta de softgels.....	64
Imagen 16. Lugar de la encapsuladora donde se lleva a cabo la encapsulación	65
Imagen 17. Ejemplificación de sellado de softgels bicolor.....	65
Imagen 18. Túnel de secado.....	66
Imagen 19. Vista interna de un túnel de secado de cápsulas blandas	66
Imagen 20. Bandejas apilables para el secado final de softgels	67
Imagen 21. Bandeja de secado secundario de softgels	68
Imagen 22. Cápsulas blandas en blister	69
Imagen 23. Cápsulas libres de gelatina	73
Imagen 24. Estructura química de las carrageninas kappa e iota.....	77
Imagen 25. Estructura del almidón.....	82
Imagen 26. Esquema de un dispositivo de extrusión	88
Imagen 27. Dispositivo de extrusión adaptado a la encapsuladora.....	89
Imagen 28. Preparación de suspensión de recubrimiento	96
Imagen 29. Equipo de recubrimiento automatizado. Pilot™ system.	97
Imagen 30. Bombo de recubrimiento donde son colocadas las softgels.....	98
Imagen 31. Recubrimiento de softgels.....	98
Imagen 32. Softgels en forma esférica recubiertas.....	99
Imagen 33. Tabletas recubiertas de gelatina.....	100
Imagen 34. Tabletas en diversas formas recubiertas con gelatina (bicolor)....	101
Imagen 35. Tabletas recubiertas de gelatina.....	102
Imagen 36. Enrobing process.....	103



Imagen 37. Esquema del destino de los liposomas después de la administración oral 106

Imagen 38. Esquema de liberación del API contenido en liposoma..... 107

Imagen 39. Liposoma, la parte lipofílica del liposoma contiene a los fármacos de naturaleza hidrofóbico, mientras que la parte hidrofílica contiene a los fármacos de naturaleza hidrofílico. 107

Imagen 40. Twist off softgels 111

Imagen 41. Softgel rellena de pellets 113

Imagen 42. Softgel rellena de tabletas 114

Imagen 43. Softgels rellenas de softgels..... 114

Imagen 44. Chewable softgels..... 118

Imagen 45. Chewables softgels de tratamiento cardiológico. 124

Imagen 46. Chewable softgels pediátricas..... 124

Imagen 47. Microcápsula de probióticos para el relleno de softgels 126

Imagen 48. Equipo liofilizador. LYOVAC™ Pharma Freeze Dryer 130



ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Ejemplos de tamaños de las softgels en diferentes formas físicas	17
Tabla 2. Formulaci3n de la cubierta de la softgel	43
Tabla 3. Sistema de clasificaci3n de formulaci3n de l3pidos	55
Tabla 4. Formulaci3n de softgels de ibuprofeno	56
Tabla 5. Diferencias entre las formulaciones de softgels y c3psulas libres de gelatina	83
Tabla 6. Formulaci3n general de gel para la cubierta de c3psulas blandas libres de gelatina	85
Tabla 7. Patente PCT WO 00/10538 de Banner Pharmacaps	85
Tabla 8. Patente US 6949256 B2	86
Tabla 9. Formulaci3n de catalent pharma solutions	86
Tabla 10. Formulaci3n 1 de soluci3n de recubrimiento ent3rico	93
Tabla 11. Formulaci3n 2 de soluci3n de recubrimiento ent3rico	94
Tabla 12. Recubrimientos m3s utilizados en la industria	94
Tabla 13. Formulaci3n de soluci3n de gelatina para recubrimiento por "enrobing process"	102
Tabla 14. Ejemplo de formulaci3n de relleno de liberacion controlada para softgels	108
Tabla 15. Ejemplo de formulaci3n de relleno de softgels twist off	112
Tabla 16. Grupos farmacol3gicos utilizados en la formulaci3n de unigels	115
Tabla 17. Ejemplos de relleno en unigel	116
Tabla 18. Ejemplo 1 de formulaci3n de la cubierta para chewable softgels	121
Tabla 19. Ejemplo 2 de formulaci3n de la cubierta para chewable softgels	121
Tabla 20. Ejemplo de formulaci3n de relleno para chewable softgels	122
Tabla 21. Microorganismos considerados como probi3ticos	128
Tabla 22. Ejemplo de formulaci3n de microencapsulaci3n de probi3ticos	128
Tabla 23. Ejemplo de formulaci3n de softgel con suspensi3n de probi3ticos	129



ÍNDICE DE DIAGRAMAS

Diagrama 1.	Extracción de Gudmundsson y Hafsteinsson (1997)	37
Diagrama 2.	Extracción de gelatina tipo "A" y tipo "B"	38
Diagrama 3.	Preparación de la solución de gelatina al 6 m/m, para la prueba de Bloom	46
Diagrama 4.	Proceso de manufactura de softgels	60
Diagrama 5.	Proceso de extracción de carragenina a partir de las algas rojas	79
Diagrama 6.	Fabricación de gel para cápsulas libres de gelatina	87
Diagrama 7.	Producción de liposomas	110

OBJETIVOS

- Objetivo General

Redactar un material bibliográfico mediante el análisis de la información más actualizada de las cápsulas de gelatina blanda "Softgels" que sirva como fuente de consulta para los alumnos, formuladores farmacéuticos y otros profesionales que se encuentren dentro del desarrollo de cápsulas de gelatina blanda.

- Objetivos Particulares

Explicar el proceso de producción de cápsulas de gelatina blanda incluyendo, su formulación, los equipos utilizados y los parámetros críticos de manufactura, mediante la recopilación y sistematización de la información actualizada en la tecnología farmacéutica.

Describir las nuevas tecnologías de las cápsulas de gelatina blanda, así como el proceso de producción.

Redactar una discusión sobre la diferencia que hay entre las cápsulas de gelatina blanda convencionales y las nuevas tecnologías innovadoras a los científicos de formulación que están considerando desarrollarlas para sus compuestos terapéuticos.

INTRODUCCIÓN

La cápsula de gelatina blanda ("softgel") es una forma farmacéutica sólida que se forma por una cubierta hecha a base de gelatina, plastificante, agua y otros componentes, la softgel en su interior encapsula a una formulación que puede ser líquida, sólida o semisólida. El químico formulador se enfrenta a grandes problemas cuando el fármaco utilizado se caracteriza por ser de baja solubilidad y/o de baja biodisponibilidad (Fármacos de clase II, III y IV según la clasificación biofarmacéutica), por ello los softgels se han convertido en la forma farmacéutica más práctica para el formulador, ya que la matriz está diseñada para solubilizar y mejorar la biodisponibilidad oral de un compuesto poco soluble.

Además de mejorar la biodisponibilidad del fármaco, las cápsulas tienen la ventaja de encapsular compuestos oleosos, más de una forma farmacéutica, dar mayor estabilidad farmacéutica y a su vez una mejor uniformidad de contenido. Proporcionando una tasa superior de absorción del fármaco en comparación con otras formas farmacéuticas convencionales.

Las cápsulas de gelatina blanda tienen muchas ventajas sobre otras formas farmacéuticas sólidas como enmascaramiento de sabores y olores desagradables, mayor estabilidad y protección del principio activo encapsulado, las softgels se utilizan en muchas otras aplicaciones, por ejemplo, para productos farmacéuticos, suplementos alimenticios, aplicaciones cosméticas e incluso productos recreativos como perlas de pintura.

En este trabajo una softgel convencional es una forma farmacéutica hecha de gelatina blanda rellena de diversos componentes. Actualmente además de las cápsulas de gelatina blanda convencionales también se han

desarrollado diferentes tipos de cápsulas de gelatina blanda, innovando y aumentando los beneficios de esta forma farmacéutica como "twist off" softgels (cápsulas blandas de apertura por torsión), "unigel" softgels (más de una forma farmacéutica encapsulada), recubrimiento de tabletas con gelatina, softgels de liberación modificada, "chewable" softgels (cápsulas masticables), softgels con probióticos, "softgels-no gelatin" (cápsulas cuya cubierta no es de gelatina o cápsulas libres de gelatina).

Finalmente hablar de la innovación de softgels no solo es en las nuevas formas, tipos y campos de aplicación sino también en el equipo y la tecnología utilizada para su producción.

1 GENERALIDADES DE CÁPSULAS DE GELATINA BLANDA "SOFTGELS"

Las cápsulas de gelatina blanda "softgels" de manera histórica fueron desarrolladas por Mothes y Dublanc en 1834 mediante un método de sellado por goteo de la solución de gelatina, utilizando moldes de hierro individuales y un gotero que permitía el llenado de la cápsula, los métodos posteriores utilizaron placas con hoyuelos que permitían la formación de cápsulas. La comercialización de softgels se realizó por primera vez en 1870 en E.U.A. Fue en 1933 cuando Robert Pauli Scherer desarrolló una técnica más original usando un troquel rotatorio lo que permitió el llenado de la cápsula mediante un moldeo de soplado (Jones, 2004).

La softgel es una pieza herméticamente sellada por una cubierta hecha a base de gelatina, generalmente el relleno es una solución o suspensión sin burbujas de aire o gas (B. Srividya, 2014). De manera estándar la forma de fabricación oral es oblonga, oval y redonda (services, 2015). Mientras que el número de la cápsula de gelatina blanda (tamaño volumétrico) es representado por su capacidad nominal en mínimas (Swaebriek, 2007).

La gelatina se ha usado predominantemente como el formador de la cubierta para las softgels. Sin embargo, en los últimos años en innovación de las softgels, se ha trabajado con otros tipos de polímeros que remplazan a la gelatina de la cubierta, de manera parcial o totalmente en el proceso de fabricación o bien para modificar las propiedades de la cubierta, estas cápsulas son conocidas como cápsulas libres de gelatina o "softgels no-gelatin" (Mazzitelli, 2017).

La tecnología de la cápsula de gelatina blanda puede optimizar el desempeño farmacocinético de los compuestos y proporcionar una mejor

absorción, lo que lleva a niveles sanguíneos más altos y un inicio de acción más rápido para mejorar el perfil terapéutico y ofrecer mejores tratamientos a los pacientes. En la industria farmacéutica se usan numerosas formulaciones de relleno a base de lípidos para encontrar la mejor solución que optimice la biodisponibilidad de cada compuesto (Catalent, 2011).

Dentro del área farmacéutica las softgels son ampliamente elegidas como forma farmacéutica ideal por la variedad de fármacos que pueden ser encapsulados, aspectos de seguridad tanto para el operador como para el ambiente dentro del proceso de fabricación y por supuesto por la preferencia que tiene el paciente en su elección (Reich, 2004).

Después de que el consumidor coloca la cápsula en su boca y la traga, la cápsula viaja a través del tracto gastrointestinal y, los ingredientes se liberan por ruptura, disolución, fusión o difusión. La velocidad a la que ocurren estos procesos depende en gran medida de la resistencia de la cubierta de la cápsula (Freeman, Best Practice: Testing Softgel Capsules, 2016).



Imagen 1. Cápsulas de gelatina blanda "softgels"
Tomada de Softgels by procaps, 04 junio 2018

Las cápsulas de gelatina blanda generalmente contienen un relleno de naturaleza hidrofóbica. Algunos ejemplos de relleno son (Koon):

- ⇒ Soluciones
- ⇒ Semisólidos
- ⇒ Sistemas de liberación de fármacos autoemulsificables (SEDDS, self-emulsifying drug delivery system)
- ⇒ Sistemas de liberación de fármacos automicroemulsificables (SMEDDS, self-microemulsifying drug delivery systems)
- ⇒ Tabletas
- ⇒ Cápsulas de gelatina blanda
- ⇒ Gránulos / microgránulos
- ⇒ Pellets
- ⇒ Una cápsula de gelatina blanda + tabletas

Sin embargo, es importante mencionar que existen excipientes que poseen propiedades fisicoquímicas no compatibles con los excipientes de la cubierta de softgels. Algunos ejemplos son (Koon):

- ⇒ Soluciones con un alto contenido de agua (mayor al 5%)
- ⇒ Altas cantidades de ingredientes higroscópicos (mayor al 5%), por ejemplo, glicerina, sorbitol, propilenglicol.
- ⇒ Rellenos cuyo valor de pH sea extremadamente alcalino o ácido
- ⇒ Relleno cuya composición contenga componentes de bajo peso molecular como los alcoholes

1.1 FORMAS Y TAMAÑOS DE SOFTGELS

Como ya se había mencionado, la forma ideal de la softgel puede ser redonda (esférica), oval u oblonga (Procaps, 2018).



Imagen 2. Softgels de forma esférica
Tomada de Softgels by procaps, 04 junio 2018



Imagen 3. Softgels en forma oblonga
Tomada de Softgels by procaps, 04 junio 2018



Imagen 4. Softgels en forma oval
Tomada de Softgels by procaps, 04 junio 2018

Para cualquiera de las formas anteriores, el volumen de relleno en la cápsula de la gelatina blanda define el número de mínimas correspondiente, el número de mínimas tiene un valor significativo; dónde $1\text{cm}^3 = 16.23$ mínimas, por ejemplo (Bergstrom, Tindal, & Dang, 2007):

Tabla 1. Ejemplos de tamaños de las softgels en diferentes formas físicas

Tipo de Softgel	#	Mínimas	Volumen de dosificación (mL)
	3	3	0.185
	6	6	0.37
	9	9	0.554

En el anexo 1 de este trabajo se muestran algunos ejemplos de diversas formas y tamaños de cápsulas de gelatina blanda que hay en la industria farmacéutica.

La industria farmacéutica define la forma y el tamaño de la cápsula de gelatina blanda de acuerdo con la exigencia del paciente, para con ello asegurar el apego al cumplimiento terapéutico (U.S. Department of Health and Human Services, 2015).

La Guía de "Tamaño, forma y otros atributos físicos de tabletas y cápsulas genéricas" para industrias, estima que 16 millones de los pacientes tienen dificultad de ingesta de una cápsula de tamaño grande, por lo que

prefieren tragar una cápsula pequeña, por tal situación la industria recurre a la producción de tamaños pequeños de cápsulas. El tamaño y la forma de las cápsulas afectan el tránsito del producto a través del tracto gastrointestinal y esto puede llevar a diversos efectos adversos como lesiones el esófago, dolor, úlceras, estenosis, náuseas y asfixia (U.S. Department of Health and Human Services, 2015).

Finalmente, el tamaño de la softgel queda definido por la cantidad de API a dosificar, sin embargo, para cumplir con la exigencia del paciente, entonces se modifica la forma de la softgel para facilitar la ingesta y evitar efectos adversos (U.S. Department of Health and Human Services, 2015).

Debido a sus cualidades, las cápsulas de gelatina blanda abarcan un amplio lugar dentro de los productos de la industria farmacéutica en los últimos años. Hoy en día también son usadas en el área de cuidado personal, en cosméticos, suplementos alimenticios y productos farmacéuticos, incluso las perlas de pintura se forman en máquinas de softgel (Koon).

1.2 VENTAJAS DE LAS CÁPSULAS DE GELATINA BLANDA

Las cápsulas de gelatina blanda:

- ⇒ Mejoran la biodisponibilidad de los compuestos de clase II, III y IV de la clasificación biofarmacéutica
- ⇒ Son ideales para contener aceites y emulsiones
- ⇒ Brindan una mayor estabilidad del contenido, protegiendo al compuesto encapsulado contra el oxígeno o la luz
- ⇒ Mejoran la uniformidad del contenido
- ⇒ Son fáciles de ingerir
- ⇒ Incluyen diferentes formas, tamaños y colores para facilitar su identificación para pacientes que toman diversos medicamentos

- ⇒ Las alteraciones del softgel se identifican fácilmente
- ⇒ Enmascaramiento de sabores desagradables
- ⇒ Fácil disolución en los jugos gástricos

(Capsules, 2016) (Koon) (Bergstrom, Tindal, & Dang, 2007)

1.3 DESVENTAJAS DE LAS CÁPSULAS DE GELATINA BLANDA

Las cápsulas de gelatina blanda:

- ⇒ No se pueden administrar en personas inconscientes
- ⇒ Son susceptibles a la temperatura alta y a la humedad
- ⇒ El proceso de fabricación tiene un costo elevado
- ⇒ No pueden ser administradas en pacientes pediátricos

(Capsules, 2016) (Koon) (Bergstrom, Tindal, & Dang, 2007)

1.4 PROCESO GENERAL DE FABRICACIÓN DE CÁPSULAS DE GELATINA BLANDA

Previo al proceso de fabricación de cápsulas de gelatina blanda deben cuidarse pasos críticos como, comprobar la compatibilidad de los excipientes utilizados en el relleno y los excipientes utilizados para la cubierta de la gelatina, el desarrollo del prototipo escalado al proceso del lote de fabricación, rendimiento de las materias primas durante la fabricación. Sí estos parámetros no son debidamente cuidados, de manera inmediata después de la encapsulación se podrán observar todas las incompatibilidades de excipientes o bien durante y después de su almacenamiento.

Además de las características anteriores, deben cuidarse otros parámetros durante la fabricación, estos son, la temperatura, orden de adición de excipientes y condiciones de mezclado. Dichos parámetros son regulados durante la etapa de desarrollo del prototipo y escalamiento de lote, ya que durante el diseño de desarrollo se puede ir regulando y

controlando la humedad, dureza de la cubierta mediando las etapas de secado y su optimización, la reducción en la humedad de llenado se acompaña de un aumento en la dureza de la cápsula (Reich, 2004).

La fabricación de cápsulas de gelatina blanda consta de varias operaciones casi simultáneas que suceden en un orden específico de tal manera que el lote puede ser completado en un día (Bergstrom, Tindal, & Dang, 2007).

El proceso general de fabricación se lleva a cabo de la siguiente manera (Hamilton, 2017):

1. Preparación de la gelatina como materia prima
2. Preparación de la solución para la cubierta de las cápsulas de gelatina blanda
3. Preparación del relleno de la softgel
4. Formación de las bandas de gelatina (cubierta)
5. Dosificación de la cápsula
6. Sellado de las cápsulas de gelatina blanda
7. Secado primario y secundario de las cápsulas de gelatina blanda
8. Acondicionamiento de las cápsulas de gelatina blanda

Cada etapa del proceso será detallada en el capítulo 3 de este trabajo.

1.5 BIODISPONIBILIDAD

Se estima que aproximadamente el 40-50% de los nuevos fármacos poseen una baja solubilidad acuosa, clase II (baja solubilidad y alta permeabilidad) y clase IV (baja solubilidad y baja permeabilidad) de la clasificación Biofarmacéutica (BCS, Biopharmaceutical Classification System) (Sharif Md, 2018) (Ketan Savjani, 2015).

Los fármacos hidrofóbicos no pueden disolverse fácilmente en agua, pero cuando se incluyen en formas de dosificación sólidas, su velocidad de disolución es generalmente baja y la absorción varía dando como resultado una biodisponibilidad muy baja. La biodisponibilidad de estos fármacos se puede mejorar en presencia de ácidos grasos (monoglicéridos, diglicéridos o triglicéridos). Los ácidos grasos solubilizan los fármacos hidrofóbicos en el intestino y permiten una absorción más rápida (Sandeep Kalepu, 2013).

Actualmente se han desarrollado estrategias de formulación para superar estos desafíos que utilizan sistemas de administración de fármacos autoemulsificables (SEDDS) o sistemas de administración de fármacos automicroemulsificables (SMEDDS). En el desarrollo de estos sistemas los disolventes más utilizados son de naturaleza lipofílica más un tensoactivo y de ser necesario un co-disolvente que permite aumentar la absorción. Con ello se genera una emulsión o microemulsión espontánea cuando se encuentra en un medio acuoso que presentan el fármaco a los sitios de absorción (en el TGI) en una forma que permite una fácil absorción del fármaco (Sandeep Kalepu, 2013).

La mayoría de los SEDDS y SMEDDS son líquidos móviles a temperatura ambiente y, como tal, son formulaciones adecuadas para el desarrollo de formas de dosificación en cápsulas de gelatina blanda. En los últimos años se han desarrollado varios productos de softgels utilizando vehículos de relleno que corresponden a las Formulaciones del Sistema de Clasificación de Formulación de Lípidos (LFCS, lipophilic formulation classification system). Estos sistemas son una de las tecnologías emergentes diseñadas para abordar los desafíos de la solubilidad. Encapsular o solubilizar el fármaco en excipientes lipídicos puede conducir a una mayor absorción, dando como resultado una mejor biodisponibilidad de la softgel (Sandeep Kalepu, 2013).

Las cápsulas de gelatina blanda también pueden incorporar fosfolípidos, polímeros o gomas naturales para atrapar el fármaco activo dentro de la cubierta de gelatina con un recubrimiento externo lo que proporciona una característica de liberación retardada. Esto permite a su vez que el ingrediente farmacéutico activo (API, Active Pharmaceutical Ingredient) alcance la concentración plasmática máxima más rápidamente. También permiten una concentración plasmática máxima mayor en comparación con las formulaciones de comprimidos equivalentes. Finalmente, pueden mejorar significativamente la biodisponibilidad de API hidrofóbicos (Norman Sroud, 2015).

1.5.1 Ejemplo de comparación de biodisponibilidad

Sara Proietti y su equipo de trabajo realizaron un estudio de comparación de biodisponibilidad entre cápsulas de gelatina blanda que contenían melatonina y el polvo de melatonina, para conocer la diferencia de los valores de parámetros farmacocinéticos, en El Centro de Obstetricia y Ginecología de AGUNCO (Roma, Italia).

La metodología realizada fue la siguiente:

Los voluntarios se dividieron en tres grupos diferentes; 20 individuos recibieron 1 mg de polvo de melatonina, 20 individuos recibieron 3 mg de polvo de melatonina y los 20 restantes recibieron una cápsula de gelatina blanda rellena de 1 mg de melatonina. Para obtener el parámetro de biodisponibilidad se realizó una prueba de concentración de melatonina en el plasma de los individuos, mediante un análisis cuantitativo de la melatonina extraída del plasma usando cromatografía de gases y espectrometría de masas.

Los resultados obtenidos fueron que 3 mg de melatonina administrados en polvo comparado con 1 mg de melatonina administrada en la cápsula

de gelatina blanda obtuvieron una biodisponibilidad similar. Y 1 mg de melatonina en polvo administrado tiene una biodisponibilidad menor que 1 mg de melatonina contenido en una softgel. Lo que se puede observar en la imagen 5.

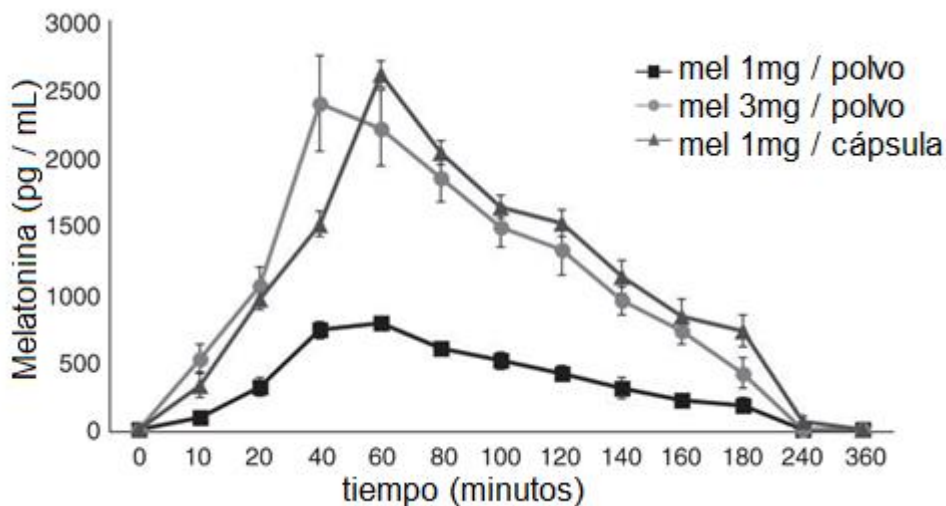


Imagen 5. Comparación de la concentración plasmática de melatonina (pg/mL) después de la administración oral de 1 mg de polvo de melatonina, 3 mg de polvo de melatonina y 1 mg de melatonina en softgel.

Tomada de Soft gel capsules improve melatonin's bioavailability in humans, 2016.
Editada por Damaris Ruiz

El estudio concluyó que, el desarrollo de cápsulas de gelatina blanda tiene la capacidad de realizar una absorción uniforme, más rápida y mejorada en comparación con la administración de polvo. Porque mostraron una biodisponibilidad mejorada, incluso con una dosis baja del principio activo (1 mg), lo que representa una ventaja clínica para el tratamiento de varios trastornos fisiológicos y patológicos (Sara Proietti, 2014).

1.6 PRUEBAS DE CONTROL DE CALIDAD DE CÁPSULAS DE GELATINA BLANDA

Todo producto dentro de la industria debe cumplir con pruebas de calidad, para saber si los productos están aptos para su uso. Las pruebas a realizar acordadas por las especificaciones de la farmacopea (FEUM, USP, etc.)

son, apariencia, dimensiones (longitud y ancho), disolución y desintegración.

Sin embargo, hoy en día la industria ha decidido realizar pruebas cuyos datos permiten conocer los puntos críticos o las fallas detectadas durante el proceso, es decir; que calidad tiene las cápsulas de gelatina blanda desde su diseño de proceso hasta llegar al producto terminado. Estas pruebas son, Prueba de depresión en milímetros, prueba de depresión en porcentaje, prueba de depresión con fuerza fija y prueba de estallido.

La NOM-059, indica que el control de proceso es una verificación realizada durante la fabricación para el seguimiento, y de ser necesario, ajuste del proceso (NOM-059-SSA1-2015). El control de proceso es un conjunto de herramientas que permite visualizar, detectar e identificar las causas asignables de variación en cualquier proceso de manufactura (Bereman, y otros, 2014) (WHO, 2009).

Los controles de proceso implementados en la manufactura de cápsulas de gelatina blanda son:

- ⇒ Espesor de la banda de gelatina que forma la cubierta
- ⇒ Temperatura para cada etapa del proceso de fabricación

1.6.1 Apariencia

Esta prueba de control de calidad depende de las especificaciones como producto final y las establece el fabricante.

Las especificaciones que las cápsulas de gelatina blanda deben cumplir generalmente son; forma, aspecto y propiedades organolépticas (color, olor, sabor y textura).

1.6.2 Dimensiones

La especificación de dimensiones depende de la capacidad de la cápsula de gelatina blanda, es decir la cantidad de relleno contenido. Todas las cápsulas de gelatina blanda deben cumplir con una longitud, ancho y peso repetible en el lote final.

1.6.3 Disolución

La disolución es una prueba analítica que permite evaluar el perfil de liberación de una forma farmacéutica, midiendo el porcentaje de API que es liberado, la disolución se lleva a cabo en un medio de disolución cuyas condiciones son controladas en un periodo de tiempo definido (Farmacopea de los estados unidos mexicanos, 2014).

Esta determinación es una prueba que debe cumplirse de acuerdo con la metodología dictada por la farmacopea del país que analiza la forma farmacéutica. A su vez debe seguirse la especificación de la monografía correspondiente de cada medicamento.

Los problemas que se pueden presentar en el perfil de disolución son dependientes de la formulación de la cápsula de gelatina blanda, pues generalmente el API se disuelve o suspende en aceite antes de la encapsulación. La existencia de la fase lipídica puede dificultar la liberación del fármaco, y la capa de aceite o las gotas de aceite pueden causar problemas de muestreo. Por lo que la escasa solubilidad acuosa del fármaco llega a ser un problema que puede provocar una disolución lenta o incompleta (Jack Hu, 2005) (Claudia Silva, 2017) (Acosta, 2017) (Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 2014).



1.6.4 Desintegración

Para cumplir con la especificación de esta prueba es necesario tener datos dentro del intervalo aceptado por la monografía de cada API contenido en el relleno de la softgels. O bien si hay un recubrimiento adicionado en la cápsula este tiempo de desintegración se verá afectado. De manera general esta prueba permite conocer el tiempo para que la cápsula se desintegre en un fluido de prueba (Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 2014).

Las especificaciones para la prueba de desintegración se detallan en la monografía correspondiente al medicamento contenido en el relleno, pero de manera general se coloca una cápsula en cada uno de los 6 tubos, omitiendo el uso del disco. El aparato se pone en operación utilizando como líquido de inmersión agua a 37 ± 2 °C, o bien, el líquido de inmersión especificado en la monografía respectiva (Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 2014).

1.6.5 Prueba de estallido

La prueba de estallido se realiza con un analizador de texturas, como se muestra en imagen 6. Anteriormente esta prueba se realizaba en un durómetro como el que es utilizado en la prueba de dureza para tabletas (Lee, 2015).



Imagen 6. Prueba de estallido
 Figura editada por Damaris Ruiz 12 junio 2018

Esta es una prueba mide la fuerza requerida para hacer estallar la cápsula de gelatina blanda, con ellos se determinan la calidad, en cuanto a consistencia, elasticidad de la cápsula blanda e integridad del sellado de la cubierta. También ayuda a documentar el progreso de secado (Lee, 2015).

Otra manera para determinar la resistencia de la cubierta de la cápsula blanda es haciendo uso del analizador de texturas en una prueba de penetración con una sonda cilíndrica de 2 mm de diámetro (como se muestra en la imagen 7) y una celda de carga de 4.5 kg. El analizador de textura también cuantifica la elasticidad de la cubierta de la softgel al medir la deformación de la pared a una carga de compresión definida (Lee, 2015).



Imagen 7. Analizador de texturas CT3

Tomada de CONCEREAL consultores cerealistas 12 junio 2018

La resistencia del sello puede determinarse usando una sonda de compresión con un diámetro mayor que el diámetro de la cápsula (por ejemplo, una sonda de cilindro de 36 mm). El sello se coloca perpendicular a la sonda y se mide la fuerza para romper el sello de la cubierta (Freeman, Best Practice: Testing Softgel Capsules, 2016).

1.6.6 Espesor de la cubierta de gelatina

El espesor de la banda de gelatina depende propiamente de la formulación que usa el fabricante, sin embargo, se recomienda que la cubierta tenga un grosor de entre 0.9 y 1.1 mm (Rao, Chakrabarti, & Ravishankar, 2013).

REFERENCIAS

- Acosta, C. S. (2017). Live webinar on dissolution performance of SCG. *softigel by procaps*.
- B. Srividya, C. S. (2014). Capsules and it's technology. *Raghavendra Institute of Pharmaceutical Education and Research, Ananthapuramu*, 1.
- Bergstrom, D. H., Tindal, S., & Dang, W. (2007). Capsule, soft. En J. Swaebrick, *Encyclopedia of pharmaceutical tecnology* (pág. 419). North America: Advisory Board.
- Capsules, T. &. (2016). Liquid - filled capsules. *Tablets & Capsules*.
- Catalent. (2011). Optimal drug delivery solutions. Better treatments. *Catalent Pharma Solutions*, 3.
- Claudia Silva, J. A. (2017). Dissolution testing. *Tablets & capsules by Procaps*.
- Farmacopea de los estados unidos mexicanos. (2014). *11° edición*, MGA 0291.
- Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. (2014). *11° Edición*, MGA 0261.
- Freeman, C. F. (2016). Best Practice: Testing Softgel Capsules. *PharmaTech*, 1.
- Freeman, C. F. (2017). Testing. *Tablets & capsules*, 2.
- Hamilton, G. (2017). Softgels Manufacturing. *technophar*.
- Jack Hu, V. K. (2005). A comparison of dissolution testing on lipid soft gelatin capsules uing USP Apparatus 2 and Apparatus 4. *Dissolution Technologies*.
- Jones, F. &. (2004). *Pharmaceutical Capsules*. London: Pharmaceutical press.
- Ketan Savjani, A. G. (2015). Drug solubility: Importance ans Enhancement techniques. *NCBI*.
- Koon, R. C. (s.f.). contract manufacturing. *Tablets & Capsules* 1-2.
- Lee, S. (2015). Capsule Testing. *Caps Canada*, 2-6.

- Mazzitelli, R. P. (2017). Gelatin and Non-Gelatin Capsule Dosage Forms. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 1.
- Norman Sroud, K. T. (2015). Gelatin-free Softgels: Compatibility Studies of SEDDS and SMEDDS capsule Fill Formulation. *CATALENT*, 1.
- Norma Oficial Mexicana 059 SSA1 2015, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos.
- Procaps*. (04 de junio de 2018). Obtenido de <http://www.softigel.com/pharmaceutical-manufacturing/Softgels?lang=es-co#prettyPhoto>
- Reich, G. (2004). Formulation and physical properties of soft capsules. *NCBI*.
- Sandeep Kalepu, M. M. (2013). Oral lipid-based drug delivery systems – an overview. *ELSEVIER*, 3.
- Sara Proietti, G. C. (2014). Soft gel capsules improve melatonin's bioavailability in humans. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*.
- Sharif Md, S. M.-H.-s.-S.-J. (2018). Enhancing the solubility and bioavailability of poorly water-soluble drugs. *International Journal of Pharmaceutics*, 1-2.
- U.S. Department of Health and Human Services. (2015). *Size, Shape, and Other Physical Attributes of Generic Tablets and Capsules*. U.S.: Guidance for Industry.



2 GELATINA PARA LA CUBIERTA DE CÁPSULAS BLANDAS

2.1 GELATINA COMO MATERIA PRIMA

La gelatina es un importante biopolímero funcional ampliamente utilizado tanto en la industria farmacéutica como en la industria de alimentos para mejorar la elasticidad, consistencia y estabilidad de algunos productos. En la fabricación de gelatina, generalmente se usan dos métodos de extracción: el proceso ácido y el proceso alcalino, para producir gelatinas tipo A y tipo B, respectivamente (Adam, 2013).

2.1.1 Propiedades fisicoquímicas de la gelatina

Propiamente la gelatina es de naturaleza anfótera con un punto isoeléctrico de entre 7.0 y 9.0 para gelatina tipo A y de 4.7 a 5.3 para gelatina tipo B. La gelatina es una mezcla de fracciones compuesta por aminoácidos en su totalidad (imagen 8), su unión está dada por los enlaces peptídicos, estructuralmente consta de 3 cadenas polipeptídicas, cada una retorcida en una hélice superenrollada, que juntas forman una triple hélice; esta triple hélice se forma por el colágeno, las cadenas simples (cadenas α , figura a) se cruzan formando las cadenas β (figura c) mediante un enlace covalente y las cadenas γ (3 cadenas de enlace covalente, figura c). La triple hélice del colágeno se estabiliza mediante moléculas de agua, durante el proceso de desnaturalización del colágeno la estructura de la triple hélice se descompone, cuando la solución se enfría por debajo de su temperatura de transición de espiral la hélice se hace una red tridimensional (Mazzitelli, 2017).

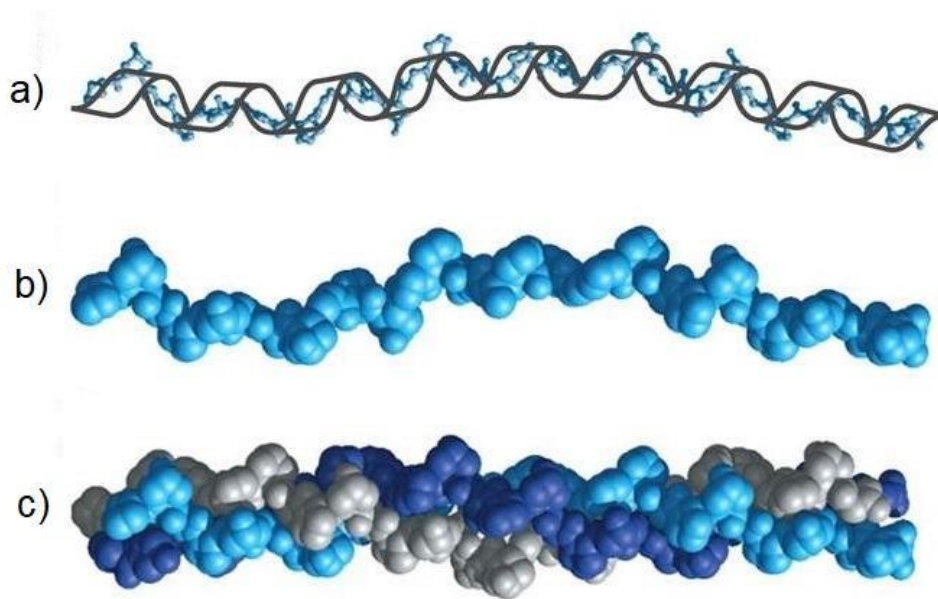


Imagen 8. Estructura de las cadenas proteicas del colágeno

Tomada de Lehninger principles of biochemistry, sixth edition. 2013. W.H. Freeman and company

La masa molecular es aproximadamente de entre 20,000 – 200,000 g/mol, la gelatina también se compone de elementos como 50.5% de Carbono, 6.8% de Hidrógeno, 17% de Nitrógeno y 25.2% de Oxígeno. La gelatina se emplea a un pH de 3.0 – 3.2 (Mazzitelli, 2017) (America, 2012). La secuencia de aminoácidos de la gelatina es muy parecida a la molécula de colágeno. Sin embargo, hay algunas variaciones debido al proceso de fabricación (las proporciones de ciertos aminoácidos pueden cambiar entre tipo A y el tipo B por el proceso de extracción ácido o alcalino) y la organización molecular de la gelatina es muy diferente de la del colágeno nativo. La glicina, prolina, alanina, hidroxiprolina y ácido glutámico son ejemplos de los aminoácidos en mayor proporción en la estructura de la gelatina (imagen 9) (Anne Duconseille T. A., 2015).

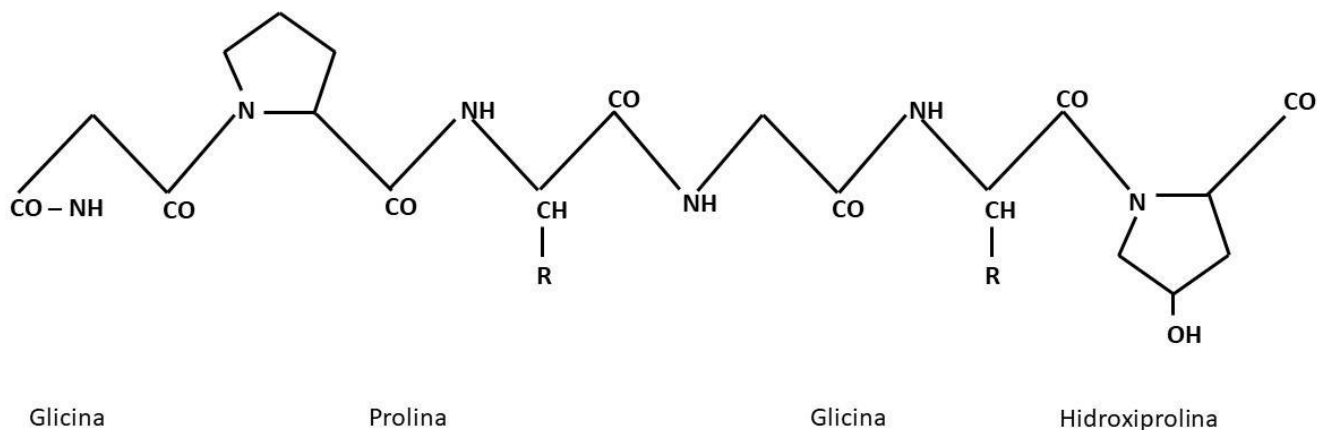


Imagen 9. Estructura química de la gelatina

Tomada de Gelatin source, extraction and nutritional applications, 2013.

Editada por Damaris Ruiz junio, 2018

La gelatina posee características insípidas e inodoras, ya que es un sólido vítreo y quebradizo, ligeramente amarillo, la humedad y la densidad deben encontrarse dentro del intervalo de 8 a 13% y 1.3 a 1.4 g/cm³ respectivamente (Gelatin Manufacturers Institute of America, 2012).

Una vez que los gránulos de gelatina son hidratados con agua fría, estas partículas se hinchan y al calentarse se disuelven para formar una solución homogénea. El uso de agua caliente es para aumentar la sobresaturación en la solubilidad y finalmente obtener una solución de alta concentración de gelatina. Por debajo de 35° C, la gelatina se hincha y absorbe de 5 a 10 veces su peso de agua para formar un semisólido. La gelatina es más soluble en agua caliente que en agua fría, soluble en glicerol y ácido acético. Es prácticamente insoluble en la mayoría de los solventes orgánicos, por ejemplo, alcohol, cloroformo, disulfuro de carbono, tetracloruro de carbono, éter, benceno, acetona y aceites (Aldrich, 2018).

El comportamiento molecular de la solución de gelatina depende de diferentes factores como lo es el pH, temperatura, método de fabricación

(extracción de gelatina tipo A o tipo B) y concentración. La gelatina sufre degradación hidrolítica en medios acuosos, cuya velocidad y grado dependen del pH, la temperatura y el tiempo de la reacción. La degradación hidrolítica de la gelatina da como resultado la reducción de la viscosidad y la capacidad de formación de gel. Con una humedad mayor al 60%, pierde de manera gradual la capacidad de hinchamiento y por ende la capacidad de disolución (Gelatin Manufacturerers Institute of America, 2012) (Mazzitelli, 2017).

A medida que la temperatura del gel disminuye (por debajo de 40 °C), las moléculas de gelatina se vuelven a formar con las características estructurales del colágeno como en su composición original. Este estado conformacional de la gelatina está determinado por el peso molecular, el tipo y concentración de gelatina en la solución, las condiciones del proceso, como la temperatura, la velocidad de secado, así como la naturaleza del disolvente y el contenido de diversas sales (Mazzitelli, 2017).

La gelatina tipo A se considera una forma menos degradada de colágeno porque el pretratamiento ácido del colágeno durante la extracción solo logra una reorganización física de la estructura del colágeno con cambios hidrolíticos mínimos, en cambio gelatina tipo B el pretratamiento de la base al colágeno provoca alteraciones químicas en la estructura, dando como resultado la ruptura de las fuerzas intermoleculares relativamente débiles que mantienen su estructura fibrilar. Esto también sucede, por ejemplo, con el colágeno extraído de fuentes marinas (huesos de pescado) pues son más susceptibles a la degradación durante el tratamiento químico debido al menor contenido de enlaces cruzados, en comparación con los colágenos más estables de los mamíferos (huesos de ganado o pieles de cerdo) (Mazzitelli, 2017).

De acuerdo con una muestra experimental de Anne Duconseille, una especificación de calidad a cumplir de la gelatina es que al menos el 50% se debe disolver en 9 minutos, dicha capacidad de disolución se determinó experimentalmente mediante absorbancia a 218 nm. Esta propiedad se ve afectada por el envejecimiento y oxidación de los compuestos origen de la gelatina porque esto disminuye el funcionamiento de la amina y aldehídos, formando enlaces cruzados. Los enlaces cruzados disminuyen la velocidad de disolución mediante reacciones de Maillard y oxidación (Anne Duconseille D. A., 2016).

2.1.2 Extracción de la gelatina

La selección para el tipo de gelatina en una formulación particular de cápsulas blandas se basa en la compatibilidad con los otros ingredientes que se encuentran en el relleno de la Softgel. Las propiedades fisicoquímicas de la gelatina están controladas en gran medida por la fuente de colágeno, el método de extracción, el pH, el historial térmico y el contenido de electrolitos (David Bergstrom, Capsules, Soft, third edition).

El procedimiento de extracción de gelatina más conocido fue descrito en 1997 por Gudmundsson y Hafsteinsson (diagrama 1), a partir de ese esquema se han ido realizando diferentes modificaciones al proceso de acuerdo con el tipo de gelatina a extraer; tipo "A" o tipo "B". El último proceso de extracción fue descrito por Jitender Jhakar en el 2010, pero al igual que los procesos anteriores se han ido modificando diversos parámetros y optimizando la metodología para lograr mejorar la calidad de la gelatina como materia prima. El proceso más actual usado en la industria es una recopilación de los procesos ya descritos en la teoría; a continuación, se da un ejemplo del proceso de extracción de la gelatina (J. M. Koli, 2013).

La gelatina puede extraerse de proteínas como, tejido conectivo colagenoso extraída de la piel y hueso de los animales bovinos, porcinos, pescados o aves de corral en condiciones ácidas (tipo A) o básicas (tipo B). Estos procesos se llevan a cabo como se ejemplifica en el Diagrama 2.

Diagrama 1. Extracción de Gudmundsson y Hafsteinsson (1997)

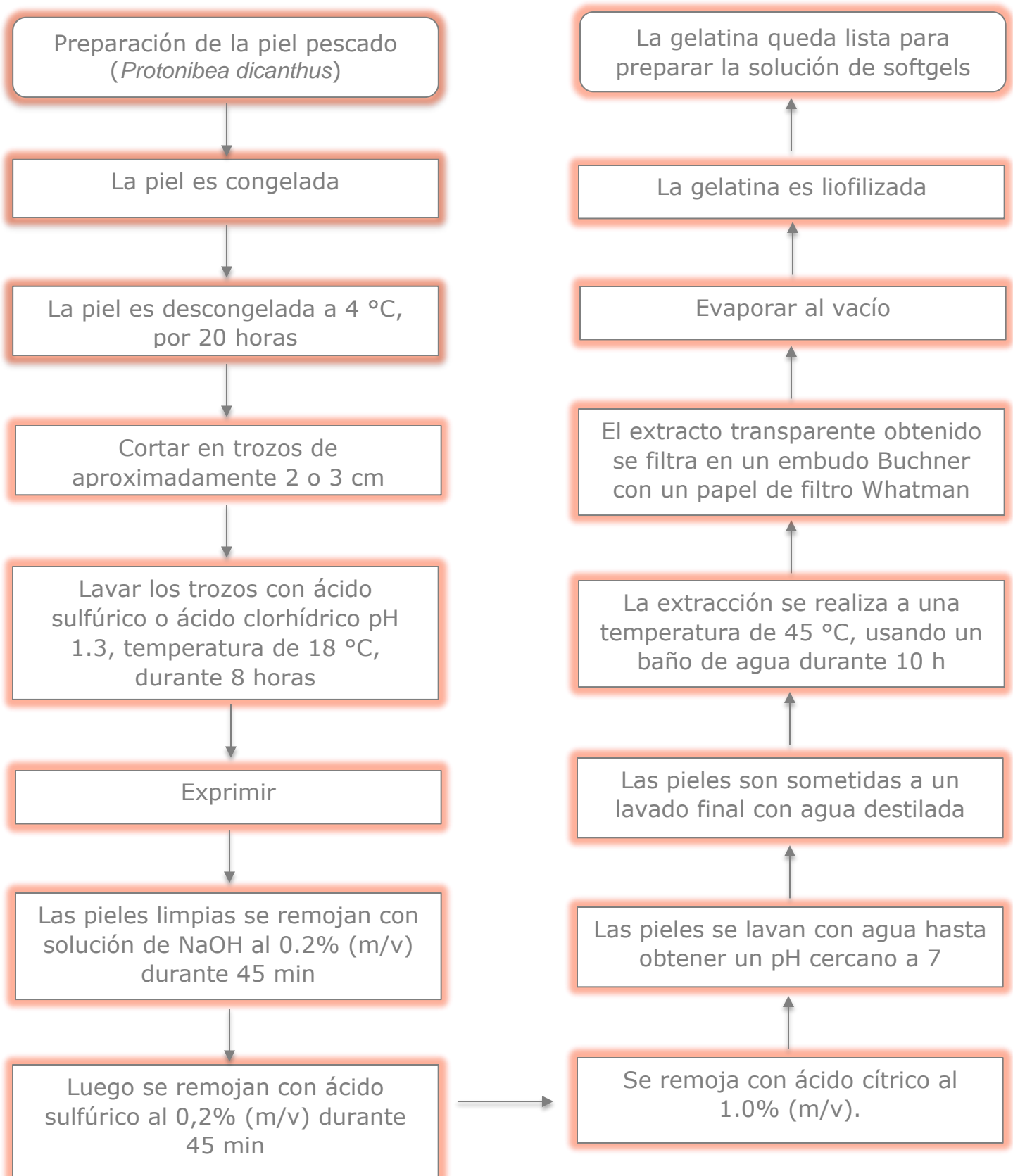
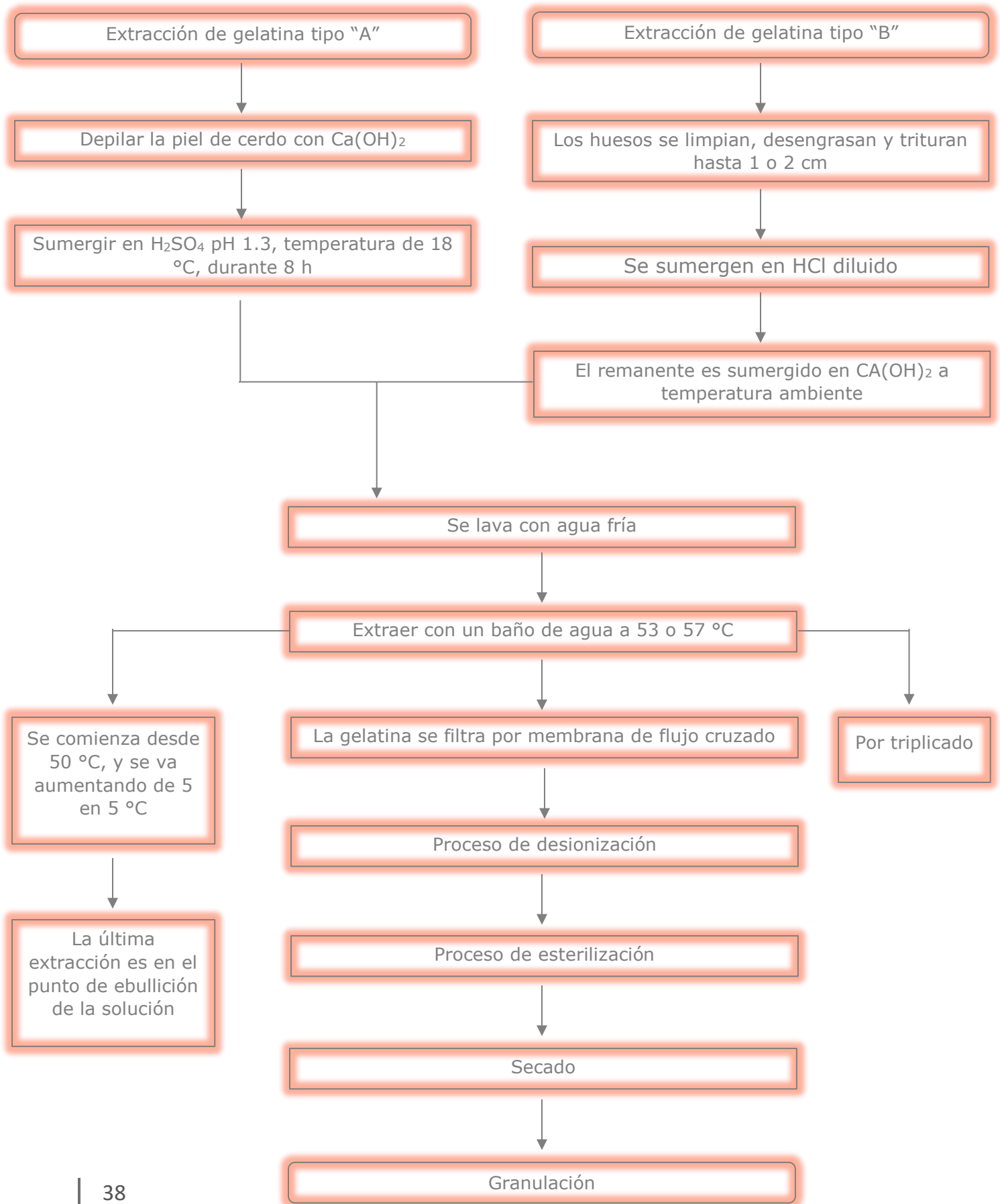


Diagrama 2. Extracción de gelatina tipo "A" y tipo "B"



2.2 SOLUCIÓN DE GELATINA PARA LA CUBIERTA DE CÁPSULAS DE GELATINA BLANDA

Una vez que se obtiene el granulado de gelatina se debe preparar la cubierta de la softgel, este proceso depende de los excipientes que puedan adicionarse a la solución final. La gelatina puede prepararse con plastificantes, agua, y de manera opcional también pueden utilizarse en menor proporción opacantes, colorantes, sabores, endulzantes y conservadores (David Bergstrom, third edition) (Gullapalli, 2010).

2.2.1 Composición de la cubierta de cápsulas de gelatina blanda

2.2.1.1 Granulado de Gelatina

La gelatina es una mezcla heterogénea de proteínas solubles en agua de masas moleculares promedio altas, presentes en el colágeno (Sigma-Aldrich, 2018).

La gelatina es el agente que deriva de muchas fuentes de colágeno, que contiene una mezcla de proteínas solubles en agua (84-90%), sales minerales (1-2%) y agua (menos del 15%). El 40 o 50 % de la formulación para la cubierta de gelatina es granulado (David Bergstrom, Capsules Soft, third edition).

2.2.1.2 Plastificante

El plastificante debe ser hidrófilo no volátil, que deforme la gelatina y que finalmente a temperatura ambiente se adapte una sola forma. El plastificante ayuda a la flexibilidad molecular de la gelatina gracias a la modificación de la transición vítrea. Si aumenta la flexibilidad de la cadena del polímero entonces la temperatura de transición vítrea también aumenta, por lo que los segmentos de polímero responderán al esfuerzo aplicado al fluir uno al otro deformando a la gelatina lentamente. Tal

deformación no se recuperará cuando se libere la tensión si el proceso se lleva a cabo por encima de la temperatura de transición vítrea, es decir el plastificante reduce la interacción proteína – proteína para aumentar la movilidad de sus cadenas disminuyendo su temperatura de transición vítrea. Además, el plastificante siendo de una naturaleza higroscópica promueve la absorción y retención de humedad por la gelatina, esto ayuda a que las fuerzas entre las cadenas poliméricas se disminuyan (Mazzitelli R. P., 2017) (Phillip, 2013) (Reich, 2004).

Estos plastificantes incluyen sorbitol o sorbitol parcialmente deshidratado, glicerol, maltitol, manitol, propilenglicol y polietilenglicoles de bajo peso molecular. En la formulación de la solución el plastificante es utilizado en un 15 – 30%. Después del secado en el proceso de manufactura, el porcentaje de humedad contenida es del 12 al 16% en la cubierta, lo cual se vuelve esencial para dar una flexibilidad adecuada. Si este porcentaje es menos la cubierta pierde fuerza y se vuelve quebradiza por el contrario si se excede al porcentaje de humedad entonces la cubierta se deforma y se vuelve pegajosa (David Bergstrom, Capsules Soft, third edition) (Mazzitelli R. P., 2017) (Hoag, 2017).

El glicerol es uno de los plastificantes más eficaces gracias a su bajo peso molecular y por ser altamente higroscópico. El sorbitol tiende a cristalizar la cubierta cuando las softgels son almacenadas en condiciones de baja humedad, por lo que una mezcla de sorbitol con glicerina proporciona un mejor control de humedad en la cápsula (Mazzitelli R. G., 2017).

Los polietilenglicoles de bajo peso molecular, como el PEG 200 y PEG 300, tienen un mayor número de grupos hidroxilo, por ello el efecto plastificante suele ser más eficiente al tener una mayor facilidad de introducirse en las cadenas poliméricas de la gelatina y lograr aumentar su flexibilidad (Mazzitelli R. G., 2017).

Los plastificantes utilizados no solo son de naturaleza hidrofílica, hoy día hay estudios que se realizan con excipientes hidrófobos, como, oligosacáridos y sacarosa, ácidos orgánicos (ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico). Éstos plastificantes confieren flexibilidad, pero su compatibilidad con la gelatina es mucho menor lo que conlleva a una separación de fases en el secado de la cápsula, sin embargo, se puede utilizar un emulsificante como la lectina, aumentando el efecto opacante y finalmente elevación de costos en el proceso, por lo que se prefieren los plastificantes hidrofílicos (Cao Na, 2009) (Mazzitelli R. P., 2017).

La disolución y desintegración de la softgel, en gran parte es dependiente de la cantidad o elección del tipo de plastificante ya que este excipiente determina la dureza del producto final (David Bergstrom, Capsules, Soft, third edition).

2.2.1.3 Agua

Es el vehículo que solubiliza a la gelatina y otros componentes de la solución, generalmente es utilizada de un 30 a 50% de la formulación, el porcentaje exacto depende de la viscosidad a la que se requiera la gelatina (David Bergstrom, Capsules Soft, third edition).

2.2.1.4 Otros componentes

Además de los componentes anteriores pueden utilizarse otros excipientes, como colorantes u opacantes. Estos excipientes adicionales permiten que la cápsula blanda tenga un color en la cubierta para fines estéticos o bien si la cápsula blanda contiene a un fármaco fotosensible, se utiliza un opacante cuya finalidad es proteger al fármaco. Ejemplos de principios activos fotosensibles son; las vitaminas y el diclofenaco. Algunas veces la apariencia del relleno puede ser un poco desagradable si está en emulsión o suspensión y es ésta otra de las razones por la cual

se hace uso de un opacante (David Bergstrom, Capsules, Soft, third edition) (Hoag, 2017).

Cuando se va a hacer uso de un colorante, previamente debe realizarse una mezcla para verificar la estabilidad en cuando consistencia y homogeneidad del color, comprobando así que no habrá un cambio de oscurecimiento o desvanecimiento a causa de otros componentes propios de la cubierta o bien el relleno que es encapsulado (Reich, 2004).

Estos componentes son integrados a la formulación de manera limitada, ya que puede haber alguna incompatibilidad si no se usan en las porciones adecuadas (deben ser adicionados en bajas concentraciones). Otra limitación del uso de estos componentes es porque los costos se elevan mucho en el proceso de fabricación (Reich, 2004).

Los colorantes, pigmentos, y lacas utilizadas deben estar certificadas por alguna entidad regulatoria de grado farmacéutico o alimenticio. El Dioxido de titanio es uno de los opacantes más utilizados (David Bergstrom, Capsules, Soft, third edition).

Otros de los componentes utilizados en menos proporción para la solución de la gelatina son los conservadores (metil parabeno, propil parabeno, butilhidroxianilina, EDTA, benzoato de sodio, solución buffer, saborizantes (etil vainillina y aceites esenciales), Anticaking (dioxido de silicona), humectante (glicerol, maltitol, manitol, propilenglicol y polietilenglicoles de bajo peso molecular) (Reich, 2004).

2.2.1.5 Formulación de la cubierta de gelatina

A continuación, se ejemplifica una formulación de la cubierta de cápsulas de gelatina blanda, realizada por A. Patel para la evaluación de cápsulas de gelatina blanda de arteméter y lumefantrina (A. Patel, 2012).

Tabla 2. Formulación de la cubierta de la softgel

Excipiente	% m/m
Granulado de gelatina	43.84
Glicerina	3.65
Sorbitol	10.43
PEG 400	3.1
Metil parabeno	0.2
Propil parabeno	0.1
Colorante	0.015
Agua	38.66

2.2.2 Preparación de la solución de gelatina

La solución es preparada disolviendo los gránulos de gelatina en agua y plastificante a altas temperaturas y a presión de vacío de 90 a 95 °C, y 29.5 mmHg respectivamente, ésta mezcla se vuelve una masa hidratada a temperatura ambiente. Una vez que la mezcla es homogénea se transfiere a tanques de almacenamiento calentados a una temperatura de 57 a 60 °C, para el posterior proceso de encapsulación, no puede exponerse a temperaturas tan altas por mucho tiempo porque la gelatina se despolimeriza y este fenómeno repercute directamente en la viscosidad de la solución en función del tiempo, por lo que es de suma importancia controlar ambas variables durante todo el proceso (tiempo y temperatura) (Prasad, 2010).

Cuando la formulación de la gelatina requiera de un opacante debe estar previamente dispersado en glicerina para poder ser adicionado a la mezcla de la gelatina una vez que se encuentre fundida en su totalidad. Los demás excipientes como los colorantes, saborizantes o endulzantes y los conservadores se adicionan directamente a los mezcladores que contienen la solución de la gelatina para ser dosificada (Prasad, 2010) (David Bergstrom, Capsules Soft, third edition).

La solución de gelatina está lista para usarse una vez que es totalmente clara (traslúcida), el color es homogéneo, tiene consistencia y cumple con el contenido adecuado de humedad para su correcta encapsulación (Prasad, 2010).

La elección del tipo de gelatina (A o B) también es fundamental para promover un proceso de fabricación eficiente, a fin de evitar defectos típicos de gelatina, como pegados, fugas y fragilidad. Los pasos críticos incluyen la preparación de una masa de gel que muestra una calidad uniforme y mínima formación de espuma, fabricación de película y secado, por lo tanto, la gelatina debe ser soluble, fácil de usar y presentar una buena resistencia mecánica (Thomas, 2018).

Un estudio realizado por Rousselot, Wenzhou Application en 2016 determinó los parámetros críticos en la preparación de la solución de gelatina para optimizar el proceso, determinando que los tipos de gelatina con un mayor peso molecular tendrán mayor dificultad de sellarse debido a su alta viscosidad, a su vez la gelatina se deformaría y presentaría posibles fugas. Las pruebas realizadas también concluyeron que, en las condiciones del experimento, la cubierta de las cápsulas de gelatina blanda hechas a base de gelatina por extracción alcalina (Tipo B) mostró menos fugas (0%) que las cubiertas de las softgels hechas a base de gelatina por extracción de procesos ácidos (2%) (Thomas, 2018).

2.2.3 Calidad de la solución de gelatina

Los parámetros de gelatina tecnológicamente relevantes son la resistencia del gel y la viscosidad a 60 °C, y $6 \frac{2}{3}$ % m/m de concentración en agua. La solución de gelatina para la cubierta de una cápsula blanda debe cumplir con las siguientes especificaciones:

- ⇒ Resistencia del gel: 150-210 Bloom
 - ⇒ Viscosidad (60 ° C / 6 $\frac{2}{3}$ % m/m en agua): 2.8-4.5 mPa s
- (Reich, 2004)

2.2.3.1 Resistencia del gel

La resistencia o prueba de Bloom del gel se determina usando un analizador de textura. Y la solución estándar es con una concentración de 6 $\frac{2}{3}$ % m/m o lo que es equivalente a 6.67% m/m.

Se prepara una solución al 6 $\frac{2}{3}$ % m/m (diagrama 3), esta solución se mantiene a baja temperatura por un tiempo prolongado. Después del enfriamiento, la rigidez del gel se mide como la fuerza, en gramos, necesaria para presionar 4 mm la superficie de la gelatina con un émbolo estándar de 0.500 ± 0.001 pulgadas de diámetro. Cuanto mayor sea la fuerza requerida, mayor será la fuerza del gel (Gelatin Manufacturers Institute of America, 2012) (Prasad, 2010) (Draget) (Adam, 2013) (Aldrich, 2018) (David Bergstrom, Capsules Soft , third edition) (Fadol, 2013) (Reich, 2004) (Hoag, 2017) (Prasad, 2010).

El valor de Bloom está relacionado con la elasticidad mecánica del gel y se usa para clasificar los tipos de gelatina. Generalmente oscila entre los 150 y 200 Bloom. Los límites son:

- ⇒ Baja: resistencia del gel por debajo de 120 bloom.
- ⇒ Media: resistencia del gel entre 120 y 200 bloom.
- ⇒ Alta: resistencia del gel superior a 200 bloom.

La fuerza del gel disminuye con la temperatura y aumenta con la concentración y el tiempo a medida que el gel envejece (Hoag, 2017).

Las propiedades de resistencia del gel están relacionadas con los componentes de la cadena α y β en la gelatina (Fadol, 2013).

Diagrama 3. Preparación de la solución de gelatina al 6 m/m, para la prueba de Bloom

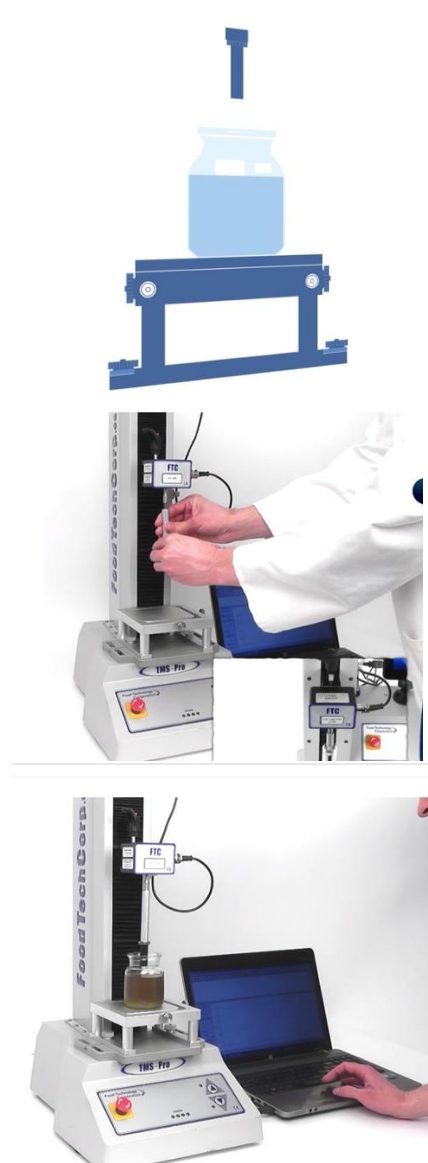
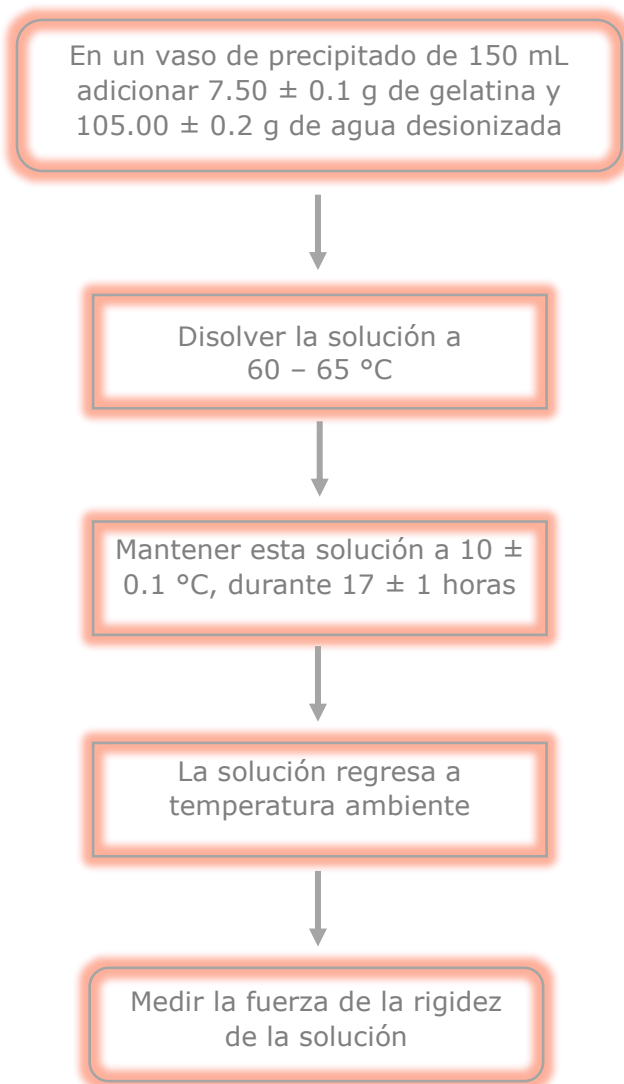


Imagen 10. Prueba de Resistencia al bloom

Tomada de Gelatin Bloom strength measurement video, 2015. Editada por Damaris Ruiz junio, 2018

(Gelatin Manufacturer's Institute of America, 2012) (Prasad, 2010) (Draget) (Adam, 2013) (Aldrich, 2018) (David Bergstrom, Capsules Soft, third edition) (Fadol, 2013) (Reich, 2004) (Hoag, 2017) (Prasad, 2010)

2.2.3.2 Viscosidad

Para determinar la viscosidad se utiliza un viscosímetro de pipeta calibrada a un volumen de 100 mL de solución al $6\frac{2}{3}\%$ m/m a 60 °C. Los viscosímetros de Ostwald calibrados son los equipos más utilizados para la determinar la viscosidad de la gelatina, los resultados se expresan en milipoise, que según los estándares de los manuales de gelatina indica que el valor debería estar dentro del intervalo de 2.8-4.5 mPa·s (Draget) (Fadol, 2013) (Gelatin Manufacturerers Institute of America, 2012).

Algunas gelatinas con alto valor de bloom pueden tener una menor viscosidad que las gelatinas con menor valor de bloom. La viscosidad de las soluciones de gelatina aumenta en función de la concentración de gelatina y al disminuir la temperatura (Gelatin Manufacturerers Institute of America, 2012).

Los fabricantes de gelatina en todo el mundo se organizan principalmente en cuatro grandes asociaciones y la información sobre los proveedores de gelatina se puede encontrar en las páginas web de las diferentes asociaciones:

⇒ Gelatin Manufacturers of Europe (GME):
www.gelatine.org

⇒ Gelatin Manufacturers Institute of America (GMIA):
www.gelatin-gmia.com

⇒ Gelatin Manufacturers Association of Asia Pacific (GMAP):
www.gmap-gelatin.com

⇒ South American Gelatin Manufacturers Association (SAGMA):
www.sagma-gelatina.org

REFERENCIAS

- Adam, M. A. (2013). Gelatin, source, extraction and industrial applications . *Acta Sci. Pol., Technol. Aliment.* , 135.
- Aldrich, S. (2018). *Gelatin* . USA: Sigma-Aldrich publications.
- Anne Duconseille, D. A. (2016). Molecular changes in gelatin aging abserved by NIR and fluorescence spectroscopy . *ELSEVIER*, 1.
- Anne Duconseille, T. A. (2015). Gelatin structure and composition linked to hard capsule dissolution . *Food Hydrocoloids* , 4.
- Cao Na, Y. X. (2009). Effects of various plasticizers on mechanical and water vapor barrier properties of gelatin films. *Food Hydrocolloids* , 729 - 735.
- David Bergstrom, S. T. (third edition). *Capsules Soft* . New Jersey, USA: Informa Healthcare is an Informa business.
- David Bergstrom, S. T. (third edition). *Capsules, Soft* . En J. Swarbrick, *Encyclopedia of pharmaceutical technology* (pág. 419). Pinehurst, North Carolina, USA : Informa Healthcare USA, Inc. .
- Draget, I. J. (s.f.). *Gelatin* .
- Fadol, A. A. (2013). Review: Gelatin, source, extraction and industrial applications . *ACTA scientiarium polonorum* .
- Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos . (2014). *11° Edición* , MGA 0891.
- Gelatin Manufacturerers Institute of America. (2012). *Gelatin Handbook*. GMIA, 3.
- GMIA. (2013). Standard Testing Methods for Edible Gelatin . *Gelatin Manufactures Institute of America Inc.* , 3.
- Gullapalli, R. P. (2010). Softgel Gelatin Capsules. *Elan Pharmaceuticals* , 1-42 .
- Hoag, L. L. (2017). *Pharmaceuticl dosage forms capsules* . London : CRC Press .
- J. M. Koli, V. G. (2013). Optimization of fish gelatin extraction from skins and bones: A comparative study. *Environment and conservtion* , 47-50.

- J.M. Koliab, S. B. (2014). Optimization of process parameters for gelatin extraction from the skin of blackspotted croaker using response surface methodology. *Journal of food science and technology*, 4.
- Mazzitelli, R. G. (2017). Gelatin and Non-Gelatin Capsule Dosage Forms . *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2.
- Mazzitelli, R. P. (2017). Gelatin and non gelatin capsules dosage forms . *ELSEVIER* .
- Phillip, A. (2013). The elements of polymer science & engineering . *ELSEVIER* .
- Prasad, R. (2010). Soft gelatin capsules (Softgels). *Elam pharmaceuticals* .
- Reich, G. (2004). Formulation and physical properties of soft capsules. En F. P. Jones, *Pharmaceutical Capsules* (págs. 201 - 211). UK : Pharmaceutical press.
- Sigma-Aldrich. (2018). *Product information "Gelatin"*. USA: Sigma-Aldrich.
- Thomas, P. A. (2018). PRODUCING THE PERFECT SOFTGLES . *ROUSSELOT* , 2.



3 FORMULACIÓN Y FABRICACIÓN

3.1 FORMULACIÓN DE RELLENO

La formulación del relleno se desarrolla individualmente para cumplir los siguientes requisitos (Reich, 2004):

- ⇒ Para optimizar la estabilidad química del compuesto activo
- ⇒ Para mejorar la biodisponibilidad del compuesto activo
- ⇒ Para permitir un proceso de llenado eficiente y seguro
- ⇒ Para lograr un producto de cápsula físicamente estable.

Este relleno puede ser formulado como un líquido; solución, suspensión o emulsión (SEDDS y SMEDDS). Los dos tipos de líquidos que son empelados para la formulación del relleno son clasificados como (David Bergstrom, 3th edition, vol 1):

I. Líquidos hidrofílicos:

Estos excipientes incluyen a los polietilenglicoles (PEG de bajo peso molecular), surfactantes no iónicos (polisorbatos), sin embargo, para la formulación de soluciones y suspensiones semisólidas, los polietilenglicoles de bajo peso molecular (PEG 300–600) se mezclan con polietilenglicoles sólidos de alto peso molecular, como PEG 4000–10 000, para aumentar la viscosidad y evitar interacciones con la cubierta de la cápsula.

II. Líquidos hidrofóbicos:

Estos excipientes incluyen a los aceites vegetales y aromáticos; aceite vegetal hidrogenado, aceite de soja, aceite de semilla de girasol, aceite de semilla de algodón, aceite de ricino, hidrocarburos alifáticos, aromáticos y clorados, éteres, algunos alcoholes y ácidos

orgánicos de alto peso molecular, cera de parafina, cera de abeja y triglicéridos de cadena media.

(David Bergstrom, 3th edition, vol 1) (Reich, 2004)

La formulación de relleno está pensada para no tener una interacción con los materiales de formulación utilizados en la cubierta de la cápsula de gelatina blanda, por lo que generalmente el relleno está compuesto por un fármaco lipofílico y su vehículo de la misma naturaleza (Reich, 2004).

En el subtema de biodisponibilidad de softgels del capítulo 1 de este trabajo, se mencionó que actualmente hay un aproximado de 40 y 50% de principios activos cuya solubilidad es baja en agua, siendo se clase II y IV en la clasificación biofarmacéutica. Lo que lleva a que la formulación del relleno se realice en forma de una suspensión o emulsión (David Bergstrom, 3th edition, vol 1). Estos sistemas están compuestos típicamente de un disolvente lipófilo, tensoactivo surfactantes, y uso opcional de codisolventes y/o cotensoactivos, una función es aumentar la solubilidad y potenciar la absorción del fármaco. En contacto con fluidos gastrointestinales acuosos, estas formulaciones producen espontáneamente una emulsión con un tamaño medio de gota de menos de 100 nm, mejorando así la administración del fármaco (Reich, 2004).

La importancia de mantener la solubilidad de los principios activos radica en evitar los cambios polimórficos durante el tiempo de vida del API, con ello se asegura tanto la reproducibilidad del proceso y mejora de biodisponibilidad. La solubilidad del API es mejorada mediante la disminución de tamaño de partícula en la suspensión, éste debe ser de menos a 180nm para asegurar la homogeneidad máxima de la suspensión (David Bergstrom, 3th edition, vol 1) (Reich, 2004).

Los tensoactivos como los polisorbatos son utilizados para promover la humectación y la dispersión de las partículas sólidas de fármaco suspendidas, lo que se refleja en una mejor uniformidad de dosis. El aceite hidrogenado o ceras como el aceite de ricino hidrogenado o cera de abeja, que actúan como modificadores de la viscosidad del relleno. Cuando se tiene un fármaco sensible al oxígeno (Vitamina B12 y retinol) se hace uso de los antioxidantes para poder estabilizar al fármaco (David Bergstrom, 3th edition, vol 1) (Reich, 2004).

Las limitaciones de los excipientes utilizados son porque la interacción química entre el relleno y la cubierta de la softgel puede resultar en un defecto durante al sellado, promoviendo las fugas o bien tal interacción puede disminuir la biodisponibilidad de la softgel (David Bergstrom, 3th edition, vol 1). Los factores de críticos durante el proceso de llenado de la softgel son; la temperatura, la viscosidad y la tensión superficial del material de relleno y, en el caso de las suspensiones, el tamaño de partícula del fármaco suspendido. Los líquidos o combinaciones de líquidos para el encapsulado deben poseer una viscosidad suficiente para ser dosificados con precisión por bombas de desplazamiento y permitir una separación limpia de la boquilla de dosificación (Reich, 2004).

La especificación de temperatura óptima de la formulación de relleno durante la encapsulación está en el intervalo de 35 a 40 °C, es muy importante mantener esta temperatura porque si es mayor puede interferir con el proceso de sellado (Gullapalli, 2010) (Reich, 2004) (Zdravka Misic, 2012).

Los líquidos que pueden causar problemas después de la encapsulación son compuestos orgánicos volátiles y solubles en agua de bajo peso molecular, como algunos alcoholes, ácidos, cetonas y ésteres; agua (por encima del 5%); líquidos con extremos niveles de pH ya que tanto los

ácidos como las bases son materiales que promueven la hidrólisis y con ello la fuga en la cubierta de la softgel; mientras que los aldehídos tienen la capacidad de endurecer la cubierta y, por lo tanto, afectan su propiedad de disolución (David Bergstrom, 3th edition, vol 1) (Munyendo, 2011).

Cuando el fármaco contenido en el relleno es hidrofílico puede atraer o retener agua de la cubierta o migrar hacia ella, provocando problemas de pérdida de agua y haciendo que la cubierta pierda fuerza, estabilidad y decoloración (Reich, 2004) (Zdravka Misic, 2012).

Estos problemas de formulación pueden ser solucionados haciendo uso de gelatina de piel de cerdo de alta viscosidad para reducir el contenido inicial de agua en la cubierta de la cápsula y acelerar el proceso de secado y finalmente reemplazar el uso de glicerol como plastificante por mezclas de glicerol – sorbitol o sorbitol para minimizar la difusión de ingredientes activos solubles en glicerol en la cubierta (Reich, 2004).

3.1.1 Clasificación para el sistema de formulación de lípidos

Las softgels son formas farmacéuticas que han sido empleadas en gran medida gracias a que la administración de fármacos con baja solubilidad se ha incrementado. La biodisponibilidad mejorada es el resultado del desarrollo de formulaciones de lípidos que inicialmente solubilizan el compuesto antes de la administración y mantienen el fármaco en solución a medida que viaja por el tracto gastrointestinal (selecting optimal formulation technology for better patient treatment, 2016).

Las formulaciones a base de lípidos ahora son clasificados de acuerdo con el sistema de clasificación de formulación de lípidos (LFCS), este sistema fue propuesto en el 2006. La clasificación se encuentra descrita en la tabla 3 (selecting optimal formulation technology for better patient treatment, 2016).

Las formulaciones se asignan a una categoría basada en los tipos y cantidades de excipientes y las características observadas *in vivo* (selecting optimal formulation technology for better patient treatment, 2016).

Se debe usar un proceso de selección exhaustivo para determinar el excipiente y la proporción óptimos para cada compuesto individual. Los parámetros que se deben considerar durante la formulación incluyen la solubilidad del fármaco en los diferentes excipientes, medios y productos de digestión lipídica, la compatibilidad de los excipientes, si el API es propenso a la degradación y la probabilidad de que el API se precipite en la dispersión y digestión (selecting optimal formulation technology for better patient treatment, 2016).

Es muy importante seleccionar correctamente la formulación para un proceso adecuado, ya que esto en las primeras etapas de desarrollo reducirá los tiempos de ciclo de desarrollo general y, lo más importante, mejorará los resultados del paciente (selecting optimal formulation technology for better patient treatment, 2016).

Tabla 3. Sistema de clasificación de formulación de lípidos

Fármaco	Características	Excipientes en formulación y contenido (% m/m)			
		Oleoso: triglicéridos y diglicéridos	Surfactantes Hidrofóbicos (HLB < 12)	Surfactantes Hidrofílicos (HLB > 12)	Cosolventes hidrofílicos (PEG, propilenglicol)
Tipo I	<ul style="list-style-type: none"> • Aceites puros • No dispersables • Requiere digestión 	100	-	-	-
Tipo II	<ul style="list-style-type: none"> • SEDDS • Necesitan una dispersión moderada para formar una emulsión • Probablemente requiere dispersión 	40 – 80	20 – 60	-	-
Tipo III A	<ul style="list-style-type: none"> • SMEDDS • Rápida dispersión para formar una micro o nano emulsión • Tal vez necesita digestión 	40 – 80	-	20 – 40	0 – 40
Tipo III B	<ul style="list-style-type: none"> • SMEDDS • Rápida dispersión para formar una micro o nano emulsión • Probablemente no necesita digestión 	< 20	-	20 – 50	20 – 50
Tipo IV	<ul style="list-style-type: none"> • Sin aceites • Rápida dispersión para formar una solución micelar • No necesita digestión 	-	0 – 20	30 – 80	0 – 50

3.1.2 Ejemplos de formulación de relleno

A continuación, se ejemplifican una formulación de relleno para dosificación de softgels, publicadas por Ashland.

Tabla 4. Formulación de softgels de ibuprofeno

Excipiente	% m/m
Ibuprofeno	25.00
PEG 600	54.50
Propilenglicol	3.50
Plasmidone K-12	5.00
Hidróxido de potasio	5.00
Agua	7.00
(Ashland, 2016)	

3.2 FABRICACIÓN DE CÁPSULAS DE GELATINA BLANDA

El origen del proceso actual de fabricación de cápsulas de gelatina blandas, se remota en la matriz giratoria patentada en 1932 por Robert Pauli Scherer. El principio de fabricación no ha cambiado significativamente a lo largo de las décadas, pero la tecnología de la softgel ha evolucionado. Inicialmente se aplicaron en los sectores de consumo para cosméticos, productos nutricionales, perlas de baño y perlas de pintura, las tendencias en el uso de softgels para la industria farmacéutica y consumo han generado grandes cambios en la demanda (Dries, 2014).

El método descrito por Robert Pauli Scherer se detalla a continuación:

Dos cintas de gelatina se alimentan continuamente en un conjunto de matriz giratoria y se forman simultáneamente en las dos mitades de una cápsula. Las cintas convergen junto a un inyector de llenado. El inyector de llenado es accionado por una bomba que mide y dispensa el volumen

apropiado de material de relleno en las cápsulas. Las cápsulas rellenas se sellan posteriormente a medida que gira el conjunto de matriz. Este proceso permite una uniformidad de llenado precisa y reproducible. Los cabezales de la bomba están disponibles para pesos de llenado tan bajos como 100 mg. Para formas de dosificación orales, el peso de llenado oscila entre 100 mg y 1 gramo aproximadamente (Raj, 2015) (David Bergstrom, 3th edition, vol 1).

En la siguiente imagen se muestra el proceso de manufactura de softgels, haciendo uso de la matriz giratoria de la patente de Robert Pauli Scherer, del año 1932.

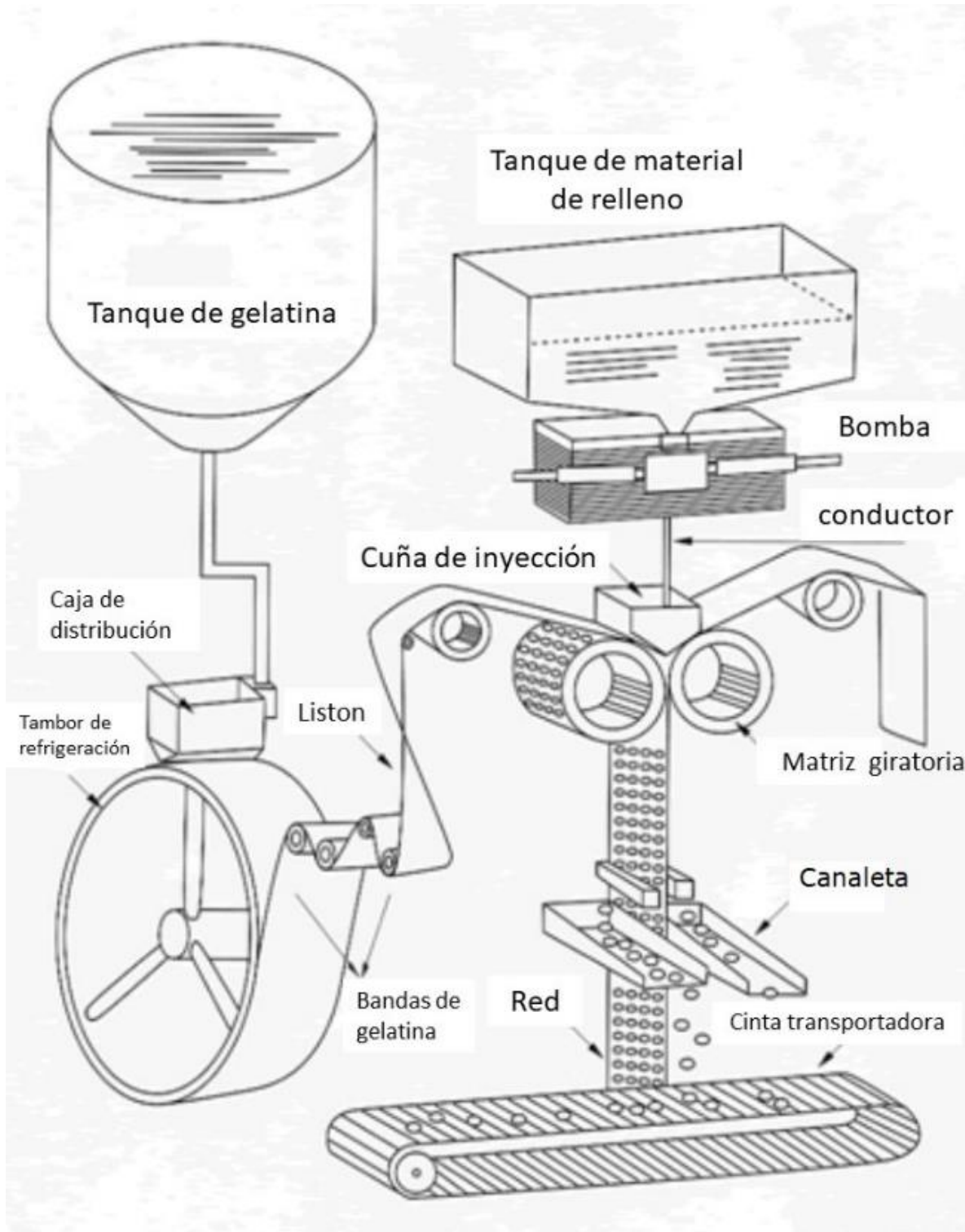


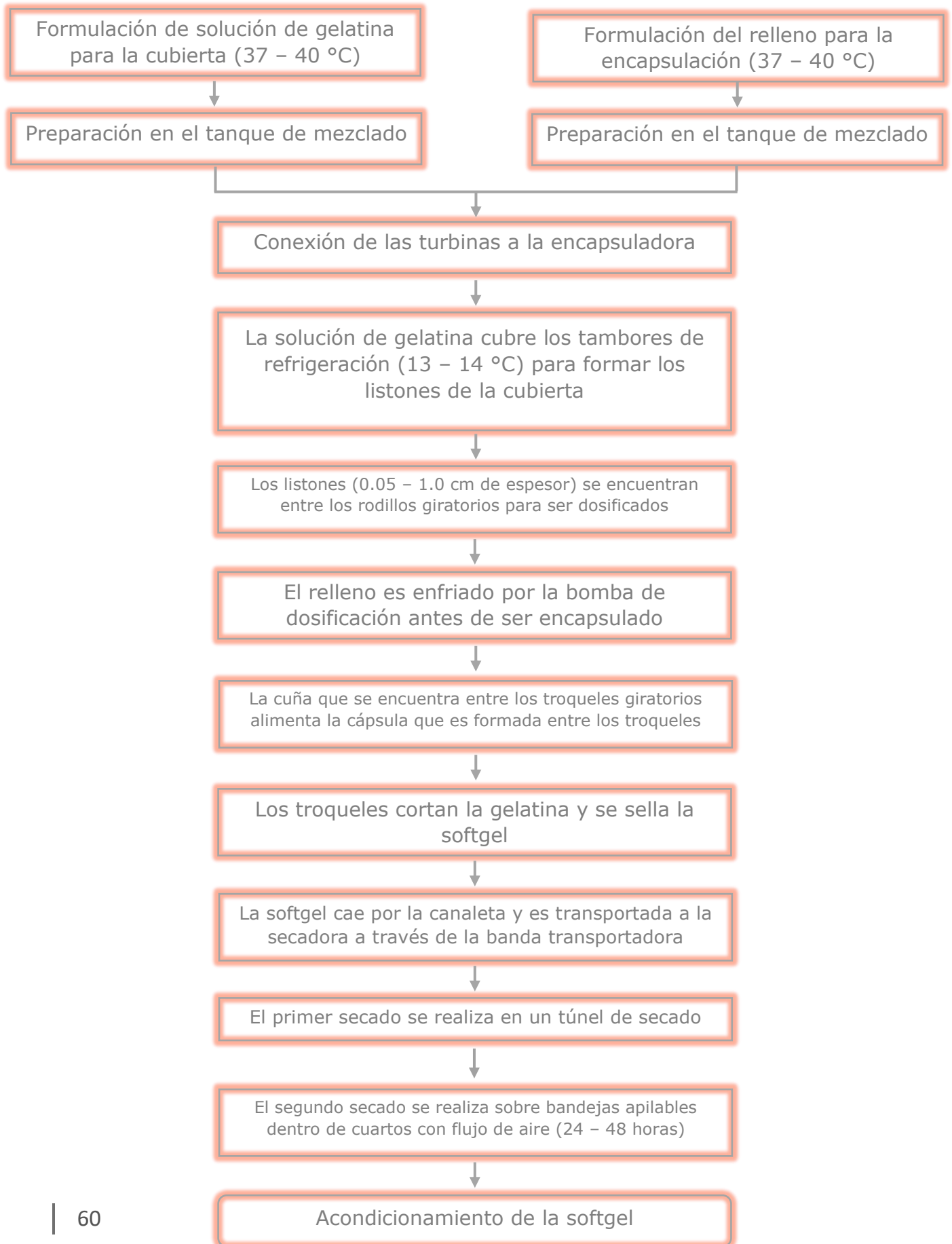
Imagen 11. Proceso de manufactura, R. P. Scherer, 1932

Tomada de Soft Capsules Gelatin (Sofgels). Raj, 2015. Editada por Damaris Ruiz 20 junio 2018

El proceso actual no difiere en gran medida de la patente de R. P. Scherer, 1932 (David Bergstrom, 3th edition, vol 1). Actualmente es posible detallar el proceso de fabricación en ocho etapas (Diagrama 4):

1. Preparación de la gelatina como materia prima
2. Preparación de la solución para la cubierta de las cápsulas de gelatina blanda
3. Preparación del relleno de la softgel
4. Formación de las bandas de gelatina (cubierta)
5. Dosificación de la cápsula
6. Sellado de las cápsulas de gelatina blanda
7. Secado primario y secundario de las cápsulas de gelatina blanda
8. Acondicionamiento de las cápsulas de gelatina blanda

Diagrama 4. Proceso de manufactura de softgels



El proceso realizado para la preparación de la solución de gelatina para la cápsula de gelatina blanda fue descrito en el capítulo 2 de este trabajo, mientras que la preparación del relleno depende propiamente del API a encapsular.

Tanto la solución de gelatina como el material de relleno son preparados por separado en tanques de mezclado (imagen 12) que pueden ser estandarizadas con las especificaciones de cada proveedor, esto permite mantener las condiciones adecuadas para cada material utilizado (temperatura y mezclado homogéneo). Si se realizará un corte por la mitad, la turbina podría verse por dentro como la imagen 12 (Koon, 2015) (Gullapalli, 2010).



Imagen 12. Tanque de mezclado y su corte transversal
Tomada de (Changsung, 2012)

El proceso de preparación de gelatina dura aproximadamente 3 horas. La gelatina líquida debe mantenerse caliente antes y durante la etapa de encapsulación (37 – 40 °C). Si la gelatina se deja enfriar y alcanza la temperatura ambiente, se solidificará (Koon, 2015).

La unión de la cubierta de gelatina y el material de relleno en la máquina de cápsula blanda tiene lugar en un entorno cerrado donde la humedad es de aproximadamente un 20%. Una encapsuladora de cápsulas de gelatina blanda se muestra en la imagen 13.



Imagen 13. Máquina encapsuladora de cápsulas de gelatina blanda "Softgels"
Tomada de (Changsung, 2012)

Los pasos que seguir para la encapsulación del relleno dentro de las softgel es un proceso ya estandarizado, que se da de la siguiente manera:

3.2.1 Formulación

Los químicos en desarrollo farmacéutico se encargan de realizar las formulaciones tanto de la solución de gelatina como del relleno a encapsular.

3.2.2 Formación de los listones de gelatina

El tanque que contiene a la solución de gelatina es conectado a la maquina encapsuladora de cápsulas blandas.

Una bomba dosifica la gelatina caliente a la máquina y fluye sobre dos tambores de refrigeración en lados opuestos de la máquina. Esto transforma el líquido en dos cintas sólidas de gel. La masa de gel está a aproximadamente a 57 - 60 °C, cuando entra en contacto con los tambores de enfriamiento. La temperatura del aire utilizado para enfriar los tambores suele ser de 13 - 14 °C, (izquierda y derecha) (Gullapalli, 2010) (David Bergstrom, 3th edition, vol 1).

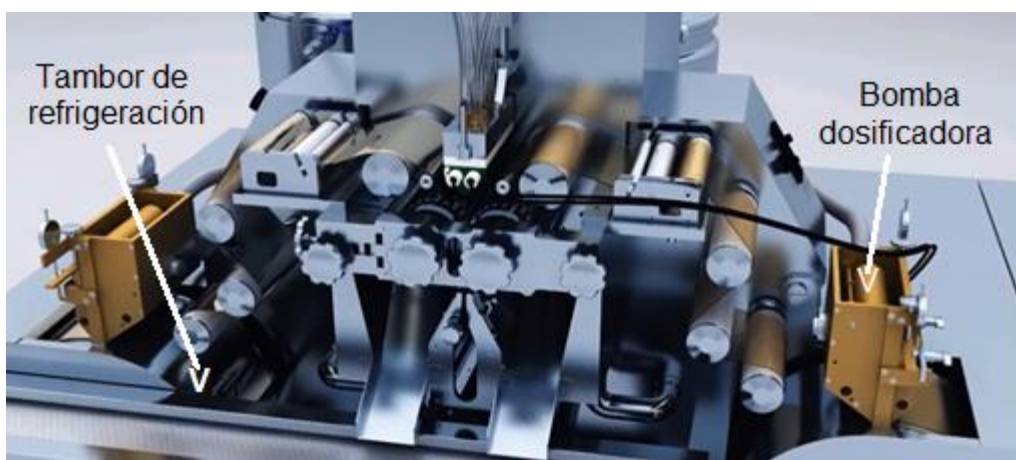


Imagen 14. Formación de listones de gelatina

Tomadas de RJWJ 200 Zhejiang Jiangnan Pharmaceutical Machinery Co., Ltd. China.
Editada por Damaris Ruiz, octubre 2018.

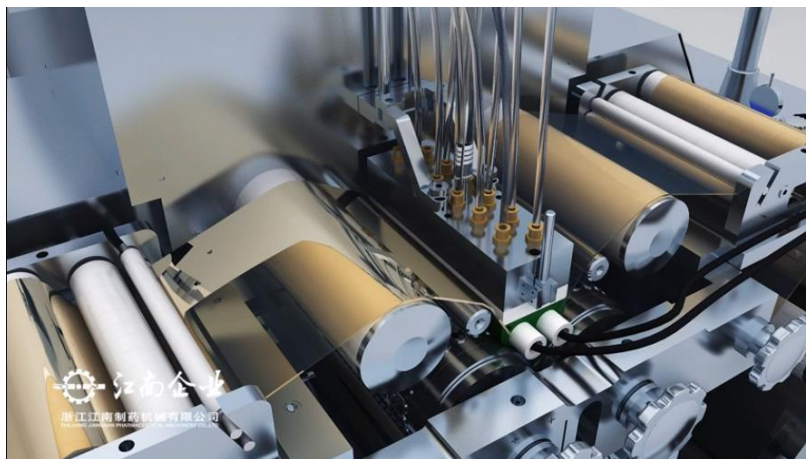


Imagen 15. Bandas de Gelatina que conforman la cubierta de softgels
Tomadas de RJWJ 200 Zhejiang Jiangnan Pharmaceutical Machinery Co., Ltd. China.

3.2.3 Encapsulación

Posteriormente las cintas de gelatina formadas pasan sobre rodillos que los alimentan a través de un conjunto de matrices giratorias (también son conocidos como; troqueles rotatorios). Estas matrices determinan la forma y el tamaño de la cápsula blanda, y cortan la capa de gelatina de las cintas (Koon, 2015) (Gullapalli, 2010).

El material de relleno puede encapsularse calentándolo continuamente desde el tanque de mezclado y en el tubo transportador, cuando el relleno llega a la bomba de dosificación se enfría a temperaturas más bajas justo antes de que alcance la cuña para su encapsulación (Gullapalli, 2010).

Al mismo tiempo, una bomba de desplazamiento positivo suministra el material de llenado a través de pequeñas aberturas en una cuña calentada que se encuentra entre los dos troqueles giratorios (Koon, 2015) (David Bergstrom, 3th edition, vol 1).

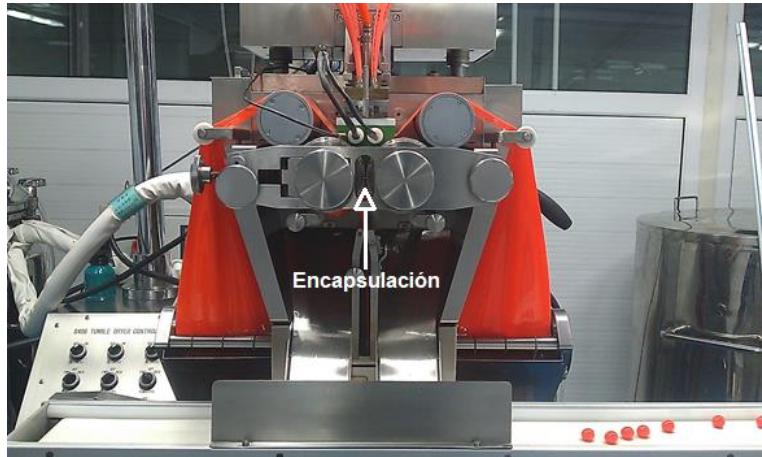


Imagen 16. Lugar de la encapsuladora donde se lleva a cabo la encapsulación
Tomada de KUN YOU Pharmatech. Editada por Damaris Ruiz. Octubre, 2018.

3.2.4 Sellado

Cuando se inyecta el material de relleno entre los listones de gelatina, las matrices giratorias cortan los listones y sellan las dos mitades juntas (Koon, 2015) (David Bergstrom, 3th edition, vol 1) (Gullapalli, 2010).



Imagen 17. Ejemplificación de sellado de softgels bicolor
Tomada de Saintytec video. Octubre, 2018

3.2.5 Secado

Una vez que las cápsulas blandas se sellan y cortan, caen a la canaleta para ser transportadas a un túnel de secado (ver imagen 18) para su primera etapa de secado.



Imagen 18. Túnel de secado
Tomada de (Changsung, 2012)



Imagen 19. Vista interna de un túnel de secado de cápsulas blandas
Tomada de Pharmagel engineering. Softgel machinery and technology

Durante la etapa del secado primario de la cápsula blanda, se estima que el porcentaje contenido de agua es del 20%, cantidad considerada suficiente para que esta pueda ser flexible, sin embargo, es necesario disminuir este porcentaje para que el producto final sea resistente. Para ello se requiere de un ambiente de baja humedad, evitando el aire caliente para no comprometer la estabilidad de la cubierta. Después de 30 a 45 minutos, la secadora habrá disminuido la humedad hasta un 15% en contenido de agua. Para reducir aún más la humedad, las cápsulas blandas son colocadas en bandejas apilables (ver imagen 20) y son transferidas a salas de secado o túneles con un flujo de aire muy alto. Donde permanecen de 24 a 48 horas o hasta que las cápsulas blandas estén secas, la humedad final de las cápsulas es de aproximadamente 10% (Koon, 2015) (David Bergstrom, 3th edition, vol 1) (Gullapalli, 2010).



Imagen 20. Bandejas apilables para el secado final de softgels
Tomada de Amazinglive, plastic manufactures 20 junio 2018.



Imagen 21. Bandeja de secado secundario de softgels
Tomada de JANGLI equipment.

3.2.6 Acondicionamiento

El diseño del empaque toma en consideración funciones como la preservación del producto, el manejo, el almacenamiento, la logística y el uso. Muchas empresas pretenden obtener envases reciclables, ligeros y con contenido nuevo para hacer que su producto sea más amable con el medio ambiente (Geo, Prabir, Ekta, Harpreet, & Rachit, 2016).

El acondicionamiento de las softgels es generalmente empacado en blíster y algunas veces en un frasco de tapa hermética. Ambos empaques tienen como función proporcionar protección a la forma farmacéutica de todos los agentes externos de tipo físico, mecánico, biológicos y ambientales. Así como proporcionar una identificación precisa al consumidor del producto (NOM-072-SSA1-2012, 2012).

El PVC (Cloruro de Polivinilo) no es un material que proteja a la forma farmacéutica de la humedad ni del oxígeno, las barreras con PVdC son las que brindan la protección (humedad, oxígeno y aromas), entre mayor cantidad de PVdC mayor será la protección del medicamento. La elección

entre estos dos tipos de materiales depende de la estabilidad de formulación y la sensibilidad del principio activo del medicamento, así como de la presentación de mercado o disponibilidad en máquina (Helm de México, 2015).



Imagen 22. Cápsulas blandas en blister
Tomada de (Changsung, 2012)

3.3 CONTROL Y AUTOMATIZACIÓN DE PROCESOS MODERNOS

El proceso de manufactura se ha visto influenciado por la nueva tecnología e innovación de los equipos utilizados, las encapsuladoras actuales permiten (Barba, 2014):

- ⇒ Sincronización automática del rodillo
- ⇒ Temporización automática de la máquina de encapsulación
- ⇒ Control de peso de llenado automático
- ⇒ Control automático del grosor de la cinta

Actualmente los rodillos de las encapsuladoras cuentan con las siguientes ventajas:

- ⇒ Se encuentran disponibles en una variedad de tamaños y cavidades

- ⇒ Están hechos de material de aleación de aluminio duro.
- ⇒ El espacio entre el molde de la cápsula es lubricado para minimizar la adherencia del gel.
- ⇒ Más fácil de cronometrar con marcas de tiempo coloreadas en el frente.
- ⇒ Diseño especial, puede guardar gelatina y mejorar la producción efectiva.

El hecho de que los troqueles contengan huecos de manera intercalada es para que la gelatina sea distribuida en su totalidad y con ello disminuir la pérdida de material, optimizando el proceso de manufactura.

Mientras que las cuñas de inyección:

- ⇒ Permiten la transferencia de calor más rápida de las cuñas de aluminio recubiertas de teflón a la cinta de gel.
- ⇒ Se encuentra disponible en una variedad de tamaños dependiendo de qué sistema esté utilizando.
- ⇒ El uso de la temperatura constante reduce la dificultad de operación regulando la temperatura rápidamente.

La importancia de elegir un equipo óptimo para el proceso radica en que el material de los troqueles es material de aleación dura, lo que puede asegurar que los troqueles no sean fáciles de deformar, especialmente son equipos que aseguran la estabilidad de la materia prima y con ello evitar las posibles interacciones entre los materiales del equipo y los materiales utilizados en las formulaciones de las softgels (Pharmautomatic, 2016).

En el anexo 2 de este trabajo se muestran ejemplos de equipos utilizados en el proceso de manufactura, así como sus características más relevantes.



REFERENCIAS

- A. Patel, A. L. (2012). Formulation, process development and evaluation of artemether and lumefantrine soft gelatin capsule. *journal of pharmacy and bioAllied science*
- Ashland always solving, (2017). Solubilización de ibuprofeno en un sistema hidrofílico para cápsula de Gelatina Blanda, efecto de la concentración del API y pruebas de compatibilidad de formulación de Gelatina. *Brochure*.
- Barba, R. F. (2014). softgels manufacturing: experience-based, applied technology with cost-effective direction. *INTERPHEX*.
- Changsung. (2012). Softgels technology system. *Catalogue*.
- David Bergstrom, S. T. (3th edition, vol 1). Capsules, soft. En J. Swarbrick, *Pharmaceutical technology* (pág. 419). New Jersey UA: inphorma healcare.
- Dries, K. v. (2014). Past, present and future of softgel technologies. *Pharmaceutical Technology*.
- Geo Raju, Prabir Sarkar, Ekta Singla, Harpreet Sing, Rachit Kumar (2016). Comparison of environmental sustainability of pharmaceutical packaging.
- Gullapalli, R. P. (2010). Soft gelatin capsules (Softgels). *Elan Pharmaceuticals*.
- Helm de México. (2015). PERLALUX®-Duplex, *Brochure*.
- Helm de México. (2015). PERLALUX®-Starflex, *Brochure*.
- Helm de México. (2015). PERLALUX®-Mono, *Brochure*.
- Helm de México. (2015). PERLALUX®-Ultra protect, *Brochure*.
- Koon, R. C. (2015). Contract manufacturing. *Tablets and Capsules*.
- Munyendo, H. I. (2011). A review of progress and challenges in soft gelatin capsules formulations for oral administration. *International journal pharmaceutical sciences review and research*.
- NOM-072-SSA1-2012. (2012). NORMA Oficial Mexicana NOM-072-SSA1-2012, Etiquetado de medicamentos y de remedios herbolarios. *DIARIO OFICIAL*.

Norman Stroud, K. T. (2016). gelatin-free capsules: investigation into the disintegration and dissolution properties of novel, polysaccharide-shell softgels. *CATALENT*.

Pharmautomatic, S. (2016). Sofgel die roll.

Raj, A. (2015). Soft Gelatin Capsules (Softgels). *PharmaTutor*.

Reich, G. (2004). Formulation and physical properties of softgels capsules. *NCBI*.

selecting optimal formulation technology for better patient treatment. (2016). *Catalent pharma solutions*.

Zdravka Misic, Katharina Muffler, Georg Sydow, Martin Kuentz (2012). Novel Starch-Based PVA Thermoplastic Capsules for Hydrophilic lipid - based formulations. *Journal of Pharmaceutical Sciences*.

4 INNOVACIÓN Y TECNOLOGÍA EN SOFTGELS

El mundo de las cápsulas blandas ha tenido un gran alcance dentro de la industria farmacéutica, cosmética y alimentaria por lo que la tecnología e innovación ha aumentado. De esta manera se han desarrollado nuevas presentaciones de softgels como cápsulas no hechas a base de gelatina (cápsulas libres de gelatina o de origen no animal), softgels con recubrimiento (cápsulas con recubrimiento estético, nutreíco o de liberación controlada), recubrimiento de tabletas con gelatina, softgels con relleno de liberación controlada, softgels "twist off" (cápsulas blandas de apertura por torsión), softgels "unigel" (cápsulas blandas rellenas de formas farmacéuticas sólidas), softgels "chewable" (cápsulas blandas masticables) y softgels con probióticos (cápsulas blandas rellenas de probióticos).

4.1 CÁPSULAS LIBRES DE GELATINA



Imagen 23. Cápsulas libres de gelatina
Tomada de VegiCaps. Septiembre, 2018

4.1.1 Generalidades de las cápsulas libres de gelatina blanda

Tradicionalmente, la gelatina ha sido casi exclusivamente el material formador de la cubierta de cápsulas blandas. Esto debido a su estado y propiedades fisicoquímicas únicas, su impermeabilidad al oxígeno y la capacidad termorreversible, que favorecen su uso para la producción industrial, especialmente en el proceso de troquelado rotativo (Reich, 2º edition).

Actualmente se han buscado alternativas para cambiar la formulación de la cubierta de gelatina, con ello podría haber una optimización de proceso, si las condiciones de formulación de gelatina cambian, entonces la formulación de relleno podría ser más sencilla, lo que da lugar a poder encapsular una mayor variedad de principios activos porque la interacción entre el relleno y la cubierta disminuye. Y no solo es el cambio en la formulación, sino que también se pueden modificar las variables críticas en el proceso de fabricación (Porto, 2003).

Otra razón por la cual se ha buscado una nueva formulación es por las diferentes tendencias que siguen los consumidores en cuanto a alimentación (consumidores vegetarianos) y consumidores con diversas creencias religiosas (hebreos y musulmanes) (Porto, 2003).

Un problema potencial en la formulación de la gelatina es la susceptibilidad al entrecruzamiento del polímero. Puede afectar la liberación de fármaco *in vitro* dependiendo de si el medio de disolución contiene o no enzimas que degraden la gelatina (por ejemplo, pepsina) (Zdravka Misic, 2012).

Otro aspecto crítico de la gelatina es que sus propiedades fisicoquímicas dependen en gran medida de la temperatura y el contenido de humedad. Por lo tanto, las condiciones climáticas de las regiones cálidas y húmedas

pueden suavizar las cápsulas. Un inconveniente considerable de las cápsulas de gelatina blanda es la probabilidad de migración del fármaco a la cubierta. Esta difusión depende de la cantidad de agua en la cubierta, la formulación, y las propiedades fisicoquímicas del principio activo (Zdravka Misic, 2012).

4.1.2 Ventajas y beneficios de las cápsulas libres de gelatina (cápsulas libres de gelatina)

- ⇒ El proceso de formulación es menos complejo en comparación con la formulación de la cubierta de Softgels
- ⇒ Mejora la biodisponibilidad de compuestos de baja solubilidad acuosa
- ⇒ El material de relleno puede ser encapsulado a mayor temperatura
- ⇒ El material de relleno puede ser encapsulado con cambios más extremos de pH
- ⇒ Hay una mayor compatibilidad entre la formulación de la cubierta y los excipientes utilizados en el relleno
- ⇒ Es apropiado para los consumidores cuyas restricciones dietéticas, religiosas o culturales limitan el consumo de productos de origen animal

(Valla, 2015)

Las cápsulas de gel proporcionan algunos beneficios técnicos que las cápsulas a base de gelatina no pueden proporcionar, tal que, la compatibilidad de la cubierta y la solución de relleno se puede formular con un valor de pH tan alto como 12 (David Bergstrom, 3^o Edition).



4.1.3 Componentes de la cubierta de la cápsula libre de gelatina blanda

4.1.3.1 Carrageninas

Uno de los agentes formadores de gel por el que se sustituye la gelatina es la carragenina, este agente es un hidrocoloide natural que se encuentra en la pared de las células y en la matriz intercelular del tejido de las algas rojas, particularmente de la especie *Rhodophyceae*. Otras especies son *Gigartina*, *Hypnea*, *Eucheuma*, *Chondrus* e *Iridaea* (Arvanitoyannis, 1996) (Porto, 2003).

4.1.3.1.1 Propiedades de la carragenina

Existen cinco tipos distintos de carrageninas, cada uno con propiedades y comportamiento diferente. Los tipos de carrageninas son:

- ι – carragenina (*iota* – carragenina)
- κ – carragenina (*kappa*– carragenina)
- λ – carragenina (*gama* – carragenina)
- μ – carragenina (*mu* – carragenina)
- ν – carragenina (*nu* – carragenina)

Los cuales poseen propiedades totalmente diferentes gracias a la posición exacta de los grupos sulfato (Arvanitoyannis, 1996) (Mechel, 1997).

Solo ι – carragenina y κ – carragenina (imagen 24) tienen la capacidad de formar un gel. Las propiedades fisicoquímicas del κ – carragenina forman un gel más fuerte por la unión con el ion K^+ , sin embargo, tiende a una sinéresis provocando que el gel pierda la fuerza y su estructura de red. Mientras que ι – carragenina por su fuerte unión de enlace con el ion Ca^{2+} forma un gel débil, pero con gran flexibilidad, cuya estabilidad fisicoquímica es mayor al κ – carragenina (Mechel, 1997). Por su estabilidad, entre estas carrageninas se prefiere ι – carragenina como productor de gel (Arvanitoyannis, 1996) (Porto, 2003).

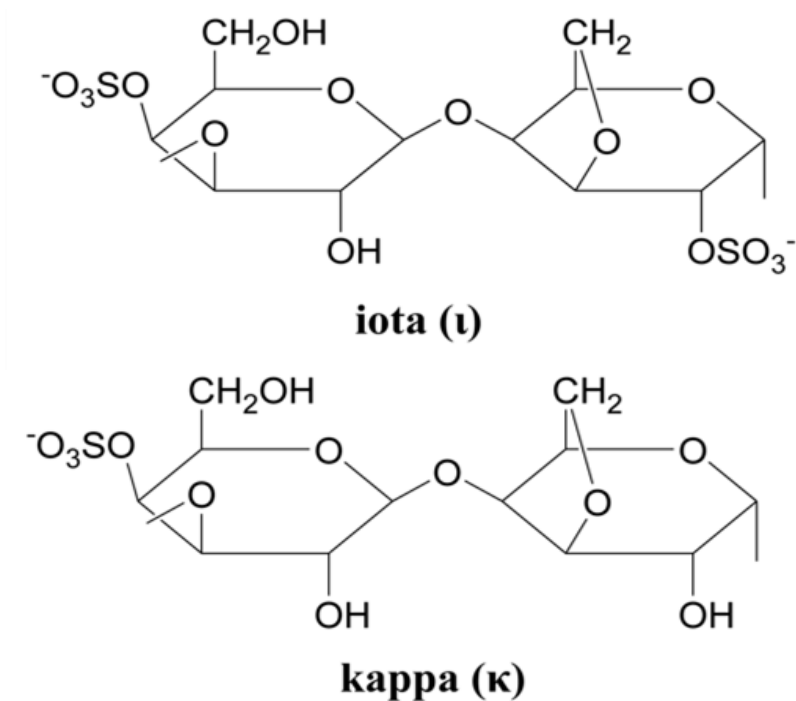


Imagen 24. Estructura química de las carrageninas kappa e iota
Tomada de Faucet de bitcoin 2017. Agosto, 2018.

4.1.3.1.2 Extracción de la carragenina

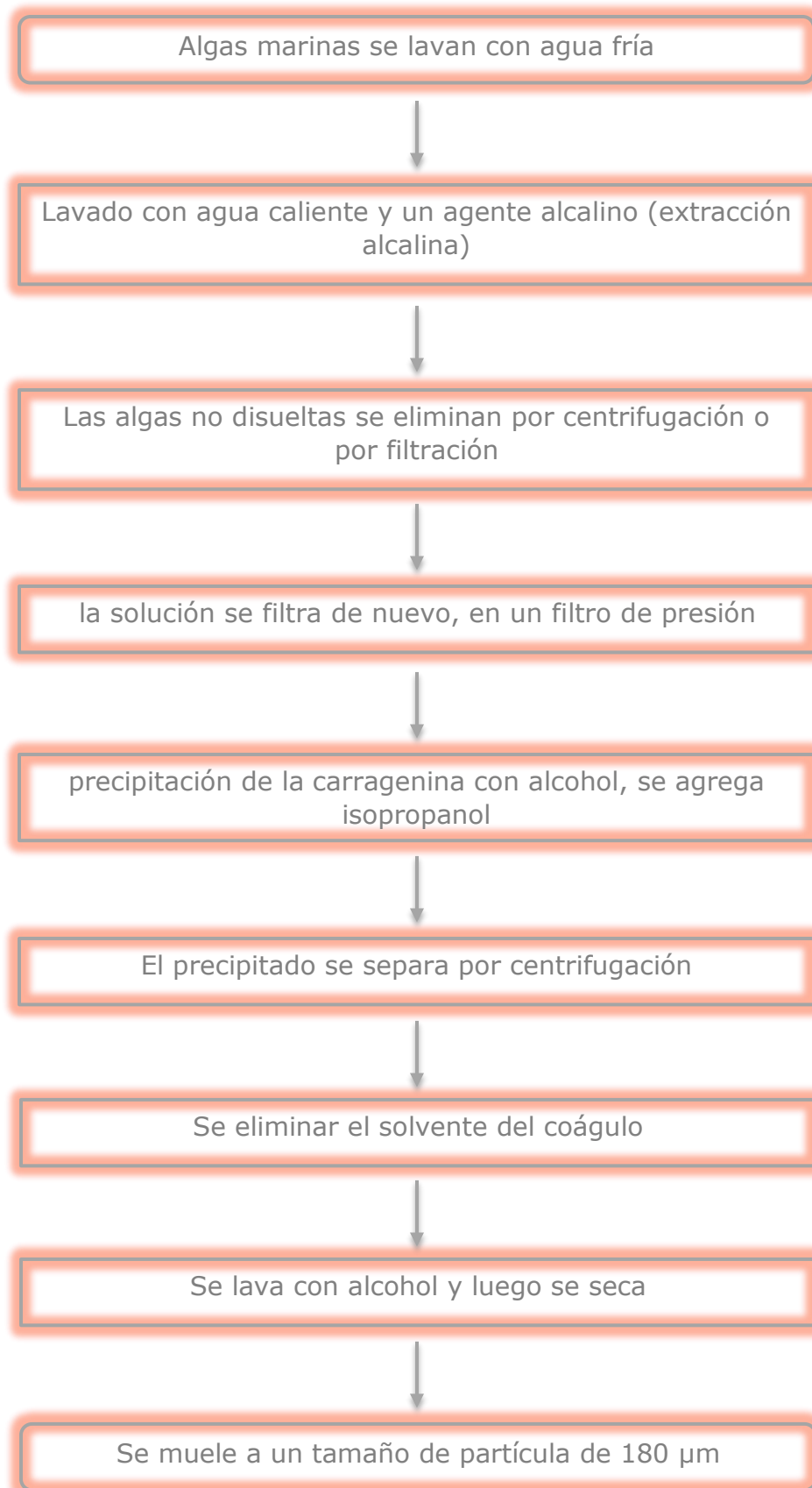
El departamento de ciencia y tecnología de alimentos en la Universidad de Florianópolis, Brasil realizó un estudio para lograr optimizar el proceso de la extracción de la carragenina, este proceso será descrito y ejemplificado a continuación (diagrama 5) para explicar cómo se lleva a cabo la extracción de la carragenina a partir de las algas rojas:

Las algas en principio deben estar correctamente lavadas y secas antes de extraer la carragenina, esto ayudara a retirar las sales del mar y la suciedad acumulada en ellas. Posteriormente deben reposar en un mezclador con agua destilada por una hora. La mezcla resultante debe colocarse en un baño maría a 200 °C más corteza de diatomea 15 minutos antes de que finalice el proceso, esto ayuda en la etapa de filtración. La

separación del extracto de la carragenina se lleva a cabo en un sistema de vacío de filtración con papel filtro. (Vanessa Webber, 2012)

Ajithkumar en el año 2017, propuso algunas modificaciones a este proceso donde, la extracción acuosa sigue las mismas etapas con la diferencia de que la extracción se realiza a 100 °C, por una hora y media. La purificación de la solución es por filtración en un tamiz de nylon, el filtrado se licua y purifica de nuevo por filtración (embudo buchner), se concentra y precipita en tres volúmenes de etanol (v/v). El precipitado se recupera por filtración en un aparato de filtro Buchner y finalmente es secado al horno a 60 °C, (Ajithkumar S., 2017).

Diagrama 5. Proceso de extracción del carragenina a partir de las algas rojas



4.1.3.2 Almidón

El almidón es un producto natural que se encuentra en las semillas, frutas, tallos, raíces, tubérculos y hojas de las plantas. Está compuesto por dos tipos de polisacáridos, amilosa y amilopectina, compuestos exclusivamente por residuos de D-glucosa con enlaces α - (1 \rightarrow 4) en uniones lineales de amilosa y α - (1 \rightarrow 4) y 5% α - (1 \rightarrow 6) enlaces de ramificación en amilopectina, ambos combinados en un gránulo insoluble en agua que es parcialmente cristalino, el tamaño, forma y morfología dependen de su fuente biológica (Robyt, Volume 1, second edition (2008)).

La solubilidad del almidón es muy baja, pero se puede lograr calentando una suspensión de gránulos de almidón en agua, ya sea hirviendo el agua (100 °C) o en la autoclave a 121 °C. La solubilidad del almidón depende de la fuente de la que proviene: Maíz 18.7 mg/mL, tapioca 17.4 mg/mL, papa 12.4 mg/mL, maíz 12.4 mg/mL, arroz 7.9 mg/mL, amilosa 5.5 mg/mL, trigo 5.2 mg/mL (Robyt, Volume 1, second edition (2008)).

En la patente US 6.340.473 de Fonkwe (composición de formación de película que se compone de iota y kappa carragenina con almidón de maíz modificado), se estudiaron varias mezclas de carrageninas con almidón modificado de diferentes fuentes (chicharos, maíz, papa, etc.), concluyeron que el origen del almidón tuvo un impacto en las propiedades reológicas y mecánicas de las películas preparadas, lo que podría deberse a los diferentes contenidos de amilosa. Basándose en que las cápsulas producidas eran claras y brillantes con buena resistencia mecánica y elasticidad, se demostró que el almidón de chícharo es un material no gelatinoso para cápsulas blandas, por lo que la elección de un almidón es un paso crítico en la formulación del gel para la cubierta (Keith Edward Tanner, 1999).

Generalmente en la industria se hace uso del almidón modificado, esto es debido a que la mayoría de los almidones nativos están limitados en su aplicación directa porque son inestables con respecto a los cambios en la temperatura, el pH y la fuerza de cizallamiento. Los almidones nativos muestran una fuerte tendencia a la descomposición y retrogradación. Además, algunos gránulos de almidón son inertes, insolubles en agua a temperatura ambiente, altamente resistentes a la hidrólisis enzimática y, por consiguiente, carecen de propiedades funcionales. Los almidones nativos a menudo se modifican para desarrollar propiedades específicas de solubilidad, textura, adhesión y tolerancia a las temperaturas de calentamiento utilizadas en los procesos industriales (Alcázar & Almeida, 2015).

La modificación física del almidón se realiza mediante métodos físicos para tratar los gránulos nativos y con la ventaja de que es un proceso simple y barato. Estas técnicas no requieren agentes químicos o biológicos y, por lo tanto, se prefieren cuando el producto está destinado al consumo humano, algunos ejemplos de método para la modificación de almidones son pregelatinización, recocado, tratamiento hidrotermal, modificación no hidrotermal (uso de alta presión, ultrasonido, microondas e impulsos eléctricos) (Alcázar & Almeida, 2015).

La imagen 25 es una representación de la estructura del almidón (a) gránulos de almidón de maíz (30 μm), (b) anillos de crecimiento de almidón semicristalino y amorfo (120–500 nm), (c) láminas cristalinas y amorfas (9 nm), (d) anillos de crecimiento y bloques internos estructuras (20–50 nm), (e) dobles hélices de amilopectina, (f) nanocristales de almidón o laminillas llamadas cristalinas cuando el nanocristal de almidón se produce a través de hidrólisis ácida, (g) estructura molecular de la

amilopectina (0.1- 1 nm), (h) estructura molecular de la amilosa (0.1-1 nm).

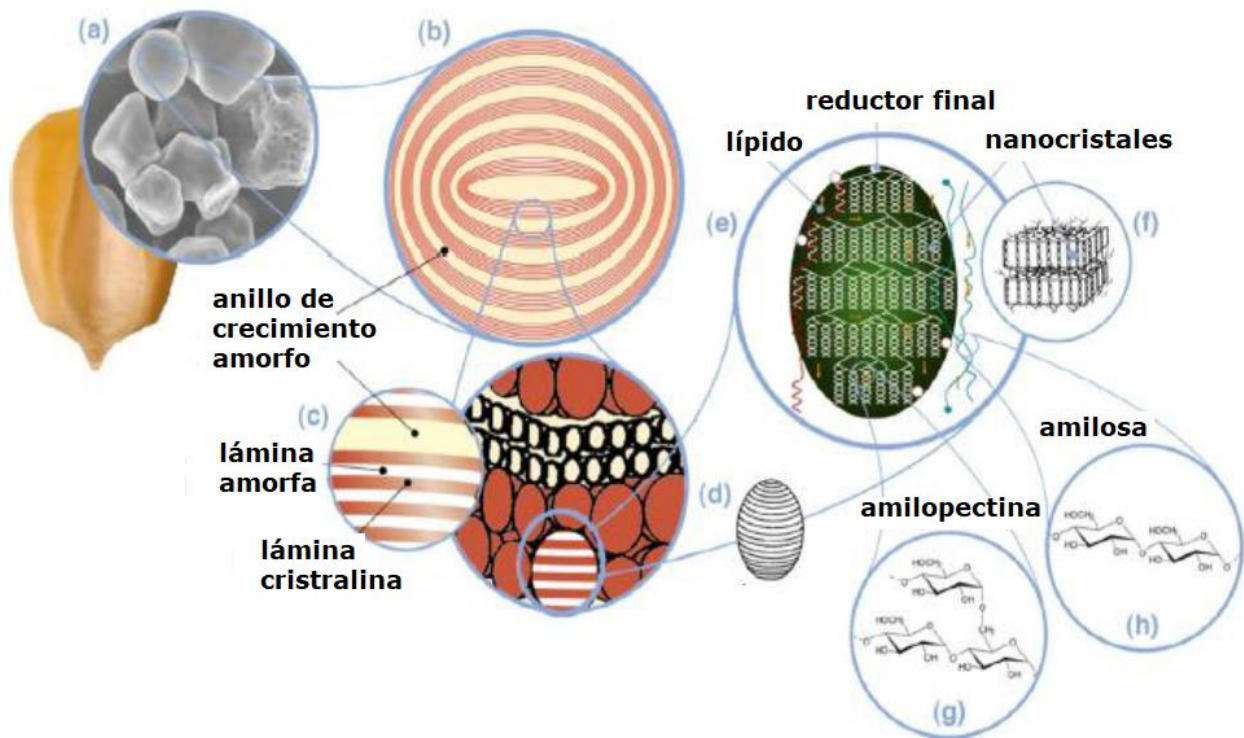


Imagen 25. Estructura del almidón

Tomada de advance material applications of starch and its derivates noviembre, 2018.
Editada por Damaris Ruiz.

4.1.3.3 Buffer

Algunos excipientes se pueden ver afectados por los cambios de pH que hay en el medio donde se encuentran o están siendo formulados, para ello la adición de un buffer (también conocido como solución tampón o amortiguador) puede dar como resultado una mayor estabilidad a la conformación de la estructura. Sin embargo, no puede ser usado indiscriminadamente ya que de igual manera su uso excesivo desestabiliza la estructura del gel (Zbacnik TJ, 2017).

La función principal del buffer es estabilizar el pH del medio, con ello la interacción por los ácidos o bases formadas no afectarán directamente a la cápsula. La cantidad exacta depende de la formulación realizada, sin

embargo, se recomienda que éste no sea mayor al 1% del peso total de la cápsula (Zbacnik TJ, 2017).

4.1.3.4 Otros componentes

Los demás componentes que se encuentran en la formulación son; Plastificante, agua, opacante, colorante y saborizante.

4.1.4 Formulación del gel para la cubierta de cápsulas libres de gelatina

De manera general la formulación de la cubierta blanda está basada en polisacáridos; contienen carragenina, almidón modificado, plastificantes, buffer y agua. Los excipientes utilizados en la formulación basada en hidrocoloides derivados de las plantas son el ι-carragenina y κ-carragenina, mientras que el almidón modificado es de maíz, papa y tapioca en diversas combinaciones (Procaps, 2016).

Tabla 5. Diferencias entre las formulaciones de softgels y cápsulas libres de gelatina

	Cápsulas de gelatina	Cápsulas de No-Gelatina
Formulación de cubierta	Gelatina, plastificante, agua, colorante, opacante, saborizante etc.	Carragenina, almidón modificado, plastificante, agua.
Formulación del relleno	<ul style="list-style-type: none"> • Encapsulación de líquidos, pastas o semisólidos de bajo punto de fusión a temperatura más baja de formulaciones de relleno (hasta 40 ° C) • Posible reticulación • Formulaciones de relleno de pH ligeramente ácido a neutro • Compatibilidad reducida con algunos excipientes 	<ul style="list-style-type: none"> • El relleno puede ser encapsulado a mayor temperatura (hasta 70 ° C) • Relleno de formulaciones con altos niveles de pH • Relleno de formulaciones con altos niveles de surfactantes para mejorar la estabilidad • Compatibilidad con una gama más amplia de excipientes de relleno que mejora la biodisponibilidad y la estabilidad en Microemulsión
(Valla, 2015)		

Gracias a la alta solubilidad de la carragenina en medio acuoso, es posible no hacer uso de tanta agua para la formulación. A diferencia de las softgels, las cápsulas libres de gelatina tienen alrededor de un 15% máximo de agua en la cubierta después del secado y un mayor porcentaje de plastificante cerca del 42% de la formulación. El porcentaje de la carragenina en la formulación no necesariamente es alto ya que este depende de las propiedades de los demás componentes (Zbacnik TJ, 2017).

Las propiedades de ι -carragenina y el κ -carragenina pueden ser complementarias y con ello se realiza una mezcla de ambas para formar el gel de la cubierta, sin sobre pasar el 20% del peso final de la formulación con ambos (Zbacnik TJ, 2017).

Es posible que en las cápsulas blandas haya una migración de agua desde la cubierta de gelatina blanda a una formulación de relleno hidrófilo y en consecuencia producir la cristalización del fármaco, el riesgo de migración sustancial de agua o cristalización del fármaco en cápsulas libres de gelatina es mínimo o ausente al hacer un uso adicional de Alcohol polivinílico, además de que estas cápsulas poseen una mayor rugosidad superficial y una mayor resistencia a la deformación mecánica en comparación con las cápsulas de gelatina blanda (Mazzitelli, 2017).

4.1.4.1 Ejemplos de formulación de patentes para cápsulas libres de gelatina blandas

El gel se compone principalmente de una mezcla de iota-carragenina, kappa - carragenina o almidón modificado, agua, plastificante y buffer. De acuerdo con las patentes de las formulaciones para las cápsulas libres de gelatina, se ejemplificarán los componentes que comprenden la formación del gel.

Tabla 6. Formulación general de gel para la cubierta de cápsulas blandas libres de gelatina

Excipiente	Porcentaje en formulación
κ – carragenina	2%
ι – carragenina	3%
Almidón modificado	20%
Almidón:carrageninas	4:1
Sorbitol especial TM	35%
Dióxido de Titanio	0.5%
Agua destilada	39.5%
(United States Patente nº US 6,949,256 B2, 2002)	

La patente de Banner Pharmacaps (Tabla 7) describe una cápsula blanda libre de gelatina en donde κ – carragenina comprende al menos 50% en peso de la formulación y contribuyen a la formación de geles termo reversibles en la composición. Esta aplicación no sugiere la combinación de un almidón formador de película e ι - carragenina para producir una película de propiedades excepcionales para la formación de cápsulas blandas (Jonh, 2005).

Tabla 7. Patente PCT WO 00/10538 de Banner Pharmacaps

Excipiente	Porcentaje en formulación
Plastificante	8 – 50%
κ – carragenina	0.5 – 12%
Dextrinas	0 – 60%
Agua	1 – 95%
(Jonh, 2005)	

La patente US 6949256 B2 (tabla 8) menciona que a esta composición opcionalmente se le puede adicionar un opacante, conservador, aromatizante, colorante y similares.

Tabla 8. Patente US 6949256 B2

Excipiente	Porcentaje en formulación
κ - carragenina	1 - 15%
ι - carragenina	≤ 50%
Plastificante	10 - 50%
Buffer	1%
Agua	c.b.p. 100%
(United States Patente nº US 6,949,256 B2, 2002)	

El equipo de desarrollo farmacéutico de Catalent, realizó un experimento de desintegración de cápsulas libres de gelatina para conocer más a fondo las propiedades que lo caracterizan, para ello realizaron la formulación descrita en la tabla 9 (Norman Stroud, 2015).

Tabla 9. Formulación de catalent pharma solutions

Excipiente	Porcentaje en formulación
Almidón hidroxipropilado	33 - 37%
ι - carragenina	7 - 12%
Plastificante	36 - 42%
Buffer (fosfato disódico)	1%
Agua	10 - 12%
(Norman Stroud, 2015)	

4.1.5 Proceso de fabricación de cápsulas blandas libres de gelatina

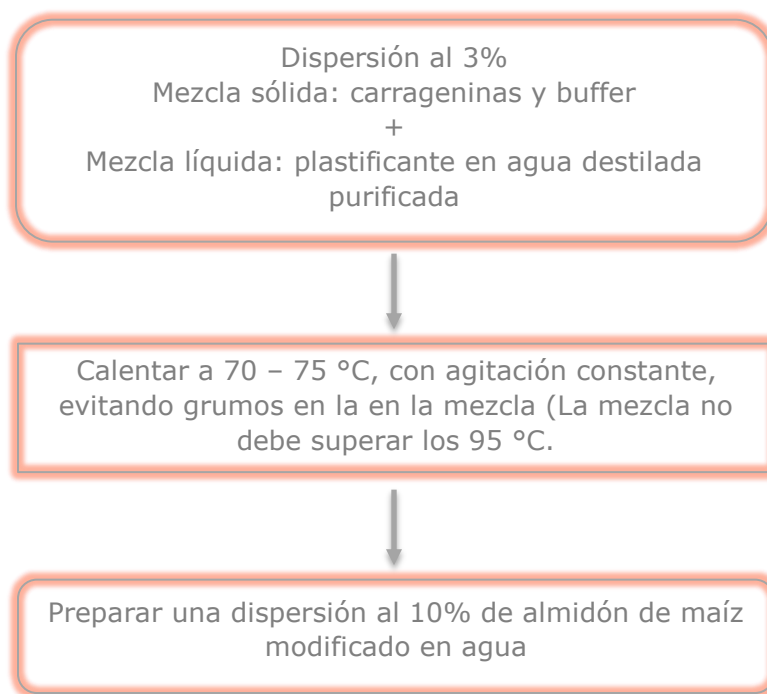
4.1.5.1 Preparación del gel para la cubierta de cápsulas libres de gelatina

La mezcla inicial (mezcla seca), es dependiente de la formulación combinada entre la carragenina ι y κ, buffer mientras que la mezcla líquida se compone por el plastificante (glicerol y sorbitol) y agua que posteriormente es calentado aproximadamente a 75 °C, para agregar la mezcla seca a no más de 95 °C, con agitación hasta que se consigue una mezcla homogénea libre de partículas, finalmente una vez que todo fue incorporado se adiciona el almidón modificado (mezcla previa con agua)

(Keith Edward, 23/11/2005) (Linus Fonkwe, 27/09/2005)
(Arvanitoyannis, 1996).

En el diagrama 6 se detalla el proceso de fabricación de gel para la cubierta de las cápsulas.

Diagrama 6. Fabricación de gel para cápsulas libres de gelatina



4.1.5.2 **Proceso de formación de la cápsula blanda libre de gelatina**

El proceso de fabricación se divide en la preparación del gel que comprende la cubierta, la preparación del relleno, la encapsulación, sellado, secado y acondicionamiento.

Al igual que la fabricación de softgels, las cápsulas libres de gelatina son elaboradas con el proceso de troquel giratorio convencional, la diferencia que existe en este proceso es que en la fabricación de cápsulas libres de

gelatina no se utiliza la caja de dispersión que suministran la gelatina a los tambores que forman los listones de la cubierta, ya que la viscosidad que posee el gel es mucho más alta que la viscosidad que posee la gelatina (de 10,000 a más de 30,000 cp). Para ello se hace uso de dispositivos de extrusión (imagen 27) como alternativa a las cajas de dispersión (Mazzitelli, 2017).

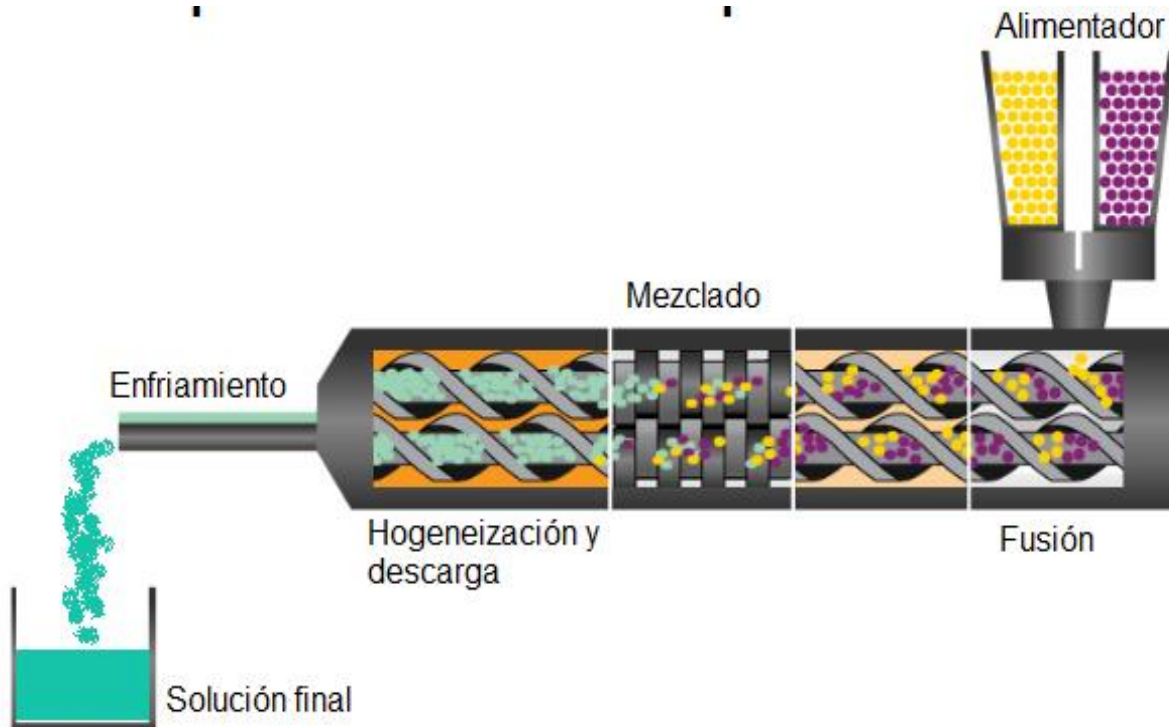


Imagen 26. Esquema de un dispositivo de extrusión
Tomada de ThermoFisher SCIENTIFIC. Editada por Damaris Ruiz, 2018

En el proceso de encapsulación; el gel se calienta y se mantiene a una temperatura de aproximadamente 60– 100 °C, mediante una cuña que está situada encima de los troqueles (Linus Fonkwe, 27/09/2005). Las películas de gel que dan lugar a la formación de la cubierta son hidratadas parcialmente justo antes de la encapsulación para mejorar su flexibilidad, adhesividad y capacidad para pegar las 2 mitades de las cápsulas libres de gelatina dentro de la cavidad del molde durante el proceso de encapsulación (Mazzitelli, 2017). La lubricación de las cintas es otro paso

importante en la fabricación, con ello se evita la adherencia a la maquinaria y el atrapamiento de burbujas de aire dentro de la cápsula. Los lubricantes más comunes son los triglicéridos, aceite mineral y monoglicéridos acetilados. Los rodillos están entre 2 y 5 °C, para el enfriamiento de los listones de gel y esta temperatura varía de acuerdo con cada formulación específica (Keith Edward, 23/11/2005) (Linus Fonkwe, 27/09/2005).

la imagen 27 corresponde a la patente US 7,807,194 y muestra como el dispositivo de extrusión es adaptado para que el gel caiga sobre el rodillo de enfriamiento y posteriormente formar los listones de gel para la cubierta (United States Patente nº US 76,790,495, 2003).

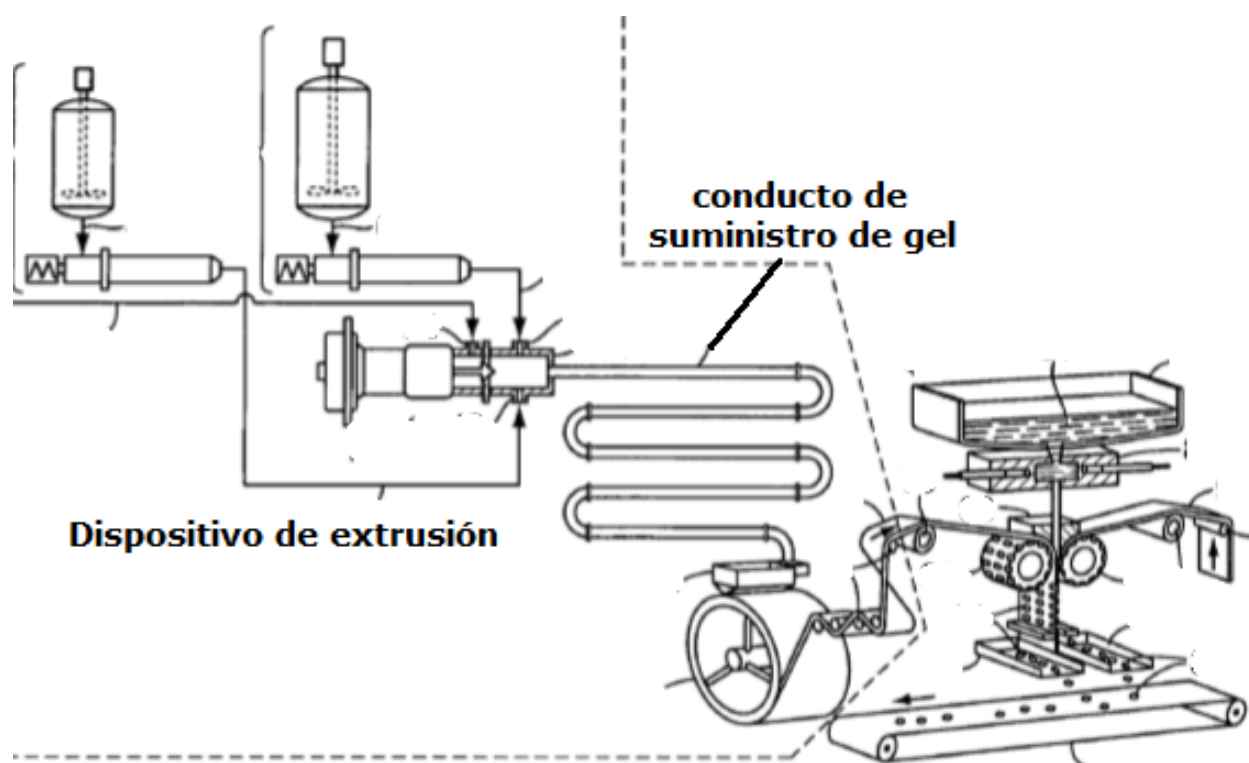


Imagen 27. Dispositivo de extrusión adaptado a la encapsuladora
Tomada de la patente US 7,807,194, noviembre 2018, editada por Damaris Ruiz.

4.2 RECUBRIMIENTO DE CÁPSULAS BLANDAS

El recubrimiento de una forma farmacéutica es uno de los procesos farmacéuticos más utilizados para mejorar la estabilidad física y enmascarar cualquier sabor y olor desagradable producido por el principio activo (Yoshino, y otros, 2017).

Cuando el principio activo es susceptible a la degradación en el estómago debido a la presencia de algunas enzimas o medio ácido, la protección de la forma de dosificación generalmente se ha logrado mediante la aplicación de un polímero entérico. Los recubrimientos poliméricos entéricos también se han empleado para disminuir la incidencia de irritación gástrica por fármacos y también para administrar medicamentos al intestino delgado. Tales polímeros incluyen los acrilatos y derivados de celulosa. Estos polímeros se habían usado previamente para recubrimiento entérico de tabletas y gránulos, pero en hoy día la innovación permite hacer este mismo recubrimiento para softgels (Felton, y otros, 1994).

La aplicación del recubrimiento es un proceso complicado porque implica la transferencia de calor hacia las cápsulas blandas, lo que puede comprometer la estabilidad de la softgel si no se hace en las condiciones adecuadas (Yoshino, y otros, 2017).

La función de la aplicación de un recubrimiento entérico es conferir resistencia a la softgel ante el ácido del estómago al no desintegrarse y por ende no liberar el principio activo contenido en el relleno. La película de recubrimiento es un polímero que se disuelve rápidamente después del vaciamiento gástrico y posteriormente el fluido intestinal comienza a erosionar lentamente la capa de polímero. La liberación del fármaco se produce cuando el frente de erosión degrada la cubierta de la softgel (Hussan, Santanu, P., & V., 2012). Los polímeros entéricos contienen

grupos funcionales de ácidos mixtos y éster que se encuentran unidos, estos grupos funcionales en pH ácido del estómago son insolubles. A medida que el pH aumenta en el tracto gastrointestinal, estos grupos funcionales se ionizan y el polímero se vuelve soluble. Por esta razón es que la película polimérica entérica permite que la softgel recubierta pase a través del estómago intacta y libere el principio activo contenido en el intestino delgado (Felton L. A., 2007).

4.2.1 Formulación de recubrimiento entérico

La formulación de recubrimiento entérico para softgels se compone de un polímero formador de película, plastificante, colorantes, antiadherentes y un disolvente, otros ingredientes alternativos podrían ser gomas naturales, ácidos grasos y fibras vegetales (Hussan, Santanu, P., & V., 2012).

4.2.1.1 Polímero formador de película

Los polímeros son sustancias que contienen una gran cantidad de unidades estructurales unidas por el mismo tipo de enlace. Estas sustancias a menudo se forman en una estructura similar a una cadena de almidón o celulosa (Pole, y otros, 2016).

La forma de las moléculas poliméricas ejerce una gran influencia en la cohesión de la película, ya que la forma molecular determina la difusibilidad de una macromolécula y la fuerza de sus enlaces. Las macromoléculas con una estructura regular, siempre que no estén en un estado fuertemente cristalino, deberían ser más difusibles que las moléculas con una estructura estereoquímica muy irregular (Banker, 1996).

Un recubrimiento entérico es una barrera que controla la ubicación de la medicación oral en el sistema digestivo donde se absorbe. La palabra

"entérico" indica intestino delgado; por lo tanto, los recubrimientos entéricos evitan la liberación de medicamentos antes de que lleguen al intestino delgado. Los polímeros con recubrimiento entérico permanecen unidos a un pH bajo y, por lo tanto, siguen siendo insolubles. Pero a medida que aumenta el pH en el sistema gastrointestinal, los grupos funcionales ácidos son capaces de ionizarse, y el polímero se hincha o se vuelve soluble en el fluido intestinal. Los materiales utilizados para los recubrimientos entéricos incluyen ftalato de acetato de celulosa, poli metacrilato de ácido metacrílico-metacrilato, trimelitato de acetato de celulosa, poli acetato de vinil ftalato, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, ácidos grasos, ceras, laca, plásticos y fibras vegetales (Hussan, Santanu, P., & V., 2012).

En la formulación se encuentran en un porcentaje de entre 2 – 10% del m/v de la formulación. El porcentaje exacto es dependiente del peso molecular del polímero utilizado (Hussan, Santanu, P., & V., 2012).

4.2.1.2 Plastificante

El polímero formador de película en formulación no posee características de flexibilidad para un recubrimiento adecuado, por lo que el recubrimiento podría agrietarse, no tener bordes lisos o bien provocar una fractura en la película. Al adicionar un agente plastificante se debilitan las atracciones intermoleculares que hay entre las cadenas poliméricas, así como la disminución de la temperatura de transición vítrea y con ello se vería un aumento en la flexibilidad de la película formada (Felton L. A., 2007).

Algunos ejemplos de plastificantes utilizados para la solución de recubrimiento son: ftalato de dietilo, sebacato de dibutilo, citrato de trietilo, citrato de tributilo, derivados de glicol como, propilenglicol y polietilenglicol (Felton L. A., 2007) (Wheatley, 2007).

4.2.1.3 Agente antiadherente

Se hace uso de un agente antiadherente en la formulación para evitar que la suspensión se asiente cuando se encuentra en una alta concentración de sólidos. El excipiente más utilizado es el talco y se encuentra en un máximo de 5% de peso total de la formulación (Pole, y otros, 2016).

4.2.1.4 Otros componentes

Los demás componentes que se encuentran en la formulación son; agua, colorante y en algunos casos saborizante.

4.2.1.5 Ejemplos de formulación de solución de recubrimiento entérico

A continuación, se presenta un ejemplo de formulación del recubrimiento entérico aplicado a softgels por Rafael Pissinati, Wanderley Pereira Oliveira al realizar la evaluación del efecto de las condiciones de funcionamiento sobre la eficacia del recubrimiento y sobre la calidad del producto (Pissinati & Oliveira, 2003).

Tabla 10. Formulación 1 de solución de recubrimiento entérico

Excipiente	Función	Porcentaje en formulación
Carboximetilcelulosa	Polímero formador de película	0.25%
Talco	Antiadherente	4.85%
Eudragit® L30-D50	Polímero coprocesado	15.0%
Citrato de trietilo	Plastificante	20.0%
Agua destilada	Solvente	c.b.p. 100%

Felton realizó un estudio sobre las propiedades físicas y entéricas de softgels recubiertas con Eudragit® L30 D-55 (Felton, y otros, 1994).

Tabla 11. Formulación 2 de solución de recubrimiento entérico

Excipiente	Función	Porcentaje en formulación
Eudragit® L30 D-55	Polímero coprocesado	15 %
Opady ®	Polímero coprocesado	2 %
Citrato de trietil y citrato de tributil	Plastificante	20 %
Agua	Solvente	c.b.p. 100%

Actualmente se hace uso de los recubrimientos que ya contienen al polímero formador de película, plastificante, colorante y agente antiadherente. Estos coprocesados (Tabla 12) ya solamente se reconstituyen con el disolvente que marque el proveedor.

Un ejemplo dentro de la industria es el recubrimiento de Nutrateric (hecho por Colorcon) que, es un sistema acuoso de recubrimiento entérico diseñado específicamente para cumplir con los requisitos normativos de suplementos dietéticos, productos nutricionales y herbolarios (Colorcon, 2014).

Tabla 12. Recubrimientos más utilizados en la industria

Distribuidor	Recubrimiento entérico
Colorcon	Acryl-EZE®
	Acryl-EZE® II
	Opadry® Enteric
	Nutrateric®
	Sureteric®
Evonik industries	Eudragit® (L 100-55, L30 D50, S12, S100)
	PlasACRYL™ HTP20
	PlasACRYL™ T20
DVA Mexicana	EasyCoat NT

Ashland™	Aquarius™ control ENA
	Aquarius™ control SRX
	Aquarius™ control SRX Coating system
	Aquateric™
	Aquacoat ECD™
	Aquasolve
	CR & FC Aquarius™ SRX Coating system
	CR – Aqualon™ EC
Chapter 34- Development, optimization, and scale.up of process parameters: Pan coating	

4.2.2 Preparación de dispersión de recubrimiento

Generalmente la preparación de la dispersión de recubrimiento debe seguirse según diga la hoja técnica del proveedor. A continuación, se describe un ejemplo de preparación del recubrimiento Nutrateric de Colorcon (Colorcon, 2010).

El polvo de Nutrateric® se adiciona lentamente al agua:

- a) En un vaso de precipitados, los primeros 10 minutos se adicionan aproximadamente el 85% de Nutrateric®
- b) Mientras que el resto (15%) de Nutrateric® se adicionan lentamente después de esos 10 minutos
- c) El tiempo total para mezclar la dispersión es de 60 minutos. La mezcla se realiza de manera mecánica con un agitador de propela. (ver imagen 28).

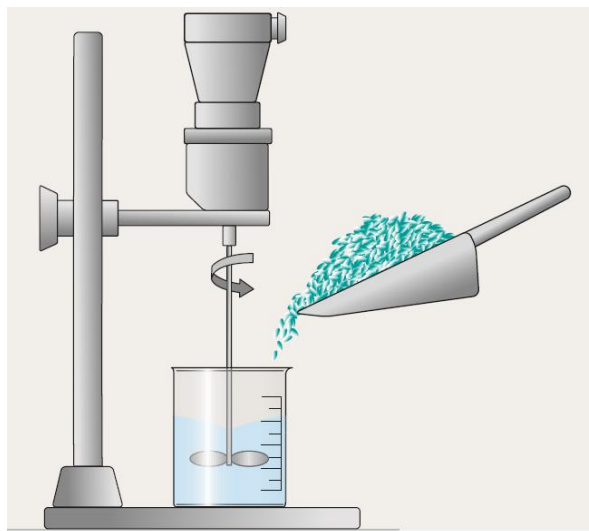


Imagen 28. Preparación de suspensión de recubrimiento
Tomada de Evonik industries. Septiembre, 2018.

4.2.3 Proceso de recubrimiento

El proceso se realiza en un bombo de recubrimiento (ver imagen 29), la temperatura es un punto crítico durante la aplicación. Otros puntos críticos dependientes del proceso son las revoluciones, la presión de aspersión de la suspensión, el tamaño del abanico de apertura de la aspersión de la pistola de recubrimiento (Pole, y otros, 2016).



Imagen 29. Equipo de recubrimiento automatizado. Pilot™ system.
Tomada de O´HARA TECHNOLOGIES, Editada por Damaris Ruiz, 2018.

El proceso de aplicación de la película de recubrimiento sobre la softgel se da de la siguiente manera:

- a) Las softgels se colocan dentro del bombo de recubrimiento para ser precalentadas durante 30 a 60 minutos (ver imagen 30).
- b) Se ajustan las condiciones de trabajo en el bombo. La temperatura se mantiene entre 30 y 34 °C, la velocidad del bombo es de 35rpm, la velocidad de aplicación de la suspensión es de 2.2 g/min a una presión de 75 mmHg/ 14.22 psi / 1Kg/cm²
- c) Una vez ajustadas las condiciones anteriores, se comienza con el proceso de aplicación del recubrimiento. Hasta llegar al peso que dicte la especificación de cada producto (ver imagen 32) (Felton, y otros, 1995)

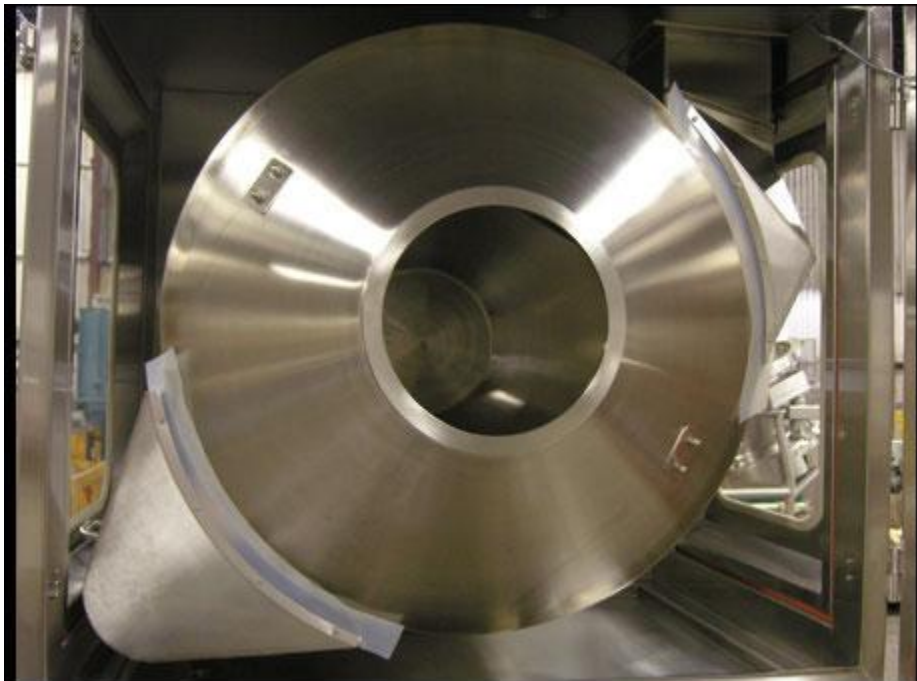


Imagen 30. Bombo de recubrimiento donde son colocadas las softgels
Tomada de O'HARA TECHNOLOGIES. Septiembre, 2018.



Imagen 31. Recubrimiento de softgels
Tomada de SINO pharma video. Septiembre, 2018.



Imagen 32. Softgels en forma esférica recubiertas
Tomada de indiaMART. Septiembre, 2018.

4.3 RECUBRIMIENTO DE TABLETAS CON GELATINA

Las tabletas recubiertas con gelatina son tabletas típicas que pueden incluir, por ejemplo, composiciones multivitamínicas, antihistamínicos y analgésicos. Se pueden emplear tabletas de diversas formas (redondas, ovaladas, capletas) y diferentes tamaños (Littell, Kucharski, & Becker, may, 19. 1992).

El recubrimiento de la tableta con gelatina es mediante un método conocido como "enrobing process", este proceso se realiza en una encapsuladora para softgels convencionales (Littell, Kucharski, & Becker, may, 19. 1992).

La cubierta de gelatina aplicada sobre la tableta se adhiere con suficiente fuerza para que la cubierta no se pueda retirar mecánicamente del núcleo sin la eliminación de una parte del núcleo (Nandhakumar, y otros, 2017).



Imagen 33. Tabletillas recubiertas de gelatina
Tomada de Softigels. Septiembre, 2018

4.3.1 Proceso de recubrimiento por "enrobing process" o "envoltura"

4.3.1.1 Formulación de recubrimiento por "enrobing process"

La patente de Hani Sadek, muestra la formulación muy general para la preparación de gelatina como cubierta de una tableta. Esta formulación se compone por 45% gelatina (con un bloom de 150 a 180), 9% de plastificante (sorbitol o glicerina) y agua. En la formulación puede cambiar el color al hacer uso de las bandas con dos colores diferentes, uno para cada banda que formaría la cubierta de la tableta (imagen 34).



Imagen 34. Tabletas en diversas formas recubiertas con gelatina (bicolor)
Tomada de Softigel. Septiembre, 2018

La gelatina debe encontrarse de un 40 a 60% del peso total, de 5 a 12% de plastificante, de 35 a 50% de agua y finalmente la combinación de colorantes y pigmentos debe ser de 0.1 a 3% en total. Además, se pueden usar otros azúcares y compuestos polihidroxílicos como aditivos y plastificantes (Sadek & Dietel, 1996).

A continuación, se ejemplifica los excipientes que constituyen la solución de recubrimiento hecha de gelatina, de 1L (1000 g).

Tabla 13. Formulación de solución de gelatina para recubrimiento por "enrobing process"

Excipiente	Cantidad (g)
Granulado Gelatina	70
Agua purificada, USP	30

4.3.1.2 Proceso de recubrimiento "Enrobing process"

La tecnología de Banner Pharmacaps Inc., EE. UU., describió que tanto la metodología de fabricación como los equipos utilizados en este proceso es similar a la de fabricación de softgels convencionales.

El sistema de producción es el mismo que el sistema utilizado para llenar softgels convencionales, a diferencia de que en lugar de dosificar un líquido a través de las mangueras que se conectan en la cuña, son las tabletas quienes caen como relleno dentro de la cubierta de la softgels. Las tabletas pasan automáticamente a la cubierta de gelatina, formada y sellada en el troquel giratorio, mediante controles automáticos de proceso (Nandhakumar, y otros, 2017).



Imagen 35. Tabletas recubiertas de gelatina
Tomada de Softigel. Septiembre, 2018



Imagen 36. Enrobing process

Tomada de Procaps, more than 3 decades of pharmaceutical experience, noviembre, 2018. Editada por Damaris Ruiz.

4.4 RELLENO DE CÁPSULAS BLANDAS DE LIBERACIÓN CONTROLADA

Las cápsulas blandas con relleno de liberación controlada fueron aprobadas por la FDA en el año 2017. El llenado de esta capsula blanda se realiza a altas temperaturas, por lo que se hace uso de la cubierta a base de carragenina (cápsula blanda libre de gelatina) gracias a su termorresistencia. Lo cual se considera una gran ventaja para poder mejorar la concentración plasmática del principio activo, así como el efecto farmacoterapéutico (Tindal, 2018).

El objetivo de que se desarrolle una formulación de liberación modificada representa una gran área de oportunidad para la dosificación de diversos principios activos que contribuyen a la atención terapéutica de los pacientes.

La administración de fármacos mediante la liberación controlada posee mayor ventaja en comparación con las formas de dosificación de liberación inmediata, ya que ofrece una mayor efectividad en el tratamiento de enfermedades crónicas gracias a que su cinéticas más predecibles, efectos secundarios reducidos y toxicidad al minimizar las concentraciones plasmáticas máximas, mayor conveniencia y un apego terapéutico por parte del paciente (Majuru & Dyakonov, 2015).

Los liposomas se pueden formular para tener un tiempo de circulación prolongado, manteniendo así los niveles de fármaco constantes durante períodos más largos. Se puede aumentar el tiempo de circulación mediante el uso de lípidos neutros con un alto valor de temperatura de transición o mediante el recubrimiento de liposomas con polietilenglicol. Los factores que influyen en el tiempo de circulación son: la fluidez de la membrana, el tamaño de los liposomas (los liposomas más pequeños circulan por más tiempo) y la carga en los liposomas (los liposomas neutros tienen un tiempo de circulación prolongado). Los liposomas

pueden proteger ciertos medicamentos contra la descomposición química e inmunológica, así como protegerlos contra el efecto de algunas enzimas (Liposomes as drug delivery system, Chapter 2).

Las células reaccionan a otras células de acuerdo con la estructura y composición de las membranas celulares. La estructura de la superficie de la membrana puede modificarse ampliamente para la orientación específica del fármaco; ya sea cambiando la carga de la membrana o agregando proteínas específicas, anticuerpos o inmunoglobulina. Esto aumenta la afinidad de las células específicas a los liposomas (Liposomes as drug delivery system, Chapter 2).

Los liposomas administrados por vía oral se destruyen parcialmente después de la exposición al ácido gástrico. Aunque parte del fármaco de carga útil se libera, otros liposomas y sus cargas sobreviven. Mientras el API libre sigue su propio destino, los liposomas sobrevivientes se vacían del estómago y del tránsito del intestino, donde otra fracción es destruida por surfactantes intestinales y enzimas. Los liposomas que sobreviven a este paso penetran mucosas y hacen contacto cercano con el epitelio intestinal. Las fracciones de los liposomas que sobreviven a todo el proceso de digestión se pueden absorber como vesículas integrales a través de la vía de la célula M a la linfa. Los liposomas también pueden ser captados por los enterocitos, pero se desconoce su destino después de este paso (imagen 37), (He, y otros, 2018).

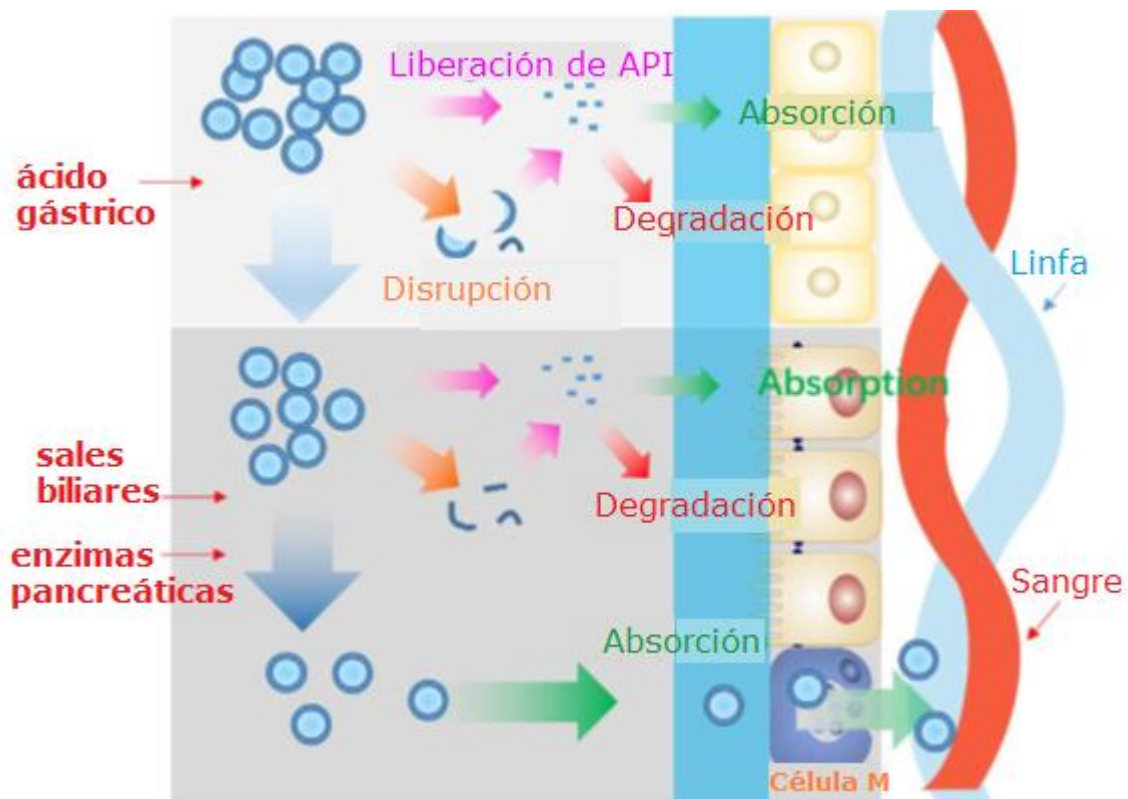
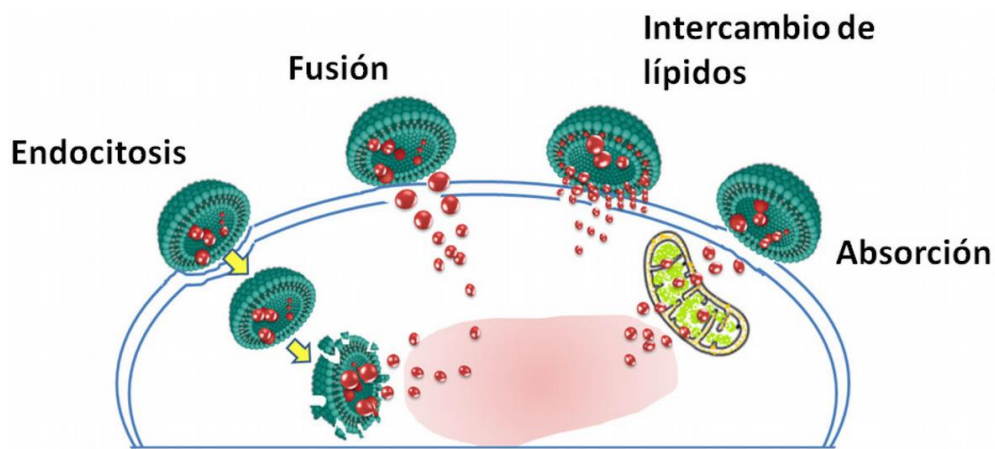


Imagen 37. Esquema del destino de los liposomas después de la administración oral Tomada de (He, y otros, 2018). Editada por Damaris Ruiz.

La liberación del principio activo que se encuentra en el liposoma a las células puede darse por cuatro mecanismos principales (imagen 38), los cuales son (Villa, Martín, & Pedroza, 2015):

- 1. Absorción:** el liposoma se adhiere a la superficie de la pared celular y posteriormente el API se difunde hacia el interior celular.
- 2. Fusión:** el liposoma se funde con la pared celular y libera su contenido al interior de la célula.
- 3. Endocitosis:** Paso del liposoma al interior de la célula, una vez dentro se rompe el liposoma y el compuesto activo es liberado.
- 4. Intercambio de lípidos:** Entre la pared celular y la bicapa lipídica del liposoma ocurre la liberación del API al interior celular.



*Imagen 38. Esquema de liberación del API contenido en liposoma
Tomada de (Villa, Martin, & Pedroza, 2015)*

4.4.1 Formulación del relleno

Una forma de realizar el relleno de liberación controlada es mediante la formación de liposomas (imagen 39), a continuación, se detalla la formulación de una cápsula blanda con relleno de Dextrometofano. (Keller, 2002)

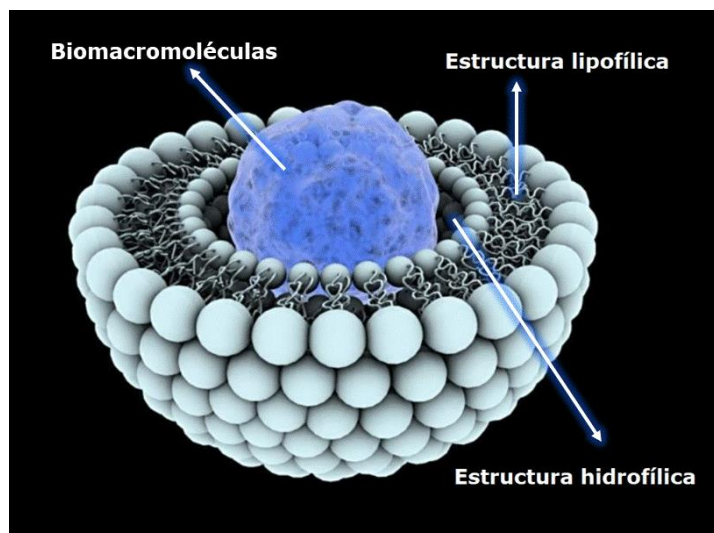


Imagen 39. Liposoma, la parte lipofílica del liposoma contiene a los fármacos de naturaleza hidrofóbica, mientras que la parte hidrofílica contiene a los fármacos de naturaleza hidrofílica.

Imagen tomada de: Clúster Farma, octubre 2018. Editada por Damaris Ruiz.

Tabla 14. Ejemplo de formulación de relleno de liberación controlada para softgels

Excipiente	Función	Porcentaje en formulación
Dextrometofano	API	5.5 %
dipalmitoilfosfatidilcolina	Compuesto lipofílico	2%
Colesterol	Estabilizante	0.2%
PEG - 12 Dioleato de glicerilo	Tensoactivo	87.1 %
Sorbato de potasio	Conservador	0.2 %
Agua purificada	Vehículo	4 %
Vitamina E	Compuesto lipofílico	1.0 %

Los fosfolípidos son estabilizados con la adición de dielato de glicerilo combinado con PEG, esta combinación se encuentra en un 80 a 95% de la formulación total. El colesterol es uno más de los componentes lipofílicos que ayudan a formar los liposomas en el sistema acuoso, la adición de colesterol disminuye la permeabilidad de la bicapa, lo que ayuda a mantener estable el liposoma y mantiene atrapado al API y se utiliza de un 0.001 a 1% de la formulación (Liposomes as drug delivery system, Chapter 2) (Keller, 2002). El agua es utilizada como disolvente (vehículo), idealmente se encuentra en un 0.5 al 10% de la formulación total. Los tensoactivos favorecen la formación del liposoma, así como una película más flexible y es utilizado en un 0.001 a 1% de la formulación total. El agente conservador se debe agregar en un 0.001 a 5% de la formulación total (Keller, 2002).

La formulación permite la formación de liposomas que son una especie de encapsulación del fármaco, el fármaco queda en el núcleo del liposoma si es de naturaleza hidrofílica, en cambio si la naturaleza del fármaco es

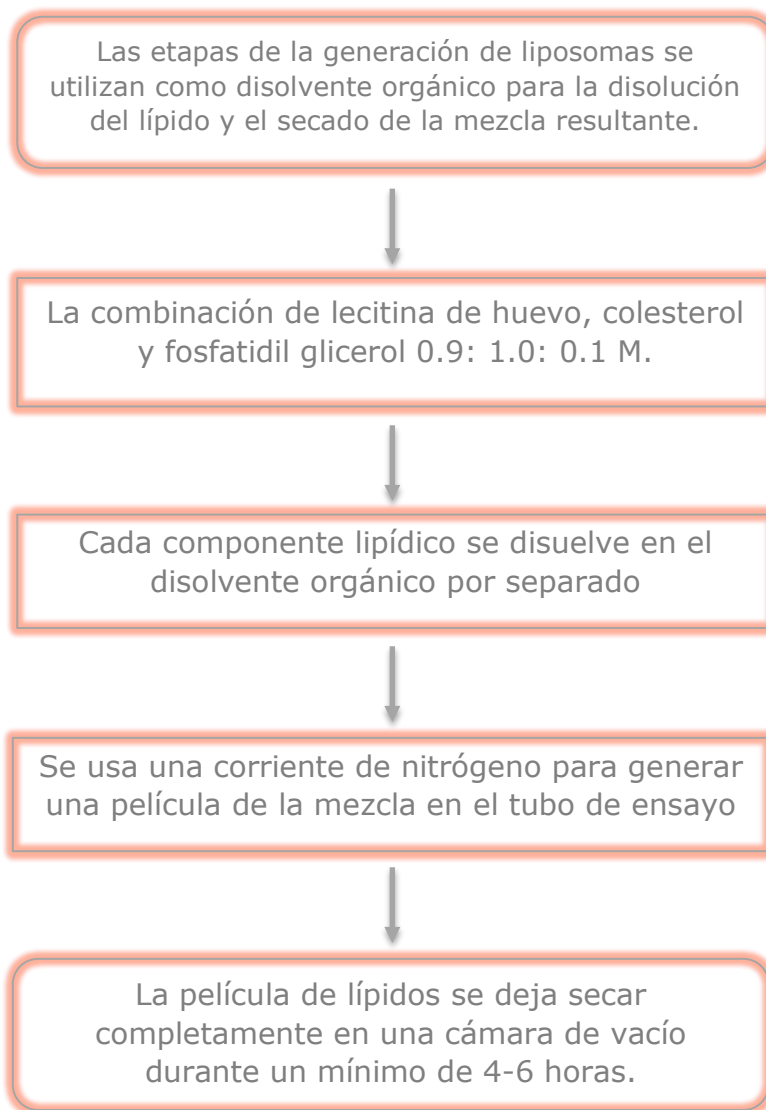
lipofílica entonces queda en la estructura hidrofóbica del liposoma, la parte que forma la cápsula es una bicapa de fosfolípidos. Una vez que el fármaco se encuentra en el interior, el liposoma se convierte en el portador ideal de fármacos hidrofóbicos (Fan & Zhang, 2013).

4.4.2 Proceso de fabricación

4.4.2.1 Preparación del relleno

Existen varios enfoques para la preparación de liposomas, que incluyen el uso de procedimientos mecánicos, solventes orgánicos o la eliminación de detergente de mezclas de fosfolípidos / micelas de detergentes. En la preparación de liposomas, los tipos y cantidades de fosfolípidos, las propiedades iónicas y de carga del medio acuoso, así como las hidrataciones temporales, son factores importantes que determinan la estructura final del liposoma. En este trabajo se ejemplificará únicamente el método de solventes orgánicos (liposomas multilaminares) por ser el método más simple en todas las preparaciones de liposomas, ver diagrama 7 (Alavi, Karimi, & Safaei, 2017).

Diagrama 7. Producción de liposomas



(Alavi, Karimi, & Safaei, 2017)

Una vez formulado el relleno y la solución de gelatina a utilizar, se procede a la encapsulación, sellado de la softgel, secado primario, secado secundario y finalmente el acondicionamiento.

4.5 TWIST OFF SOFTGELS

La idea principal de realizar twist off softgels (cápsula blanda de apertura por torsión) en el área cosmética es para evitar el uso de botellas, bolsas o frascos que no permiten hacer uso correcto del producto cuando éste es unidosis. Con ello se puede asegurar una dosis correcta del producto y a su vez evitar cualquier evento adverso atribuido a ese producto por una dosificación incorrecta (Catalent, 2015).

Sin embargo, no solo la industria cosmética es la más beneficiada con esta innovación pues las softgels twist off también son utilizadas para la dosificación de suplementos dietéticos, y fármacos cuya administración puede ser tópica, oftálmica y vaginal.

Por las propiedades que posee la carragenina se prefiere utilizar cápsulas libres de gelatin para la cubierta de las softgels twist off. De manera que el perfil de torsión y resistencia a cambios ambientales es mejor que el de la cápsula blanda de gelatina, además la compatibilidad entre el gel de carragenina y los excipientes utilizados en el área cosmética es muy amplio.



Imagen 40. Twist off softgels
Tomada de Catalent a measured dose. Octubre, 2018.

4.5.1 Formulación de relleno

A continuación, se ejemplifica la formulación de relleno de Vitamina E, que es una de las más utilizadas en la industria cosmética para el empleo de twist off softgels, tomando en cuenta una softgel oblonga del número 11 (máximo 620 mg). Esta formulación fue patentada por Melvin Rich. (Rich, Udell, & Hari, 2003).

Tabla 15. Ejemplo de formulación de relleno de softgels twist off

Excipiente	Cantidad en formulación
Acetato de D - α tocoferol	320 mg
Mezcla de coferoles	60 mg
α - tocoferol	5.7 mg
β - tocoferol	600 μ g
γ - tocoferol	24 mg
δ - tocoferol	7.8 mg
Aceite de arroz	23 mg
Tocotrienol	10 mg
D - α tocoferol	80 mg
Aceite de soya	57 mg

4.5.2 Proceso de fabricación de twist off softgels

El proceso de fabricación se divide en la preparación del gel que comprende la cubierta, la preparación del relleno, encapsulación, sellado, secado y acondicionamiento.

4.6 UNIGEL SOFTGELS

Con la innovación de softgels se desarrolló una cápsula que contiene otra forma farmacéutica como relleno "unigels", es decir, la softgel convencional puede contener otra softgel, tabletas o pellets en su interior. Lo que da como beneficio realizar una terapia múltiple en una sola dosificación, haciendo que la liberación sea en diferentes sitios de absorción en una sola toma. Y un beneficio para el paciente es que, al tener tratamientos concomitantes, con esta nueva forma farmacéutica se favorece el apego farmacoterapéutico (Softgel, 2015).

La forma farmacéutica contenida en el interior de la softgel no es soluble en el relleno que a su vez contiene, el tamaño mínimo de la forma farmacéutica contenida es de 2 mm mientras que el máximo es de 16 mm, de tal manera que, el volumen utilizado por la forma farmacéutica sólida debe ser al menos un 25% más pequeño que el volumen total del espacio encapsulado total (Qi, ARCHIBALD, & HARIHARAN, 2013).



Imagen 41. Softgel rellena de pellets
Tomada de Softgels by procaps, 04 junio 2018



Imagen 42. Softgel rellena de tabletas
Tomada de Softgels by procaps, 04 junio 2018



Imagen 43. Softgels rellenas de softgels
Tomada de Softgels by procaps, 04 junio 2018

4.6.1 Ejemplos de formulación de relleno de unigels

Si bien la idea principal de realizar esta forma farmacéutica es dar una terapia de fármacos que normalmente se utilizan de manera concomitante, en la tabla 16 se enlistan algunos de los grupos farmacológicos utilizados (Qi, Archibald, & Hariharan, 2013) (Qi, Archibald, & Hariharan, 2012).

Tabla 16. Grupos farmacológicos utilizados en la formulación de unigels

Grupo farmacológico			
esteroide adrenocortical	andrógeno	anti-anginal	antihemorrágico
supresor adrenocortical	anti- adrenérgico	antiartrítico	antidiarreico
antagonista de aldosterona	Anti-alérgico	anti-asmático	antiviral
aminoácido	anti-amebiano	anti- ateroesclerótico	antidiabético
anabólico	anti-anémico	antibacteriano	anticoagulante

Y también es bien conocido que en algunas de las dos formas farmacéuticas se utilicen una o más vitaminas. Por ejemplos vitamina A (retinol), B1 (tiamina), B2 (riboflavina), complejo B, B6 (piridoxina), B12 (cobalamina), C (ácido ascórbico), D (colecalfiferol), E (tocoferol), F (ácido linoleico), G, H (biotina) y K, y colina, ácido fólico, inositol, niacina, ácido pantoténico y ácido paraaminobenzoico, entre otras (Qi, Archibald, & Hariharan, 2013).

Finalmente, las tabletas utilizadas se pueden fabricar según el requerimiento del principio activo contenido, es decir, mediante compresión directa, granulación por vía húmeda o por granulación vía seca.

A continuación, se mencionan algunos ejemplos de qué componentes pueden estar presentes en el relleno de la unigel (Qi, Archibald, & Hariharan, 2013).



Tabla 17. Ejemplos de relleno en unigel

Ejemplo	Relleno	Tableta
1	Aceite de pescado	Aspirina con recubrimiento entérico
2	Difenhidramina	Loratadina
3	Simeticona	Loperamida
4	Aceite de pescado	Clopidogrel
5	Aceite de pescado	Resveratrol

4.6.2 Proceso de fabricación

El proceso de fabricación consta de realizar el relleno, la formulación de la forma farmacéutica sólida que se va a encapsular y el relleno que completará el volumen de la softgel junto con el principio activo que complementa la terapia.

Posteriormente sigue el proceso convencional de fabricación tal que, una vez formulado el relleno y la solución de gelatina a utilizar, se procede a la encapsulación, sellado de la softgel, secado primario, secado secundario y finalmente el acondicionamiento.

4.7 CHEWABLE SOFTGEL

Una de las invenciones que surgieron dentro de la tecnología de las cápsulas de gelatina blanda son las "chewable softgels" (cápsulas de gelatina blanda masticables), estas softgels se caracterizan por contener al principio activo en el relleno y la gelatina que compone a la cubierta puede ser masticada, lo que beneficia a los pacientes que no puede deglutir una softgel, una tableta o alguna otra forma farmacéutica oral sólida. Las chewable softgels pueden encapsular a productos farmacéuticos, nutracéuticos, suplementos alimenticios y vitaminas (Xie, Ko, Ko, & Ko, feb 16, 2010) (XIE, KO, KO, & KO, Mar. 01, 2010).

La temperatura de fusión de la cápsula blanda y la temperatura fisiológica humana son estrechas entre sí, por lo que al ingerir una chewable softgel se asegura una rápida disolución en el tracto gastrointestinal, lo que es importante para lograr una biodisponibilidad óptima y consistente para una dosis farmacéutica masticable (Dille, Hattrem, & Drage, 02 june 2017).

Esta innovación en softgels ha tenido un buen desarrollo en poco tiempo, sin embargo, es un desafío para el químico formulador, ya que se enfrenta a problemas relacionados con la estabilidad química y el mal sabor que posee el API (Dille, Hattrem, & Drage, 02 june 2017) (Xie, Ko, Ko, & Ko, feb 16, 2010) (XIE, KO, KO, & KO, Mar. 01, 2010).



Imagen 44. Chewable softgels
Tomada de Cataalent, easyburst. Octubre, 2018

4.7.1 Formulación de chewable softgels

Actualmente la formulación de las chewable softgels es realizada para satisfacer la calidad de una textura suave y masticable en la boca del paciente una vez que es administrada, esto porque la liberación del relleno es de manera inmediata al masticar la softgel (Xie, Ko, Ko, & Ko, feb 16, 2010) (Dille, Hattrem, & Drage, 02 june 2017).

4.7.1.1 Formulación de la cubierta de chewable softgels

La gelatina utilizada para la cubierta de las softgels es la misma gelatina (materia prima) para la producción de chewable softgels, y como materia prima tiene el mismo proceso de extracción, ya sea por extracción ácida o básica.

Debido a que la gelatina posee una alta biodisponibilidad, temperatura de transición y un buen perfil de disolución como gel en comparación con un gel hecho a base de almidón o pectina, se considera que es la mejor

opción para la formulación de la cubierta de las chewable softgels, además del uso práctico y sus excelentes características de textura, que es justamente una de las propiedades más importantes que debe poseer esta forma farmacéutica (Dille, Hattrem, & Drage, 02 june 2017) (Hassan, Kindt, & Gordon, august 14, 2012).

La chewable softgel se produce a partir de un agente antiadherente y suavizante, gelatina, plastificante y almidón. A partir de esta mezcla las chewable softgels no son pegajosas aún con un alto contenido de humedad que es de aproximadamente 20%, esto facilita su procesamiento y producción. Además, le confiere propiedades de suavidad y flexibilidad, incluso a bajos contenidos de humedad (3% de humedad). Con esta formulación las cápsulas no se vuelven pegajosas y se mantienen blandas durante el almacenamiento prolongado, por ejemplo, en condiciones de 40° C, 75% de humedad relativa (XIE, KO, KO, & KO, Mar. 01, 2010) (Hassan, Kindt, & Gordon, august 14, 2012).

La gelatina en formulación puede utilizarse en un intervalo del 20 al 50% del peso total, sin embargo, la cantidad óptima para la formulación final está dentro del intervalo de 30 a 47% (XIE, KO, KO, & KO, Mar. 01, 2010).

El plastificante en formulación puede utilizarse en un intervalo del 25 al 45% del peso total. Algunos ejemplos de plastificante son glicerina, manitol, polietilenglicol, sorbitol, sorbitol especial, propilenglicol, maltitol. Sacarosa, jarabe de maíz, fructosa, celulosa, citrato de trietilo, citrato de tributilo, 1-2-propilenglicol, goma natural, xilitol, poliglicerol, jarabes de glucosa, glucosa, alcohol de azúcar y combinaciones de estos (XIE, KO, KO, & KO, Mar. 01, 2010).

La cubierta debe incluir al menos un almidón en formulación que, puede utilizarse en un intervalo del 0.1 al 35% del peso total, sin embargo, la cantidad óptima para la formulación final está dentro del intervalo de 10

al 20%, este porcentaje es aplicable para el total de almidón utilizado, ya sea uno solo o la combinación de almidones.

Algunos ejemplos de almidones naturales y modificados utilizados para la gelificación de la solución que compone a la gelatina de la cubierta son (XIE, KO, KO, & KO, Mar. 01, 2010):

- ⇒ Almidones naturales: de papa, maíz, trigo, avena, cebada, arroz y tapioca.
- ⇒ Los almidones modificados son almidones nativos que han sido parcialmente degradados por tratamientos físicos o alternativamente, por tratamientos químicos: almidones de papa modificados físicamente, de maíz modificados físicamente, trigo modificados físicamente, de avena modificado físicamente, de cebada modificado físicamente, de arroz modificados físicamente y almidones de tapioca modificados físicamente.

El agua utilizada como vehículo se encuentra en formulación en un intervalo del 3 al 20% del peso total (XIE, KO, KO, & KO, Mar. 01, 2010). Todas las softgels se enfrentan a diversos problemas durante la fabricación y las chewable softgels no son la excepción, cuando la chewable softgel contiene un alto porcentaje de agua final entonces posee también un bajo rendimiento de almacenamiento por la facilidad que tiene de pegarse entre sí, derretirse o bien la cubierta tiene fugas. Además de los problemas ocasionados por el alto contenido de agua, la integridad de la chewable softgel también se puede ver afectada por la fuerza del bloom de la solución de gelatina y el punto de fusión que posee (Xie, Ko, Ko, & Ko, feb 16, 2010).

Es altamente recomendable que el agente antiadherente y suavizante esté entre aproximadamente 0.2 como mínimo a 15% como máximo en

peso de la formulación, sin embargo, el valor óptimo va de 0.6 a 5% en peso. Algunos ejemplos de un agente antiadherente y suavizante son: lecitina, polisorbato (Tween 60 u 80), ceras, grasas, aceites o combinaciones de estos (XIE, KO, KO, & KO, Mar. 01, 2010).

A continuación, se ejemplifica un par de formulaciones de la patente US 2010/0055174 A1 (marzo 04, 2010), para la fabricación de la solución de la cubierta de chewable softgels.

Tabla 18. Ejemplo 1 de formulación de la cubierta para chewable softgels

Excipiente	Función	Porcentaje en formulación
Gelatina (170 - 180 bloom)	Agente gelificante	33.58 %
Glicerina 99.5%	Plastificante	28.79 %
Almidón de papa	Agente gelificante	11.5 %
Lecitina	agente antiadherente y suavizante	0.96%
Extracto de estevia	Endulzante	0.0144 %
Sabor naranja	Saborizante	0.191 %
Agua purificada	Vehículo	26.0 %

Tabla 19. Ejemplo 2 de formulación de la cubierta para chewable softgels

Excipiente	Función	Porcentaje en formulación
Gelatina (170 - 180 bloom)	Agente gelificante	34.0 %
Glicerina 99.5%	Plastificante	28.0 %
Almidón de papa	Agente gelificante	10.0 %
Aceite de palma	agente antiadherente y suavizante	1.5 %
Aspartato	Edulcorante	0.190 %
Acesulfamo-k	Edulcorante	0.190 %
Sabor naranja	Saborizante	0.191 %
Agua purificada	Vehículo	25.92 %

4.7.1.2 *Formulación del relleno*

La formulación óptima de las chewable softgels deben contener al API en partículas suspendidas en la matriz de la gelatina ya que con ello se mejorará la estabilidad química e inhibirá la sedimentación de partículas de API porque están estructuralmente detenidas. Al tener las partículas del API suspendidas se reduce significativamente el mal sabor que este puede conferir a la formulación (Dille, Hattrem, & Drage, 02 june 2017) (Hassan, Kindt, & Gordon, august 14, 2012) (XIE, KO, KO, & KO, Mar. 01, 2010) (Xie, Ko, Ko, & Ko, feb 16, 2010).

Un ejemplo de relleno de chewable softgels es el Omega 3. El cual, por la compatibilidad de los componentes de la cubierta se formuló de la siguiente manera (Tabla 20).

Tabla 20. Ejemplo de formulación de relleno para chewable softgels

Componente	Cantidad en formulación
EPA etil éster	68.2%
DHA etil éster	16.7%
Otros ácidos grasos (Omega -3)	6.1%
Vitamina E	9%

Aunque las chewable softgels tienen varias ventajas, también existen problemas potenciales en formulación como el requerimiento de agua para la formación de la matriz de gelatina, y esta agua puede conducir a la solubilización de partículas de API, que puede incrementar el sabor desagradable, así como afectar la estabilidad química del API por hidrólisis. Por lo que la formulación óptima puede llegar a limitarse con productos de naturaleza lipídica. Otro problema es que se puede conducir a un crecimiento microbiano (Dille, Hattrem, & Drage, 02 june 2017).

4.7.2 Proceso de fabricación de chewable softgels

El proceso de fabricación se divide en dos partes, el primero es la preparación de la solución de la cubierta de la chewable softgel. De la siguiente manera (Dille, Hattrem, & Drage, 02 June 2017) (Hassan, Kindt, & Gordon, August 14, 2012) (XIE, KO, KO, & KO, Mar. 01, 2010) (Xie, Ko, Ko, & Ko, Feb 16, 2010):

- a) En un tanque se coloca el granulado de gelatina, glicerina, el almidón de elección para la formulación, edulcorante, sabor de naranja y agua, en las proporciones indicadas en la formulación.
- b) El calentamiento de la mezcla "a" se realiza a 80 – 90 °C, durante 1 – 3 horas.
- c) Una vez fundida la solución y homogeneizada en su totalidad, la temperatura de calentamiento se reduce a 55 °C, hasta eliminar las burbujas de aire.

El siguiente proceso es la encapsulación, sellado, secado primario, secado secundario y acondicionamiento de la chewable softgel.

La forma, tamaño, recubrimiento estético o entérico e impresión final de la softgel depende de las necesidades del paciente al que va dirigido esta forma farmacéutica.



Imagen 45. Chewables softgels de tratamiento cardiológico.
Tomada de SUPERBAboost CAPS, 2018



Imagen 46. Chewable softgels pediátricas
Tomada de Catalent, EasyBurst® Chewable, 2018

4.8 SOFTGELS CON PROBIÓTICOS

Los probióticos que se encuentran encapsulados en la formulación de la softgel permiten tener un efecto terapéutico benéfico para la fisiología del huésped al modular la inmunidad de mucosa e inmunidad sistémica, así como mejorar la función intestinal y el equilibrio microbiano en el tracto gastrointestinal. Al modular la respuesta inmune hay una disminución de las concentraciones séricas de colesterol, mejoría en los síntomas de intolerancia a la lactosa, aumento en la resistencia a enfermedades infecciosas intestinales, disminución en la duración del padecimiento de diarrea, reducción de la presión sanguínea y ayuda a prevenir el cáncer de colon (Valla, Bertolami, Rosina, & Helson, Feb. 16, 2012).

Estas características benéficas terapéuticas permitieron que se incursionara en la formulación y desarrollo de las softgels que contienen probióticos.

La palabra probiótico deriva del griego "da vida", sin embargo, el conocimiento y la investigación sobre los probióticos ha ido evolucionando y con ello la definición que, se ha basado en el amplio interés que tiene la industria en sus aplicaciones, así como el progreso en la determinación del mecanismo de acción que éstos llevan a cabo. En principio el término describía sustancias producidas por un microorganismo que estimulaba el crecimiento de otro microorganismo, posteriormente permitió describir a los extractos de tejidos que estimulaban el crecimiento microbiano y suplementos alimenticios que ejercen un efecto beneficioso al contribuir a un equilibrio intestinal (Kechagia, y otros, 2013).

Finalmente se adoptó el término dictaminado por la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación; "microorganismos vivos que cuando son administrados en cantidades adecuadas confieren

un efecto benéfico para la salud del huésped" (Kechagia, y otros, 2013) (Valla & Mogna, 2011).

Otro concepto muy importante es el de probióticos que fue utilizado por primera vez en el año de 1995 por Gibson y Roberfroid, el cual fue utilizado para describir los complementos alimenticios que son no digeribles por el huésped, pero que pueden ejercer efectos beneficiosos mediante la estimulación selectiva del crecimiento o la actividad de los microorganismos que están presentes en el intestino (Kechagia, y otros, 2013).

4.8.1 Formulación

4.8.1.1 *Formulación de microencapsulación*

La cápsula blanda que contiene probióticos es una pieza conformada por una cubierta similar a la utilizada para la fabricación de cápsulas blandas convencionales y el relleno es un contenido de bacterias probióticas microencapsuladas (imagen 47) y deben ser estables durante al menos 24 meses a temperatura ambiente (Valla & Mogna, 2011) (Valla, Bertolami, Rosina, & Helson, Feb. 16, 2012).

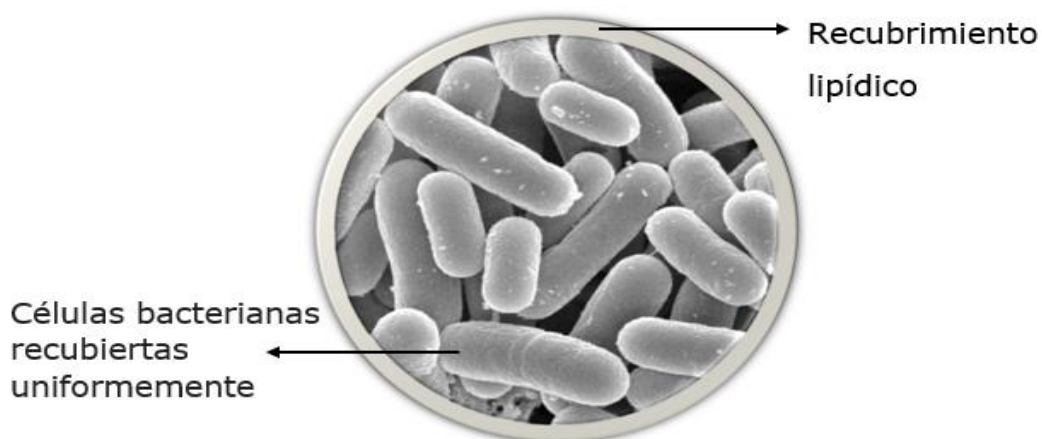


Imagen 47. Microcápsula de probióticos para el relleno de softgels

Edición de Damaris Ruiz, 2018

Primero se debe seleccionar el recubrimiento lipídico formador de la microcápsula que va a contener a los probióticos. El uso de las microcápsulas es porque las bacterias son totalmente insolubles en el aceite de la matriz de la softgel, además que la microcápsula le confiere una supervivencia durante el tránsito a través del tracto gastrointestinal (Las bacterias probióticas efectivas deberían ser capaces de sobrevivir a las condiciones gástricas y colonizar el intestino, al menos temporalmente, adhiriéndose al epitelio intestinal), para que el paquete de probióticos pueda llegar de manera efectiva al sitio de liberación para el que fue formulado (Valla & Mogna, 2011) (Valla, Bertolami, Rosina, & Helson, Feb. 16, 2012) (Kosin & Rakshit, 2006).

Es muy importante que el recubrimiento de la microcápsula confiera propiedades como una pared apolar repelente al agua para proteger los probióticos de la entrada de agua, aire y oxígeno (Valla & Mogna, 2011).

La suspensión de los probióticos incluye a la cepa (probióticos), azúcares, polisacáridos, sistemas proteicos o combinaciones de diversas proteínas que preservan a las bacterias en las condiciones gastrointestinales (Dianawati, Mishra, & Shah, 2015).

Para que una formulación logre tener beneficios para la salud, las bacterias probióticas deben ser viables y estar disponibles a una alta concentración, típicamente 10^6 - 10^7 UFC / g de producto (Kosin & Rakshit, 2006).

Es de suma importancia saber que toda formulación es en beneficio y necesidad del paciente, por lo que hoy en día se sabe que la cantidad de especies microbianas que pueden ejercer propiedades probióticas es impresionante. En la tabla 21 se enlistan Algunos de los microorganismos más importantes (Kechagia, y otros, 2013).

Tabla 21. Microorganismos considerados como probióticos

Especies de <i>Lactobacillus</i>	Especies de <i>Bifidobacterium</i>
<i>L. acidophilus</i>	<i>B. adolescentes</i>
<i>L. casei</i>	<i>B. animalis</i>
<i>L. crispatus</i>	<i>B. bifidum</i>
<i>L. gallinarum</i>	<i>B. breve</i>
<i>L. gasseri</i>	<i>B. infantis</i>
<i>L. paracasei</i>	<i>B. lactis</i>
<i>L. plantarum</i>	<i>B. longum</i>
<i>L. reuteri</i>	
<i>L. rhammnosus</i>	

Para la industria alimentaria dentro del área de nutrición, solo las cepas clasificadas como bacterias del ácido láctico son significativas y, entre ellas, las que tienen las propiedades más importantes en un contexto aplicado son las pertenecientes a los géneros *Lactococcus* y *Bifidobacterium* (Kechagia, y otros, 2013).

Tabla 22. Ejemplo de formulación de microencapsulación de probióticos

Excipiente de pared	Concentración de células	WPI	DWPI	SA	FOS
WPI + SA	25 g	30 g	0	7.5 g	0
WPI + FOS	25 g	18.75	0	0	18.75
DWPI + SA	25 g	0	30.00	7.50	0
DWPI + FOS	25 g	0	18.75	0	18.75

Nota: WPI (Proteína de suero de leche), DWPI (Proteína de suero desnaturalizado), FOS (fructooligosacárido), SA (alginato de sodio).

4.8.1.2 *Formulación de suspensión de probióticos*

De manera general la formulación de relleno de softgels es en fase oleosa (lipofílica), por lo que se hace uso de lecitina, aceite de soya, monoestearato de glicerilo y, ceras (Valla, Bertolami, Rosina, & Helson, 2016).

En la tabla 23 se ejemplifica una formulación de la suspensión de relleno con probióticos que puede ser encapsulada dentro de una softgel, así como las cantidades en las que son utilizadas.

Tabla 23. Ejemplo de formulación de softgel con suspensión de probióticos

Excipiente	Contenido en formulación
<i>Lactobacillus plantarum</i> LM01 (LMG P-21021)	5 x 10 ¹¹ UFC
<i>Bifidobacteria breve</i> BR03 (DSM 16604)	5 x 10 ¹¹ UFC
Lecitina de soya	2.0 mg/cápsula
Aceite de soya	429.0 mg/cápsula
Monoestearato de glicerilo	27.2 mg/cápsula

4.8.2 Proceso de fabricación

El proceso completo de fabricación comprende la preparación de la solución de la gelatina para fabricar la cubierta, microencapsulación de probióticos, preparación de la suspensión de probióticos, relleno de la softgel, formación y sellado de la softgel, secado y acondicionamiento.

4.8.2.1 Preparación de la cubierta

La preparación de la cubierta puede ser a partir de gel o gelatina.

4.8.2.2 Micoencapsulación de probióticos

La cepa bacteriana a utilizar para la producción del relleno de softgels es polvo, que posterior al secado muestra una mayor sensibilidad en la pared celular, membrana celular y daño en su ADN. Pero pese a esta sensibilidad también se ha demostrado que la viabilidad del cultivo se ve mejorada hasta un 49%, con secado por aspersion a temperatura de 80 a 85 °C. Las cepas utilizadas para este fin deben cumplir con la característica microbiana de ser termófilas, por el proceso de altas temperaturas a las

que se ve sometido durante la pulverización y la etapa de formulación para relleno (Valla, Bertolami, Rosina, & Helson, Feb. 16, 2012).

La cepa se recibe en un caldo, posteriormente es secado, pulverizado y congelado, esta cepa puede ser pura o mixta, es decir, que conste de un solo microorganismo o dos microorganismos diferentes (género y especie) (Valla, Bertolami, Rosina, & Helson, Feb. 16, 2012).

La microencapsulación de los probióticos se mezcla junto con los excipientes adecuados a la cantidad ejemplificada en la tabla 23, la liofilización se puede realizar en un liofilizador (imagen 48) a una temperatura de -40 a 30 ° C donde el proceso completo de liofilización se realiza durante 20 h (R.Rajam & C.Anandharamakrishnan, 2015).

La microcápsula que contienen a los probióticos debe mantener un tamaño de entre 200 micrómetros de diámetro de partícula.

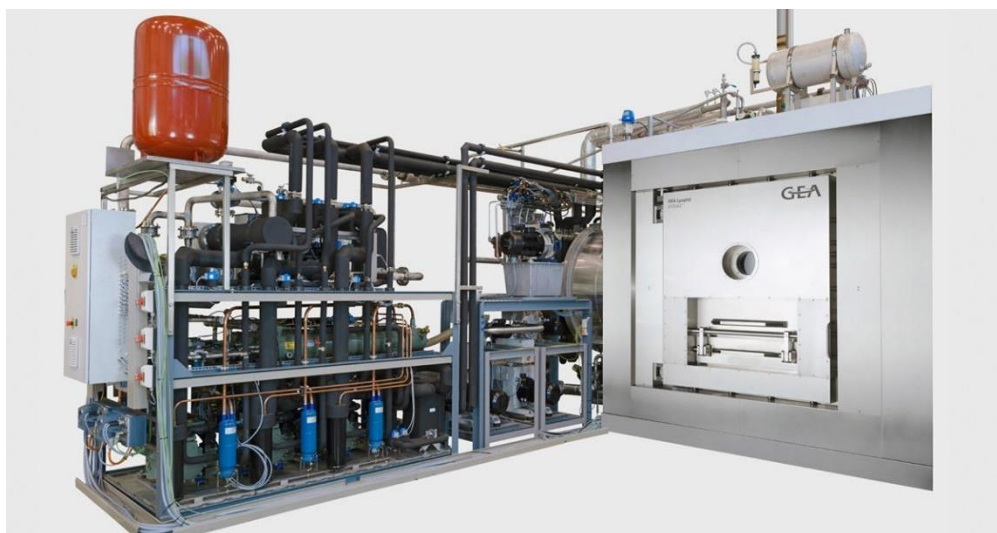


Imagen 48. Equipo liofilizador. LYOVAC™ Pharma Freeze Dryer

Tomada de GEA engineering for a better world. Septiembre, 2018.

4.8.2.3 Preparación de suspensión de relleno

El proceso de preparación del relleno sería de la siguiente manera:

- a) La mezcla de suspensión contiene lecitina de soya con monoestearato de glicerilo con una condición de calentamiento a 65 °C.
- b) La mezcla se deja enfriar a 25 °C.
- c) Una vez que los ingredientes se encontraban homogeneizados, la temperatura disminuye a los 25 °C.
- d) Las bacterias microencapsuladas son adicionadas en la suspensión, y esta es mezclada para ser utilizada como relleno de softgel.

(Valla, Bertolami, Rosina, & Helson, 2016)

El relleno de la cápsula blanda es un proceso donde la dosificación deber ser realizada por debajo de los 30 °C, de manera continua y lo más rápido posible, pues la bacteria en esa condición suele degradarse y por ende no se tendría el efecto terapéutico deseado. Se continúa con la etapa de sellado, secado primario, secado secundario y acondicionamiento.

REFERENCIAS

- Dille, M. J., Hattrem, M. N., & Drage, K. I. (02 June 2017). Soft, Chewable Gelatin-Based Pharmaceutical Oral Formulations: A Technical Approach. *Pharmaceutical Development And Technology*, 10:18.
- Ajithkumar S., K. G. (2017). Optimization Of Carrageenan Extraction Process From Seaweed . *World Journal Of Pharmacy And Pharmaceutical Science* , 2 (4).
- Alavi, M., Karimi, N., & Safaei, M. (2017). Application Of Various Types Of Liposomes In Drug Delivery Systems. *Advanced Pharmaceutical Boletin* , 3 - 9.
- Alcázar, S., & Almeida, M. A. (2015). Physicochemical Properties, Modifications And Applications Of Starches From Different Botanical Sources. *Food Science And Technology* .
- America, G. M. (January, 2012). Gmia . *Gelatin Handbook*.
- Arvanitoyannis, I. (1996). Edible Films Made From Sodium Caseinate, Starches Sugars Or Glycerol. Part 1, Carbohydrate Polymers . *United States Patent* , 179-192.
- Banker, G. S. (1996). Film Coating Theory And Practice. *Journal Of Pharmaceutical Sciences* , 55 (1).
- Catalent. (2015). A Measured Dose . *Single-Dose Technology*.
- Colorcon. (2010). The Influence Of A Ph Dependent Pore Former On Acid Protection From Tablets Coated With An Aqueous Ethylcellulose Barrier Membrane . *Nutrateric®*, *Application Data* , Ads_Influ_Ph_Dep_Pore_From_V1_05.2010.
- Colorcon. (2014). Nutrateric . *Deliver High-Performance Products* , Pib_Nutrateric_V2_04.2014.
- David Bergstrom, S. T. (3° Edition). Capsules, Soft . In J. Swarbrick, *Encyclopedia Of Pharmaceutical Technology* (P. 419). New Jersey Usa: Drugs And The Pharmaceutical Sciences.
- Delgado, O., Jesús, M. J., & Sánchez, A. (2016). Diseño De Formulación De Liposomas Para La Administración De Vacunas . *Farmajournal*, Vol 1 No. 1.

- Dianawati, D., Mishra, V., & Shah, N. P. (2015). Survival Of Microencapsulated Probiotic Bacteria After Processing And During Storage: A Review. *Critical Reviews In Food Science And Nutrition*.
- Efsa Panel On Food Additives And Nutrient Sources Added To Food (Ans); Maged Younes; Peter Aggett; Fernando Aguilar; Riccardo Crebelli; Metka Filipic; Maria Jose Frutos; Pierre Galtier; David Gott; Ursula Gundert-Remy; Gunter Georg Kuhnle; Claude Lambre. (2018). Re-Evaluation Of Carrageenan (E 407) And Processed Eucheuma Seaweed (E 407a) As Food Additives. *Ej Efsa Journal* .
- Fan, Y., & Zhang, Q. (2013). Development Of Liposomal Formulations: From Concept To Clinical Investigations. *Asian Journal Of Pharmaceutical Sciences*, Vol 8 No 2.
- Felton, L. A. (2007). Film Coating Of Oral Solid Dosage Forms . In J. Swarbrick, *Encyclopedia Of Pharmaceutical Techonology* (Pp. Doi 10.1081 / E- Ept - 120012028). Usa : Informa Healthcare .
- Felton, L., Haase, M., Shah, N., Zhang, G., Infeld, M., & Malick, A. (1994). Physical And Enteric Properties Of Soft Gelatin Capsules Coated With Eudragit ® L 30 D-55. *International Journal Of Pharmaceutics* .
- Felton, L., Haase, M., Shah, N., Zhang, Infeld, M., & Malick, A. (1995). Physical And Enteric Properties Of Soft Gelatin Capsules Coated With Eudragit L30 D- 55. *International Jpurnal Of Pharmaceuticd* , 113.
- Fonkwe, L. G., Archibald, D. A., & Gennadios, A. (2002). *United States Patent No. Us 6,949,256 B2*.
- Gransdalen, O. S. (1982). Some Physical Properties Of Carrageenan In Solution And Gel State. *Institute Of Marine Biochemistry* , 270 - 272.
- Hassan, E. M., Kindt, W. W., & Gordon, R. E. (August 14, 2012). Chewable Softgels . *United States Patent* , Us 8,241,665,B2.
- He, H., Yilu, Qi, J., Zhu, Q., Chen, Z., & Weiwu. (2018). Adapting Liposomes For Oral Drug Delivery. *Acta Pharmaceutica Sinica B*.
- Hussan, S. D., Santanu, R., P., V., & V., B. (2012). A Review On Recent Advances Of Enteric Coating . *Iosr Journal Of Pharmacy* , 2 (6).

- Jonh, T. K. (2005). European Patent Application . *Ep 1 598 062 A1* .
- Kechagia, M., Basoulis, D., Konstantopoulou, S., Dimitriadi, D., Gyftopoulou, K., Skarmoutsou, N., & Fakiri, E. M. (2013). Health Benefits Of Probiotics: A Review. *Isrn Nutriion* , 2013: 481651.
- Keith Edward Tanner, P. R. (1999). Film Forming Compositions Comprising Modified Starches And Iota-Carrageenan And Methods For Manufacturing Soft Capsules Using Same . *Us6340473b1*, Rp Scherer Technologies Llc.
- Keith Edward, J. D. (23/11/2005). European Patent Office . *European Patent Application* , Ep 1 598 062 A1.
- Keller, B. C. (2002). Sustained Release Formulations For Nifedipine, Dextromethorphan, And Danazol . *Patent Wo2002087543a1*.
- Kosin, B., & Rakshit, S. K. (2006). Microbial And Processing Criteria For Production Of Probiotics: A Review. *Food Technol. Biotechnol*, 44 (3).
- Linus Fonkwe, A. A. (27/09/2005). Non-Gelatin Capsule Shell Formulation . *United States Patent*, Us 6,949,256 B2.
- Liposomes As Drug Delivery System. (Chapter 2). *Literature Covering The Components, Classification, As Well As The Advantages And Disadvantages Of Liposomes As A Drug Delivery System.*, 28 - 45.
- Littell, C. A., Kucharski, T. W., & Becker, D. C. (May, 19. 1992). Gelatin Coated Tablets And Method For Producing Same . *United Stated Patent* , 5114720.
- Majuru, S., & Dyakonov, T. (2015). Controlled Realase Softgel Drug Delivery . *Banner, Versatrol* .
- Mazzitelli, R. P. (2017). Gelatin And Non-Gelatin Capsule Dosage Forms. *Journal Of Pharmaceutical Sciences*.
- Mechel, M. A. (1997). Physico-Chemical Properties Of Carrageenan Gels In Presence Of Various Cations. *International Journal Of Biological Macromolecules* , 21 (1-2).
- Modliszewski, J. J., Ballard, A. D., Sewall, C. J., Blakemore, W. R., & Riley, P. J. (2003). *United States Patent No. Us 76,790,495*.
- Nandhakumar, L., Kathiravan, P., Rao, A. S., Varun, D., Nagaraja, P., & Cornwell, B. (2017). Description On Formulation And Evaluation

Parameters Of Gelatin Enrobed Tableting Technology: Formulation Perspective. *International Pharm & Ind. Res.* , 07 (01).

Norman Stroud, K. T. (2015). Gelatin-Free Capsules: Investigation Into The Desintegration And Dissolution Properties Of Novel Polysacaride - Shell Softgels . *Catalent Pharma Solutions* .

Pissinati, R., & Oliveira, W. P. (2003). Enteric Coating Of Soft Gelatin Capsules By Spouted Bed: Effect Of Operating Conditions On Coating Efficiency And On Product Quality. *European Journal Of Pharmaceutics And Biopharmaceutics*, 55.

Pole, S., Maurya, S., Hasnale, P., Rathod, N., Bendale, S., & Khutle, N. M. (2016). A Detail Understanding Of Enteric Coated Tablet: Manufacturing And Evaluation. *European Journal Of Pharmaceutical And Medical Research* , 3 (4).

Porto, S. (2003). Carragenina . *Agargel. Sao Paolo, Brasil*.

Procaps. (2016). Versagel Tmsoftgels Free From Animal Derivatives. *Softigel By Procaps* .

Qi, F., Archibald, D. A., & Hariharan, M. S. (2012). Soft Elastic Capsules Containing Tablets And Liquid Or Semisolid Fills And Methods For Their Manufacture. *International Application Published Under The Patent Cooperation Treaty (Pct)*, Ca 2868326 A1.

Qi, F., Archibald, D. A., & Hariharan, M. S. (2013). Soft Elastic Capsules Containing Tablets And Liquid Or Semisolid Fills And Methods For Their Manufacture . *International Application Published Under The Patent Cooperation Treaty (Pct)*, Wo 2013 / 155430 A1 .

R.Rajam, & C.Anandharamakrishnan. (2015). Spray Freeze Drying Method For Microencapsulation Of Lactobacillus Plantarum. *Journal Of Food Engineering* , Vol. 166.

Reich, G. (2° Edition). Formulation . In F. P. Jones, *Pharmaceutical Capsules* (P. 209). London : Pharmaceutical Press.

Rich, M., Udell, R. G., & Hari, S. P. (2003). Formulation To Enhance Antioxidant Potency Of Vitamin E. *United States Patent* , Us 7015245 B2.

- Robyt, J. F. (Volume 1, Second Edition (2008)). Starch: Structure, Properties, Chemistry And Enzymology . In K. T. Bertram Fraser, *Glycoscience* . Springer .
- Sadek, H., & Dietel, G. L. (1996). Tablet Enrobing Apparatus. *United States Patent*, Us005459983a.
- Softgel. (2015). Softgel Inovation In Technology . *Softigel By Procaps* .
- Tindal, S. (2018). Soft Capsules . In G. D. Tovey, *Pharmaceutical Formulation, The Science And Tecnology Of Dosage Form*. New Jersey, Usa : The Royal Society Of Chemistry.
- Valla, C., & Mogna, L. (2011). Probiotic Softgel Technology Innovation. *Catalent Pharma Solutions*, The Technical Challenge And The Reason Why A Softgel.
- Valla, C., Bertolami, R., Rosina, G., & Helson, K. (2016). Bacteria Of Manufacturing A Stable Softgl Capsule Containing Microencapsulated Probiotic Bacteria . *United States Patent* , Us 9427012 B2.
- Valla, C., Bertolami, R., Rosina, G., & Helson, K. (Feb. 16, 2012). Process Of Manufacturing A Stable Softgel Capsule Containing Micoencapsulated Probiotic Bacteria . *United States Patent Application Publication* , Us 2012/0039998 A1.
- Valla, M. F. (2015). How Natural, Vefetarian Softgels Can Adress Needs Of The Natural Consumer . *Catalent Pharma Solutions* .
- Vanessa Webber, S. M. (2012). Optimization Of The Extraction Of Carrageenan From Kappaphycus Alvarezii Using Response Surface Methodology . *Ciencia Y Tecnologia De Alimentos, Campinas* , 32 (4).
- Villa, M., Martin, E. S., & Pedroza, R. (2015). Liposomas Como Nanotransportadores De Antioxidantes Y Estudio De Tasa De Liberación. *Omniascience*, 215-254.
- Wheatley, T. A. (2007). Water Soluble Cellulose Acetate: A Versatile Polymer For Film Coating. *Drug Development And Industrial Pharmacy* , Doi: 10.1080/03639040600683469 .
- Xie, W., Ko, Y.-L., Ko, C.-K., & Ko, J. J.-C. (Feb 16, 2010). Chewable Softgel Capsules . *United States Patent* , Us 7,662,406,B1.

- Xie, X., Ko, Y.-L., Ko, C.-K., & Ko, J. J.-C. (Mar. 01, 2010). Chewable Softgels Capsules . *United States Patent Applicationpublication* , Us 2010/0055174 A1.
- Yoshino, H., Hara, Y., Dohi, M., Yamashita, K., Hakomori, T., Kimura, S.-I., . . . Itai, S. (2017). A Scale-Up Approach For Film Coating Process Based On Surface Roughness As The Critical Quality Attribute. *Aaps Pharmscitech* , Doi: 10.1208/S12249-017-0940-9.
- Zbacnik Tj, H. R. (2017). Role Of Buffers In Protein Formulations. *Journal Pharmaceutical Science* , 713 - 733.
- Zdravka Misic, K. M. (2012). Novel Starch-Based Pva Thermoplastic Capsules For Hydrophilic Lipid - Bases Formulation. *Wiley Online* .

5 DISCUSIÓN

A diferencia de una forma farmacéutica sólida como las tabletas, la cápsula de gelatina blanda tiene la ventaja de contener un relleno cuyo principio activo es de baja solubilidad y/o permeabilidad (clases II, III y IV). La formulación del relleno líquido o semisólido de la cápsula de gelatina blanda puede contener ingredientes que ayudan a aumentar su solubilidad y permeabilidad.

En cuanto a innovación tecnológica en la producción de capsulas de gelatina blanda están las cápsulas libres de gelatina, la cubierta de estas cápsulas es formulada a base de almidón y carragenina gelificante. A diferencia de la cápsula de gelatina, la cubierta de la cápsula libre de gelatina muestra una alta resistencia tanto a los rellenos concentrados como a los rellenos alcalinos, en particular a los rellenos que contienen como principio activo una sal o sales de ácidos débiles y bases fuertes. Además, ofrecen la oportunidad de tener más productos en el mercado, mayor aceptabilidad por parte de grupos religiosos y vegetarianos y compatibilidad con un rango mayor de rellenos con pH elevado. La tecnología de cápsulas libres de gelatina puede aplicarse a las cápsulas que contienen dos formas farmacéuticas en su interior, la cubierta de tabletas y cápsulas cuyo relleno son probióticos.

Dentro de las innovaciones de las cápsulas de gelatina blanda existen dos formas de administrar un fármaco para controlar su liberación, una de ellas es el recubrimiento de cápsulas (recubrimiento entérico) y el otro es que el relleno encapsulado sea de liberación controlada, ambos preservan la estabilidad de los productos farmacéuticos sensibles al ácido, mejoran la tolerancia, retrasan el inicio de acción del API, reducen el mal sabor, protegen APIs ácido-lábiles, evitando la irritación y el reflujo gástricos. El relleno de liberación controlada ha sido una alternativa para la dosificación

de diversos principios activos que contribuyen a la atención terapéutica de los pacientes, una de formulaciones para ello incluye la formación de liposomas que es una opción sencilla y económica en comparación con otra formulación de liberación controlada. Las cápsulas con relleno de liberación controlada son una de las opciones más compatibles con la formulación que contenga liposomas.

Las tabletas que son recubiertas con gelatina son una alternativa al recubrimiento por aspersion, de igual manera enmascara sabores u olores desagradables, la ingesta es muy factible para pacientes que tienen problemas al deglutir un medicamento, es ideal para la formulación de APIs que pueden irritar la mucosa esofágica cuando se incorporan en una tableta de liberación inmediata e ideal para preservar la estabilidad de los APIs fotosensibles.

Una cápsula blanda de gelatina twist off a diferencia de las otras formas farmacéuticas sólidas o semisólidas es dosificada con una dosis exacta para las aplicaciones orales o tópicas. Por ejemplo, las cápsulas "twist off" de 25 mg de progesterona ofrecen una dosificación más acertada para la aplicación tópica que la aplicación de gel tópico de progesterona.

Uno de los problemas que afectan la salud del paciente es que no tiene un apego terapéutico correcto.

Un problema por el que el paciente no tiene una mejora en su salud cuando está en tratamiento de diferentes enfermedades, es la falta al apego terapéutico. Por tal situación las cápsulas de gelatina blanda se diseñaron para contener en su relleno más de un API en formas farmacéuticas independientes (cápsulas de gelatina blanda, tabletas, pellets o gránulos), esto es para evitar que el paciente olvide la toma de medicamentos que se deben administrar de manera concomitante. La formulación independiente de cada forma farmacéutica introducida en el

relleno tiene la ventaja de no presentar interacción medicamentosa, además se pueden formular con APIs solos o combinados con distintos perfiles de liberación (sostenida o inmediata) y sitios de liberación (intestinal o gástrica).

Los pacientes pediátricos son una población a la cual es complicado administrar un medicamento o vitaminas, una de las mejores opciones para la administración a niños es una forma farmacéutica que se les haga atractiva a la vista y que el sabor sea agradable. Aprovechando que la temperatura de fusión de la cápsula blanda y la temperatura fisiológica humana son estrechas entre sí, se formula la chewable softgel que a su vez asegura una rápida disolución en el tracto gastrointestinal, lo que es importante para lograr una biodisponibilidad óptima y consistente para una dosis farmacéutica masticable. Esta innovación en softgels no es exclusiva para la administración en población pediátrica, también facilita la administración en población de adultos y geriátricos.

Los probióticos hoy en día forman parte de una terapia farmacéutica para restablecer la microbiota normal en el paciente. La dosificación de probióticos se ha pensado en tabletas como la forma farmacéutica de administración, sin embargo, estudios revelan que hay una susceptibilidad significativa después de la exposición a condiciones gastrointestinales simuladas. Por lo que la formulación más acertada para tales condiciones es una cápsula de gelatina blanda o bien una cápsula libre de gelatina porque la formulación del probiótico microencapsulado tiene una mayor estabilidad en una formulación líquida o semisólida. Al estar contenido en el relleno de una cápsula de gelatina blanda se protege más la vida del probiótico ya que no hay un contacto directo con las enzimas bucales y ácido gástrico, además, que se puede favorecer el crecimiento del probiótico una vez liberado porque puede también introducirse en la formulación un prebiótico.



6. CONCLUSIONES

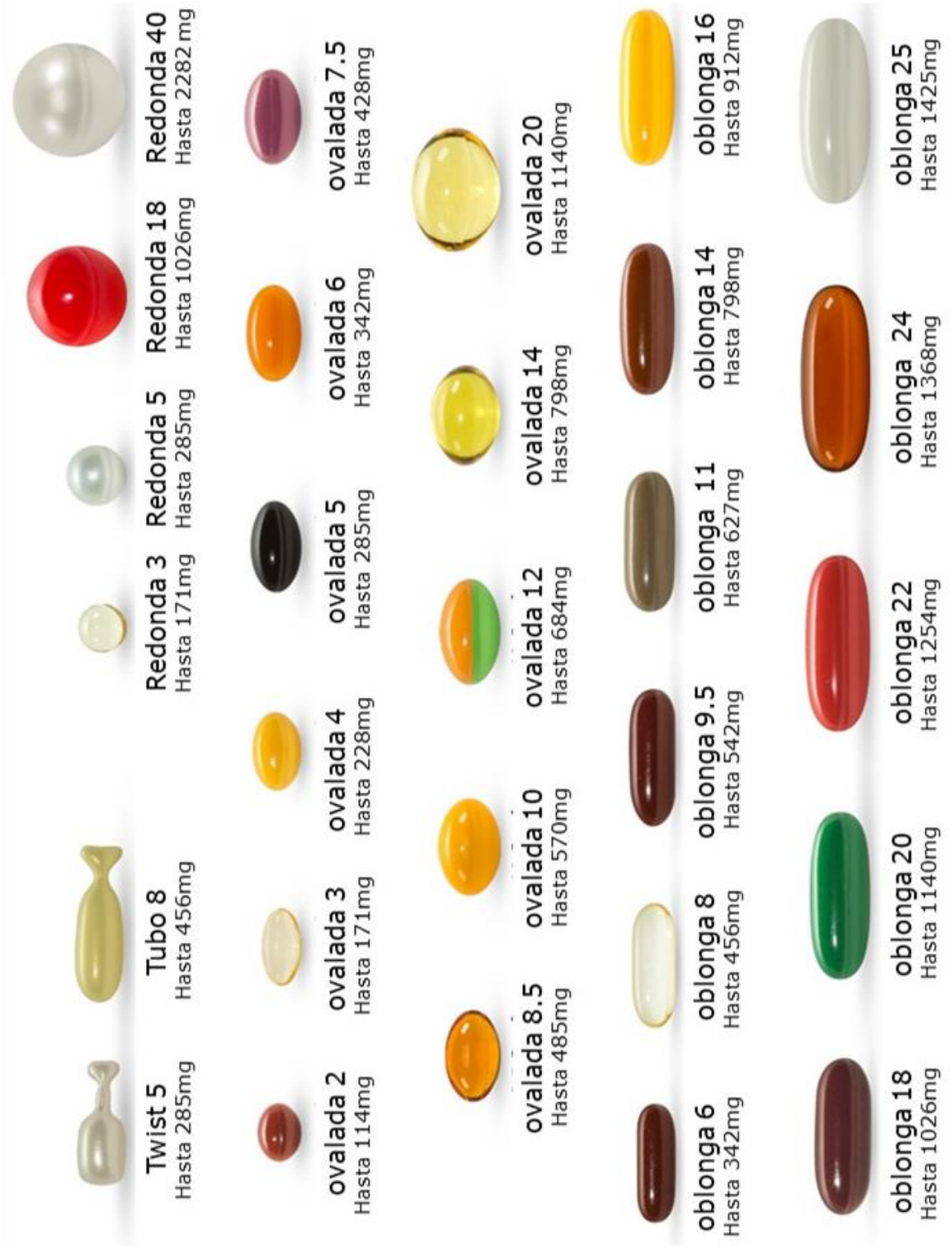
- ⇒ Fue Redactado un material bibliográfico mediante el análisis de la información más actualizada de las cápsulas de gelatina blanda "Softgels", en un solo documento que cuenta con 5 capítulos extensos sobre las generalidades de las softgels y las innovaciones que han ido surgiendo a lo largo del tiempo. Cada capítulo es detallado con información actualizada, como material de apoyo cuenta con un índice general, 48 ilustraciones, 23 tablas, 7 diagramas de proceso y 2 anexos. Para su elaboración se consultaron cerca de 90 artículos, 8 libros, 20 páginas web y 14 hojas técnicas de proveedores, con todo lo anterior permite entender los conceptos involucrados, así como en qué consiste cada innovación tecnológica.
- ⇒ El presente trabajo tiene un equilibrio entre el texto, imágenes, diagramas de procesos y tablas con lenguaje científico que da conocer a todo profesional Químico Farmacéutico Biólogo y otros profesionistas involucrados en el desarrollo de medicamentos, la formulación y el proceso de manufactura en la innovación y tecnología de softgels. Así mismo este trabajo puede servir como apoyo para los alumnos que estén cursando la materia de "tecnología farmacéutica" y "Desarrollo farmacéutico", impartida en la facultad de química de la UNAM, para ampliar su conocimiento en puntos críticos de la producción de softgels.
- ⇒ Las softgels se han vuelto en gran parte la forma farmacéutica más demandada por el paciente, ya que permite una rápida identificación del tratamiento, facilidad para tragar y enmascarar cualquier olor, sabor o apariencia desagradable. Actualmente las softgel no solo abarcan el área farmacéutica, sino que también han

tomado campo de aplicación dentro del área cosmética y suplementos alimenticios con multivitamínicos.

⇒ En este documento se abordaron 7 nuevas tecnologías de softgels dónde principalmente se detalló la formulación de cada innovación, proceso de manufactura y las nuevas tecnologías que se han desarrollado en el equipo utilizado para su fabricación.

ANEXO 1

FORMAS Y TAMAÑOS DE SOFTGELS



ARCO® ENCAPSULATED CARE

Redonda	1	2	3	4	5	6	7	9	15	20	28	40	90
minimas:	0.75-1.00	1.2-2.0	2.2-3.0	2.8-4.0	3.2-5.0	4.6-6.0	5.0-7.0	7.0-9.0	12.0-15.0	15.0-20.0	22.0-30.0	32.0-41.0	70.0-80.0
Ovalada	2	3	4	5	6	7	10	20	30	40	60	65	
minimas:	1.5-2.3	2.4-3.0	3.1-4.0	4.3-5.0	5.2-6.0	6.2-7.5	7.5-10.0	17.0-20.0	21.0-30.0	30.0-40.0	40.0-60.0	50.0-65.0	
Oblonga	3	4	5	6	8	9.5	11	14	16	20	22	24	
minimas:	2.3-3.0	3.0-4.0	4.0-5.0	5.0-6.0	6.5-8.0	7.5-9.5	10.5-12.2	12.5-14.0	14.0-16.0	16.0-20.0	18.0-22.0	20.0-24.0	
Tubo	5	6	8	17.5	30	45	55	120					
minimas:	2.5-5.0	5.0-6.0	6.0-8.0	15.0-17.0	27.0-32.0	40.0-45.0	40.0-55.0	90.0-120.0					
Supositorio	6	10	40	80									
minimas:	5.0-6.0	7.0-10.0	30.0-40.0	62.0-80.0									
Pescado	5	7.5	15										
minimas:	2.5-5.0	5.0-7.5	12.0-15.0										

ANEXO 2.

EQUIPOS UTILIZADOS PARA FABRICACIÓN DE SOFTGELS

ENCAPSULADORA AUTOMÁTICA.

Modelo CS-U1-650R, el fabricante de esta encapsuladora es la compañía de CHANSUNG. Esta encapsuladora puede ser operada de manera automática desde su panel de control.



Características físicas de la encapsuladora	
Dimensión	2.7m (largo) x 1.02m (ancho) x 2.245m (alto)
Peso	1800 Kg
Consumo de energía	22 KW
Velocidad del rodillo	3 rpm máximo

ENCAPSULADORA AUTOMÁTICA.

Modelo CS-J1-Olus, el fabricante de esta encapsuladora es la compañía de CHANGSUNG. Esta encapsuladora puede ser operada de manera automática desde su panel de control.



Características físicas de la encapsuladora	
Dimensión	2.7m (largo) x 1.02m (ancho) x 2.120m (alto)
Peso	1800 Kg
Consumo de energía	22 KW
Velocidad del rodillo	5 rmp máximo

ENCAPSULADORA AUTOMÁTICA.

Modelo Aprila SG250, el fabricante de esta encapsuladora es la compañía de SaintyCo. Esta encapsuladora puede ser operada de manera automática desde su panel de control.



Características físicas de la encapsuladora	
Dimensión	1.5m (largo) x 2.5m (ancho)
Peso	1900 Kg
Consumo de energía	19 KW
Velocidad del rodillo	5 rmp máximo
Capacidad	109,200 softgels / hora

(SaintyCo, 2018. Soft Gelatin Capsules Manufacturing Process: The Complete Guide)

<https://www.saintytec.com/soft-gelatin-capsules-manufacturing-process/>

SECADORA

Utilizada para el secado primario, el fabricante de esta es la compañía de CHANSUNG. Que puede ser operada directamente desde la conexión de cualquiera de las encapsuladoras de CHANGSUNG.



Características físicas de la encapsuladora	
Dimensión	9.0m (largo) x 9.03m (ancho) x 1.130m (alto)
Peso	58 Kg
Consumo de energía	1.125 KW
Velocidad de viento	0.7 m/s ²

Clasificador de cápsulas

Este equipo es para todo tipo de cápsulas cuya función es rechazar automáticamente las cápsulas que no cumplen con las especificaciones de calidad como peso, cápsulas astilladas, agrietadas y vacías. La altura y el ángulo del equipo deben ajustarse para adaptarse a cualquier encapsuladora automática de cápsulas. Funciona con un compresor de aire sin la fuente de alimentación. El Fabricante es la compañía de SaintyCo.



Características del clasificador de cápsulas	
Dimensión	0.5m (largo) x 0.4m (ancho) x 0.75m (alto)
Peso	15 Kg
Capacidad	300,000 cápsulas / hora

(SaintyCo, 2018. Soft Gelatin Capsules Manufacturing Process: The Complete Guide)

<https://www.saintyco.com/wp-content/uploads/2017/09/CS-Capsule-Sorter.pdf>

RODILLOS

Parte clave para la formación de las softgels son los rodillos que permiten la formación, dosificación y sellado como molde de las softgels tanto de gelatina de origen animal como las softgels de gel de origen no animal.

A continuación, se muestran algunas imágenes de los rodillos con diferentes formas y cuyos orificios son alternos, esto para un mayor aprovechamiento de la gelatina o gel que se esté utilizando en la cubierta.

MAQUINA PARA ACONDICIONAMIENTO



(Changsung, 2012. Brochure)

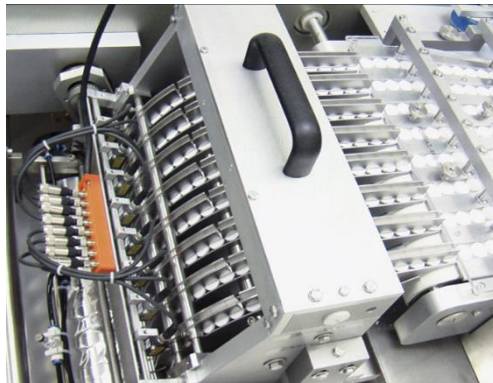
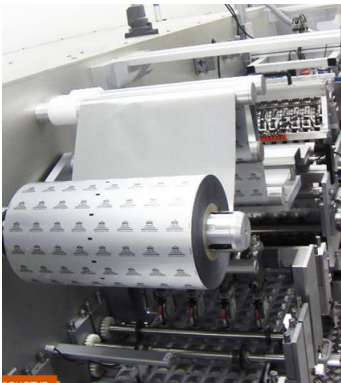
Generalmente la maquina ideal para el acondicionamiento de las softgels son las máquinas de blíster, a continuación, se muestran las imágenes de una maquina emblistadora. El fabricante es la compañía CAM Automatic Packaging Machines. Modelo 5000/360



(CAM Automatic Packaging Machines, 2018)

<http://www.campackaging.it/5000360-4>

El material de embalaje se alimenta desde dos carretes mediante una unidad de desenrollado de película, equipada con un sistema de control de tensión de lámina, directamente en la estación de sellado. La máquina está equipada con una unidad de ajuste de temperatura y presión. La unidad de alimentación del producto transfiere los productos correctamente orientados y sincronizados con los rodillos de sellado. De este modo, los productos pasan directamente entre las cavidades de los rodillos de sellado, donde se empaquetan entre las dos bandas herméticas.



Esta máquina permite realizar 300 ciclos por minuto, dependiendo del tamaño del producto, puede empaquetar hasta 12 filas por paquete.

(CAM Automatic Packaging Machines, 2018)

<http://www.campackaging.it/5000360-4>