



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

Efecto de diferentes humedades relativas y tipos de plastificantes en el proceso de secado de cápsulas blandas de gelatina

Olga Lucia Madrid Díaz

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Ciencias, Área curricular de Farmacia
Bogotá D.C., Colombia
2016

Efecto de diferentes humedades relativas y tipos de plastificantes en el proceso de secado de cápsulas blandas de gelatina

Olga Lucia Madrid Díaz

Tesis o trabajo de investigación presentada(o) como requisito parcial para optar al título de: **Magister en Ciencias Farmacéuticas**

Director (a):

MSc., PhD. Bibiana Margarita Vallejo

Línea de Investigación:

Aplicaciones Farmacéuticas de Biopolímeros

Grupo de Investigación:

Procesos de Transformación de Materiales para la Industria Farmacéutica

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Ciencias, Área curricular de Farmacia

Bogotá D.C., Colombia

2017

Dedicatoria

Este Logro, a nivel profesional se lo doy primero que todo a Dios, por haberme llenado de fortaleza para seguir con este proyecto.

*A mis hijos Julián y Emanuel por esperarme.
A mis padres (Vera y Pedro) y hermanos (Guillo y Gloria) por su motivación continua para alcanzar la meta.*

Al hombre que ha sido mi luz en todo este largo camino y que amo, muchas gracias Edgar.

Agradecimientos

A mi directora la profesora Bibiana Margarita Vallejo por su asesoría y apoyo en el transcurso de la investigación.

A todos los profesores de la Universidad Nacional que contribuyeron en mi formación.

A mis compañeros de Maestría de la Universidad Nacional de Colombia, por brindar la motivación continua para culminar este proyecto.

A profesionales de Procaps S.A, por su asesoría y aportar en la infraestructura requerida en el proyecto. Ing. Ivan Romero, Ing Leopoldo Pardo, Ing Jose Luis Valencia, Ing Jairo Moreno, Q.F Rocio Utria, QF Sofia Pareja, Ing. Cesar Arias,

A los Doctores Claudia Silva, Jorge Roper, Joe Villa por su asesoría y revisión del documento.

A Edgar Ahumada Q.F. MSc. por su contribución académica en la consecución de los objetivos del trabajo.

Resumen

En este trabajo se estudió el efecto que ejerce el porcentaje de humedad relativa sobre la operación de secado de cápsulas blandas de gelatina empleando diferentes plastificantes para la cubierta de gelatina. Se estudiaron como plastificantes, glicerina, sorbitol, sorbitol-sorbitan y mezclas de glicerina y sorbitol y se evaluó su efecto sobre las propiedades dureza, humedad en contenido y humedad en la cubierta. Para el secado se utilizaron humedades relativas del 15 y 25% y una temperatura de secado del 25°C.

De otra parte, se evaluó la probabilidad de reemplazar el ensayo para la medición de humedad en contenido, de la técnica Karl Fischer, por la técnica del NIR y evaluar su comportamiento frente a resultados Karl Fischer, ajustado a las tendencias de análisis en línea del tipo herramientas PAT, que aportan nuevas soluciones a problemas reales en la producción farmacéutica tanto en el control durante del proceso de fabricación como en el control de calidad del producto acabado

Finalmente se estudió a través de modelos semiteóricos la operación de secado evaluando el ajuste que tienen los datos experimentales, en las ecuaciones matemáticas, para obtener información del comportamiento de los materiales y los tiempos óptimos en el proceso de secado.

Palabras clave: Plastificantes, productos hidrofílicos, secado, humedad relativa, cápsula blanda de gelatina.

Abstract

This paper explain the study about the percentage of relative humidity's effect over the drying soft gelatin capsules using different plasticizers to the gelatin shell. Plasticizers like glycerin, sorbitol, sorbitol – sorbitan, mixtures sorbitol – glycerin were studied, and this effect over hardness, moisture content and cover humidity's properties was evaluated.

For the Drying Process were used relative humidities between 15 and 25% and a drying temperature of 25 ° C.

Also, wasevaluated the chance to replace the test for measurement of moisture content, changing the Karl Fischer technique for NIR technique and evaluate its performance against Karl Fischer results, adjusted to trends online analysis evaluated the type PAT tools that bring new solutions to real problems in pharmaceutical production in both control during the manufacturing process and quality control of the finished product.

Finally was studied through semi theoretical models the drying process, evaluating the drying setting with the experimental data, in mathematical equations, to obtain information on the behavior of materials and optimum times in the drying process.

Keywords: Plasticizers, hydrophilic products, drying, relative humidity, soft gelatin capsules

Contenido

Pág.

Resumen	IX
Lista de figuras pag.....	XIII
Lista de tablas Pag.....	XV
Lista de Símbolos y abreviaturas.....	XVIII
Introducción	1
1. Aspectos teóricos	5
1.1 Componentes de las cápsulas blandas.....	7
1.1.1 Cubierta externa de la cápsula.....	7
1.1.2 Formulación de contenido o del relleno.....	20
1.2 Proceso de manufactura de cápsulas blandas.....	23
1.3 Fundamentos de la operación de secado	28
1.3.1 Contenido total de humedad	29
1.3.2 Humedad relativa (HR) del aire	30
1.3.3 Métodos de secado.....	31
1.3.4 Etapas del proceso de secado para las cápsulas blandas de gelatina.....	37
▪ Secado primario.....	37
▪ Secado secundario	38
1.4 Efectos sobre la productividad e inconvenientes asociados al proceso de secado	40
1.5 Espectroscopia de Infrarrojo Cercano (NIR)	41
1.5.1 Regiones del Infrarrojo	42
1.5.2 Medición de humedad en contenido por NIR.....	43
1.6 Modelos matemáticos de secado.....	44
2. Objetivos.....	51
2.1 General.....	51
2.2 Específicos	51
3. Parte experimental	53
3.1 Materiales	53
3.2 Equipos	53
3.3 Metodología.....	54
3.3.1 Preparación de la solución de relleno.....	54
3.3.2 Preparación de las películas de gelatina	54
3.3.3 Etapa de encapsulado.....	55
3.3.4 Etapa de secado	55
3.3.5 Definición de condiciones de muestreo del proceso de secado.....	56
3.3.6 Análisis realizados en el proceso de secado	57
3.3.7 Estandarización de la metodología NIR (Espectroscopia de Infrarrojo Cercano), para la determinación de humedad en contenido.....	61
3.3.8 Nivel de ajuste para los modelos matemáticos semiempíricos	63

4. Resultados y discusión	65
4.1 Análisis estadístico de condiciones de muestreo.....	65
4.2 Efectos de las condiciones de secado a una humedad relativa de 15% y temperatura de 25°C.....	71
4.2.1 Análisis de dureza.	71
4.2.2 Análisis de humedad en la cubierta.	75
4.2.3 Análisis de humedad en el contenido.....	80
4.3 Efectos de las condiciones de secado a una humedad relativa de 25% y temperatura de 25°C.....	85
4.3.1 Análisis de dureza	85
4.3.2 Análisis de humedad en la cubierta.	89
Figura 4-7 Carta Psicométrica.....	93
4.3.3 Análisis de humedad en el contenido.....	95
4.4 Estandarización de la metodología para determinar el contenido de humedad en el relleno de una cápsula blanda por NIR.....	105
4.4.1 Construcción del conjunto de calibración	105
4.4.2 Validación interna para modelos de calibración cuantitativos.....	105
4.5 Análisis de resultados de los modelos matemáticos	117
5. Conclusiones y recomendaciones	129
5.1 Conclusiones.....	129
5.2 Recomendaciones.....	131
A. Anexo: Analisis de humedad en contenido de producto hidrofílico por NIR ..	133
Bibliografía	139

Lista de figuras

	pág.
Figura 1-1. Formula estructural de la glicerina.....	15
Figura 1-2. Formula estructural del sorbitol.....	17
Figura 1-3. Formula Estructural del sorbitol.....	18
Figura 1-4. Formula Estructural del Sorbitan.....	19
Figura 1-5. Formula Estructural del Propilenoglicol.....	19
Figura 1-6. Formula estructural del Polietilenglicol.....	22
Figura 1-7. Esquema general de una encapsuladora para cápsulas blandas de gelatina.....	27
Figura 1-8. Distribución de las bandejas durante el secado de cápsula blanda de gelatina	38
Figura 3-1. Durómetro de Bareiss.....	59
Figura 4-1. Comparación de Dureza, Condición de Secado 15 % HR y 25 °C entre diferentes formulaciones. (x): Glicerina; (◊): Glicerina + Sorbitol (▪): Sorbitol (Δ): Polisorb.....	75
Figura 4-2. Comparación de la humedad en la cubierta, Condición de Secado 15 % HR Y 25 °C entre diferentes formulaciones. (x): Glicerina; (◊): Glicerina + Sorbitol (▪): Sorbitol (Δ): Polisorb.....	78
Figura 4-3. Dinámica de la migración del agua durante el proceso de secado de la CBG: (A) migración del agua desde la cascarilla hacia el contenido; (B) migración del agua desde el contenido hacia la cascarilla; y (C) pérdida del agua desde la cascarilla hacia el entorno.....	81
Figura 4-4. Comparación de las diferentes formulaciones, en el análisis de humedad en contenido, Condición de Secado 15 % HR y 25 °C entre diferentes formulaciones. (x): Glicerina; (◊): Glicerina + Sorbitol (▪): Sorbitol (Δ): Polisorb.....	83
Figura 4-5. Comparación de las diferentes formulaciones, en el análisis de Dureza. Condición de Secado 25 % y 15 % HR y 25 °C entre diferentes formulaciones. (x): Glicerina; (◊): Glicerina + Sorbitol (▪): Sorbitol (Δ):	88

Polisorb.....	
Figura 4-6. Comparación de las diferentes formulaciones, en el análisis de humedad en la Cubierta. Condición de Secado 25 % y 15 % de HR y 25 °C entre diferentes formulaciones. (x): Glicerina; (◇): Glicerina + Sorbitol (▪): Sorbitol (Δ): Polisorb.....	92
Figura 4-7. Carta Psicrométrica.....	94
Figura 4-8. Comparación de las diferentes formulaciones, en el análisis de humedad en contenido, Condición de Secado 25 % y 15 % HR y 25 °C entre diferentes formulaciones. (x): Glicerina; (◇): Glicerina + Sorbitol (▪): Sorbitol (Δ): Polisorb.....	98
Figura 4-9. Comparación del % porcentaje de humedad en contenido y humedad en la cubierta.....	98
Figura 4-10. Comparación entre los métodos Karl Fischer y NIRS	110
Figura 4-11. Espectro de Agua.....	114
Figura 4-12. Espectros NIR de productos hidrofílicos desde tiempo 0 a 72 horas de secado.....	115
Figura 4-13. Curva de secado experimental (MR ei) y calculado (MR ci) con el modelo Midilli-Kucuk para las diferentes condiciones de humedad relativa (15% y 25%HR) durante el secado empleando la formulación 1 de cubierta de gelatina con glicerina + sorbitol.....	123
Figura 4-14. Curva de secado experimental (MR ei) y calculado (MR ci) con el modelo Midilli-Kucuk para las diferentes condiciones de humedad relativa (15% y 25%HR) durante el secado empleando la formulación 2 de cubierta de gelatina con Sorbitol.....	124
Figura 4-15. Curva de secado experimental (MR ei) y calculado (MR ci) con el modelo Midilli-Kucuk para las diferentes condiciones de humedad relativa (15% y 25%HR) durante el secado empleando la formulación 3 de cubierta de gelatina con (Polisorb).....	124
Figura 4-15. Curva de secado experimental (MR ei) y calculado (MR ci) con el modelo Midilli-Kucuk para las diferentes condiciones de humedad relativa (15% y 25%HR) durante el secado empleando la formulación 4 de cubierta de gelatina con glicerina.....	125

Lista de tablas	Pág.
Tabla 1-1. Composición de aminoácidos (g de aminoácidos/100 g de proteína) para gelatinas obtenidas a partir de cuero bovino y piel de cerdo (Sobral et al. 2001).....	8
Tabla 1-2. Características principales de los tipos de gelatinas (Manzano y Morales, 2011).....	9
Tabla 1-3. Influencia de los materiales en el proceso de manufactura.....	24
Tabla 1-4. Influencia de variables en el proceso de manufactura.....	25
Tabla 1-5. Influencia de las operaciones unitarias o etapas del proceso en el proceso de Manufactura	26
Tabla 1-6. Modelos matemáticos aplicados a las curvas de secado.....	45
Tabla 3-1. Composición de la masa de gelatina para las películas de encapsulación.....	55
Tabla 3-2. Diseño experimental factorial completo	57
Tabla 3-3. Variables de respuesta para las formulaciones evaluadas	58
Tabla 3-4. Puntos de muestreo del proceso.....	62
Tabla 4-1. Diferencia mínima significativa entre diferentes posiciones en los túneles de secado.....	66
Tabla 4-2. Diferencia mínima significativa entre lotes de una misma condición.....	68
Tabla 4-3 Diferencia mínima significativa entre las formulaciones a 25 % de humedad relativa.....	69
Tabla 4-4 Diferencia mínima significativa entre diferentes condiciones de	70

humedad relativa 15 y 25%	
Tabla 4-5. Análisis de dureza a 15 % de humedad relativa	73
Tabla 4-6. Análisis de humedad en la cubierta a 15 % de humedad relativa.....	77
Tabla 4-7. Análisis de humedad en contenido a 15% de humedad relativa	82
Tabla 4-8. Análisis de Dureza a 25 % de humedad relativa.....	87
Tabla 4-9. Analisis de humedad en la cubierta a 25% de humedad relativa	91
Tabla 4-10. Análisis de humedad en contenido a 25% de humedad relativa	97
Tabla 4-11. Muestras para calibración del NIR.....	107
Tabla 4-12. Muestras de Validación externa.....	111
Tabla 4-13. Constantes cinéticas obtenidas para cada modelo matemático, tratamiento de secado y composición del producto en capsula blanda.....	119
Tabla 4-14. Datos del parametro SSE para los modelos de secado.....	120
Tabla 4-15. Datos del Coeficiente de Correlación (R^2), para los modelos de secado.....	121
Tabla 4-16. Valores de los coeficientes del modelo Midilli-Kucuk.....	122

Lista de Símbolos y abreviaturas

Símbolos con letras latinas

Símbolo	Término	Unidad SI	Definición
A	Área superficial en contacto con el fluido,	m^2	Ec 1.3
b	Constante del modelo	1	Tabla 1.6
c	Constante del modelo	1	Tabla 1.6
D	Deriva	$\mu\text{g}/\text{minuto}$	Ec 3.2
D_{eff}	Difusividad efectiva	$(m^2 s^{-1})$.	Ec.1.6
d_{prom}	Media	1	Ec 4.2
F	Factor de concentración del Reactivo Karl Fischer	mg/ml	Ec 3.2
g	Constante del modelo	1	Tabla 1.6
h	Constante del modelo	1	Tabla 1.6
\bar{h}_c	Conductancia convectiva térmica unitaria	$W/(m^2K)$	Ec. 1.3
K	Constante de conductividad térmica	W/mK	Ec. 1.4
k	Constante del modelo	1	Tabla 1.6
k_0	Constante del modelo	$\frac{m}{s}$	Tabla 1.6
k_1	Constante del modelo	1	Tabla 1.6
k_2	Constante del modelo	1	Tabla 1.6
MR	Relación de humedad	%	Ec 3.3
MRci	Relación de humedad calculada	1	Ec 3.4
MR _{ei}	Relación de humedad experimental	1	Ec 3.4
N	Número de observaciones	1	Ec 3.4
n	Constante del modelo	1	Tabla 1.6
q_c	Transferencia de calor por convección	W	Ec. 1.3
q_k	Transferencia de calor por conducción	W	Ec. 1.4
q_y	Transferencia de calor por radiación	W/m^2	Ec. 1.5
S_d	Desviación estándar	1	Ec 4.2
SSE	Suma de errores cuadrados	1	Ec 3.4
t	Tiempo	seg.	Ec 3.2
t	Tiempo	h	Tabla 1-6
T	Prueba T	1	Ec 4.2
$T_{f,\infty}$	Temperatura del fluido suficientemente lejos de la superficie transmisora del calor	$^{\circ}\text{C}$	EC 1.3
T_s	Temperatura de la superficie	$^{\circ}\text{C}$	Ec 1.3
V	Volumen de reactivo Karl Fischer	mL.	Ec 3.2
W	Peso de muestra	mg	Ec 3.2
X	Humedad en base seca	$\text{Kg agua}/\text{Kg}$	Ec. 1.6

Símbolo	Término	Unidad SI	Definición
x	Dirección del flujo de calor o distancia	m	Ec 1.4
X_{we}	Contenido de humedad en equilibrio de la muestra	%	Ec 3.3
X_{wo}	Contenido de humedad al inicio	%	Ec 3.3
X_{wt}	Contenido de humedad en cualquier tiempo	%	Ec 3.3

Símbolos con letras griegas

Símbolo	Término	Unidad SI	Definición
$\partial X / \partial t$	Derivada de la humedad en base seca en función del tiempo	1	Ec. 1.6
σ	constante de Stefan – Boltzmann	$W / (m^2 K^4)$	Ec. 1.5
f, ∞ :	Fluido suficientemente lejos de la superficie transmisora del calor	$^{\circ}C$	Ec 1.3

Subíndices

Subíndice	Término
w_t	Humedad en cualquier tiempo
w_o	Humedad al inicio
w_e	Humedad en equilibrio de la muestra
e_i	Humedad experimental
c_i	Humedad calculada
c	Calor por convección
y	Calor por radiación
k	Calor por conducción.

Superíndices

Superíndice	Término
R^2	Coefficiente de correlación
s^2	Desviación estándar

Abreviaturas

Abreviatura	Término
Cps	Centipoises
DMTA	Análisis Térmico Mecánico
DSC	Calorimetría Diferencial de Barrido
FIR	Infrarrojo Lejano
GI	Grados de libertad
Hg	Mercurio
IFAs	Ingredientes Farmacéuticos Activos
KF	Karl Fischer
MIR	Infrarrojo Medio
NIR	Espectroscopia de Infrarrojo Cercano
Nm	Nanómetros
PAT	Tecnología Analíticas de Procesos
PEG	Polietilenglicol
pH	Potencial de hidrogeno
RSD	Desviación Estándar Relativa
TCL	Triglicéridos de Cadena Larga
TCM	Triglicéridos de Cadena Media
Tg	Temperatura de transición vítrea
UFC	Unidades Formadores de Colonia

Introducción

Las cápsulas blandas de gelatina (CBG) están compuestas por una cubierta y un material de relleno que puede ser un vehículo lipofílico como los aceites refinados: aceite de soya, aceite de castor y/o triglicéridos de cadena media, o un vehículo hidrofílico que contiene polietilenglicoles (PEGs) de bajo peso molecular tales como PEG 400 y PEG 600 (Reich, 2011). Estos últimos ofrecen grandes ventajas por encima de los vehículos lipofílicos y es que los polietilenglicoles debido a su capacidad de ser miscibles en fluidos acuosos en todas las proporciones y disolver muchos ingredientes farmacéuticos activos al mismo tiempo, los hacen vehículos ideales para la entrega de muchos compuestos que son poco solubles, mostrando una alta biodisponibilidad.

La cápsula blanda que contiene en su cubierta o película: gelatina, plastificante y agua, formará un sistema ternario que debe estar en equilibrio con los materiales de tipo hidrofílico al interior de la cápsula y para garantizar que un producto hidrofílico sea estable tanto física como químicamente, se deben tener en cuenta todas las interacciones que ocurren entre los materiales de la cubierta y los materiales del relleno o contenido de una cápsula blanda de gelatina.

Por lo anteriormente expuesto, uno de los desafíos más interesantes en el ámbito del diseño y desarrollo de CBG con rellenos o contenidos hidrofílicos, es poder garantizar el equilibrio debido a la alta afinidad que tiene el PEG por el agua, los plastificantes y hasta por la gelatina misma, es decir, que tienen una alta tendencia a extraer el agua y el plastificante de la cubierta y pueden migrar también en cierta medida hacia el contenido de la misma. Este desequilibrio en la migración puede originar problemas en el momento del secado, donde es posible que el producto tarde hasta 7 días para alcanzar un nivel aceptable de humedad residual.

Los plastificantes, como materiales de la composición de una CBG, son necesarios debido a que contribuyen a mantener la configuración helicoidal de la gelatina, favoreciendo la transferencia de agua desde el material de contenido hacia la cubierta y de la cubierta al contenido, y por lo tanto son útiles en el proceso de secado, ayudando a mantener la flexibilidad y elasticidad de las cápsulas al momento de secarse. Por tal razón, el proceso de secado debe controlarse cuidadosamente, para reducir al mínimo sus efectos sobre las propiedades térmicas y mecánicas del material de la cubierta de gelatina (Mezcla de proteínas solubles en agua derivadas principalmente del colágeno).

En la actualidad, existen pocos estudios realizados que se orienten a la escogencia de estos materiales y al control de las variables asociadas al proceso de secado como las humedades relativas, las temperaturas y el flujo de aire.

En este trabajo se estudió el efecto que ejerce el cambio de las condiciones de secado, tratando particularmente de la humedad relativa y la influencia que causa este parámetro en la dureza, humedad en la cubierta y humedad en contenido del producto terminado, cápsula blanda de gelatina.

Para este estudio se fabricaron 4 formulaciones utilizando diferentes plastificantes en la cubierta: mezclas de glicerina/sorbitol, sorbitol/ sorbitan (polisorb), y en otros casos se utilizó glicerina y sorbitol especial polioliol sin mezclarse. En los materiales de relleno de la cápsula o contenido se utilizó polietilenglicol 400 y agua en proporciones fijas para las cuatro formulaciones. Estas 4 formulaciones fueron sometidas a secado primario en trenes de presecado y secado secundario en los túneles de secado. Aquí las cápsulas estuvieron a 15 y 25 % de humedad relativa durante 108 horas, con muestreos realizados cada 6 horas.

Por otro lado, es importante el empleo de modelos matemáticos que representen la cinética del secado de la cápsula blanda y que contribuyan a predecir tiempos de procesamiento y así optimizar la eficiencia del proceso. Para ello se determinaron las cinéticas de secado aplicando modelos matemáticos que permitieron evaluar la bondad del ajuste de los mismos a los datos experimentales.

Teniendo en cuenta no solo la optimización del proceso de secado a nivel industrial, se establece la posibilidad de estandarizar metodologías para el análisis de humedad en

contenido para mejorar la productividad y eficiencia en el laboratorio de análisis en cuanto a los tiempos debido a que la técnica de Karl Fischer utilizada actualmente reporta mayor tiempo de análisis y generación de residuos peligrosos, por tal razón se propuso una metodología alterna como la técnica del NIR (Espectroscopia de Infrarrojo Cercano). Para aprovechar las bondades que ofrece, asociada esta técnica a las tecnologías analíticas de procesos (PAT) con el fin de optimizar los controles de procesos.

Este trabajo es un aporte para que desde los procesos industriales se optimicen los tiempos de trabajo, se disminuyan horas ineficientes, se estandaricen operaciones, al proponer una técnica analítica sofisticada para control analítico, estudiar diferentes materiales en una formulación y al realizar una aproximación matemática de los datos experimentales a modelos semi-teóricos que contribuyen a predecir el contenido final de humedad en una cápsula blanda de gelatina mejorando la productividad en los procesos de la compañía y aprovechamiento de los recursos existentes.

1. Aspectos teóricos

Las cápsulas blandas de gelatina (CBG) se desarrollaron en el siglo XIX inicialmente para enmascarar el desagradable sabor y olor de las sustancias farmacéuticas, posteriormente se utilizaron para fines recreativos como los *paintballs*. En el campo farmacéutico las CBG se escogen cada vez más por razones estratégicas (extensiones de línea) y tecnológicas (uniformidad, precisión y exactitud en la dosis), entre otras ventajas que ofrece esta forma farmacéutica. (Reich, 2011).

Las cápsulas blandas son una forma de dosis única que consiste de un relleno líquido o semisólido envuelto en una pieza herméticamente sellada de revestimiento elástico, con un sistema interno de entrega que puede adoptar diferentes estados como: soluciones, suspensiones, emulsiones, pastas y cremas, dependiendo de la naturaleza del material de relleno en la formulación. Estas son formadas, llenadas y selladas en una operación continua, preferiblemente por un proceso de troquelado rotatorio (Victorov *et al*, 2007; Benza *et al*, 2011).

Dependiendo del polímero que forma la cubierta pueden ser subdivididas en dos categorías: cápsulas blandas de gelatina y cápsulas blandas sin gelatina. La mayoría de las cápsulas blandas están hechas de gelatina debido a sus propiedades físicas únicas que la hacen un excipiente ideal para el proceso de troquelado rotatorio. Las cápsulas blandas basadas en derivados vegetales y/o polímeros sintéticos como alternativa, han sido patentadas y algunos prototipos de estos productos han entrado recientemente en el mercado (Reich, 2011).

Entre los materiales empleados como sustitutos de la gelatina cabe resaltar la combinación de carragenina y almidón modificado (almidón hidroxipropilado) (Draper *et al*, 1999), los cuales pueden ser usados con agua, glicerina y/o sorbitol, como plastificantes, para formar una masa y posteriormente películas de manera similar a lo obtenido con la gelatina convencional. Las cápsulas obtenidas según lo descrito

anteriormente, no presentan *cross-linking* (entrecruzamiento de la malla de gelatina) y exhiben una mayor estabilidad mecánica si se les compara con las cápsulas de gelatina. También pueden presentar mecanismos diferentes de disolución, al contacto con un medio de disolución acuoso y sin enzimas a 37°C, la cápsula se hincha hasta cierto grado y libera su contenido al romperse por el punto de menor resistencia, en este caso por el sello de la cápsula (Reich, 2011). También se ha descrito el uso de almidón de papa, con una distribución específica de peso molecular y contenido de amilopectina, en la formación de cápsulas blandas (Menard et al., 1999).

Por otra parte, se ha empleado alcohol polivinílico (PVA) como sustituto opcional de la gelatina (Brown, 1996), el cual tiene la ventaja de ser menos susceptible a la humedad y no tiende a presentar *cross-linking*, si se compara con películas de gelatina. Sin embargo, las cápsulas obtenidas con PVA carecen del brillo y calidad en apariencia que si muestran las cápsulas blandas de gelatina (Rabadiya, 2013).

Existen muchas ventajas al utilizar las cápsulas blandas, entre las cuales se pueden citar las siguientes:

- Tienen mucha mejor estabilidad, que otros sistemas de administración oral.
- Son una forma farmacéutica de administración oral fácil de deglutir
- Enmascaran olores y sabores desagradables.
- Se disuelven fácilmente tanto en el jugo gástrico como en el tracto gastrointestinal.
- Protegen el ingrediente farmacéutico activo (IFA) encapsulado contra el oxígeno y la luz.
- Por su forma y consistencia y atractiva presentación facilitan la administración.
- Cuentan con apariencia elegante, brillante y llamativa del producto terminado.
- Esta forma farmacéutica sólida es utilizada en la industria farmacéutica, cosmética, de alimentos y hasta para fines recreativos como en los juegos de *Paintballs*.
- Desde el punto de vista tecnológico presentan buena uniformidad de contenido y precisión entre una dosis y otra.

1.1 Componentes de las cápsulas blandas

Las cápsulas blandas están formadas por una matriz líquida o semisólida dentro de una cubierta externa de gelatina. Los IFAs pueden estar disueltos o suspendidos en la matriz de la cápsula. La matriz puede ser hidrófila (polietilenglicoles) o lipófila (aceites vegetales de triglicéridos) (Aulton, 2004).

1.1.1 Cubierta externa de la cápsula

La cubierta de una cápsula de gelatina blanda se compone de gelatina, un plastificante o una combinación de plastificantes y agua. Además, puede contener conservantes, colorantes y agentes opacificantes, aromatizantes y edulcorantes, azúcares, sustancias gastrorresistentes y en casos especiales incluso ingredientes farmacéuticos activos (IFAs). El agua sirve como solvente para hacer una masa de gelatina fundida con una viscosidad vertible a 60-70 °C. La relación en peso de agua a gelatina seca (A/G) puede variar de 0,7 a 1,3 dependiendo de la viscosidad de la gelatina que se va a usar. Después de la formación de las cápsulas, la mayor parte del agua se elimina por secado, que conduce finalmente a obtener cápsulas con una humedad en el contenido del 4-10 % (Reich, 2011).

▪ **Gelatina**

La gelatina se presenta como un sólido vítreo, de color ligeramente amarillo a ámbar y de aspecto quebradizo. Es prácticamente inodoro y sin sabor, y está disponible como láminas translúcidas, escamas, gránulos o como un polvo grueso. Es prácticamente insoluble en acetona, cloroformo, etanol (95%), éter, y metanol. Soluble en glicerina, ácidos, álcalis, aunque los ácidos fuertes o álcalis causan precipitación. En el agua, la gelatina se hincha y ablanda, absorbe gradualmente entre cinco y diez veces su propio peso en agua. La gelatina es soluble en agua por encima de 40°C, formando una solución coloidal, que gelifica al enfriar a 35-40°C (Rowe *et al.*, 2009).

Al igual que el colágeno, las cadenas de gelatina son macromoléculas con una tendencia principalmente intercatenaria, en lugar de intracatenaria y de enlaces de hidrógeno (Arvanitoyannis, 2002). La gelatina forma una red tridimensional con zonas de uniones microcristalinas intermoleculares (Slade y Levine, 1987) y la deshidratación de este sistema puede producir películas quebradizas. Por lo tanto, los plastificantes se añaden

para reducir las interacciones entre las cadenas y así mejorar la flexibilidad de la película (Sothornvit y Krochta, 2001; Torres, 1994).

La gelatina es un producto obtenido a partir de la hidrólisis parcial del colágeno derivado de la piel, tejidos conectivos blandos y hueso de animales. En el proceso de manufactura se pueden obtener dos tipos de gelatina con diferente composición de aminoácidos Ver Tabla 1-1. La gelatina tipo A es obtenida por tratamiento ácido de materias primas con colágeno, tales como piel de cerdo y oseína de los huesos de ganado joven. La gelatina tipo B es obtenida principalmente a partir de piel de ganado bovino y huesos por tratamiento alcalino o con cal. El proceso ácido es especialmente indicado para piel de cerdo y oseína de huesos de ganado joven porque ellos contienen colágeno mucho menos entrecruzado (Sobral *et al.* 2001).

Tabla 1-1. Composición de aminoácidos (g de aminoácidos/100 g de proteína) para gelatinas obtenidas a partir de cuero bovino y piel de cerdo (Sobral *et al.* 2001).

	Cuero bovino	Piel de cerdo
	Gelatina Tipo B	Gelatina Tipo A
Alanina	12,92	10,08
Arginina	4,80	4,01
Acido aspártico	7,31	6,76
Acido glutámico	11,98	11,12
Fenilalanina	2,00	1,99
Glicina	22,16	22,60
Histidina	0,73	0,72
Isoleucina	1,98	1,33
Leucina	2,73	2,54
Lisina	3,87	3,50
Metionina	0,66	0,68
Prolina	3,29	2,21

Serina	3,26	7,63
Tirosina	0,40	0,62
Treonina	1,78	1,35
Valina	2,37	4,84
Amonio	7,68	9,60

Estos dos tipos de gelatina no sólo tienen diferentes fuentes, sino que también tienen diferentes características intrínsecas, ver tabla 1-2, como resultado de su origen y son estas características propias, las que definen las opciones de fabricación y empleo de la gelatina blanda en la formulación. La porción de la cápsula constituida por gelatina puede interactuar con su medio ambiente, con los ingredientes activos y con los excipientes (Pascal, 2003).

Tabla 1-2 Características principales de los tipos de gelatinas (Manzano y Morales, 2011)

Características	Tipo A	Tipo B
Poder Gelificante (Bloom)	175 – 195	150-160
Viscosidad	30-35 cps	35-40 cps
pH	4,7 – 5,7	5,5 – 6,5
Punto Isoeléctrico	7,0 – 9,0	4.7-5.4
Densidad	1,32 g/cm ³	1,28 g/cm ³
Transmitancia 620 nm	90	90
Cenizas	1%	1%
Cuenta total de Microorganismos		
Aerobios	<1000 UFC/g	<1000 UFC/g
E. Coli	Negativo	Negativo
Salmonella	Negativo	Negativo

La gelatina se puede clasificar según sus características físicas del gel mediante el índice de Bloom o poder gelificante, ver tabla 1-2. El índice de Bloom da una medida de la

capacidad de gelificar que tiene el gel, a mayor índice de Bloom mayor habilidad para gelificar, más alto el punto de fusión y mayor velocidad de gelificación. La definición operativa de índice de Bloom es el peso en gramos requerido para empujar un pistón de diámetro 12,5 mm a una profundidad de 4 mm en una gelatina madurada a 10°C durante 16 a 18 horas de almacenamiento (Piñeiro, 2007).

La gelatina es de naturaleza anfótera, ver tabla 1-2 con puntos isoeléctricos que varían de 7,0 a 9,0 para el tipo A y de 4,7 a 5,4 para el tipo B. La hidrólisis alcalina provoca un mayor grado de desamidación de la asparagina, glutamina y aminoácidos en el colágeno, resultando en la producción de un mayor número de grupos de ácidos carboxílicos libres en gelatina que la de hidrólisis ácida.

El mayor grado de desamidación y el resultado de mayor número de grupos de ácidos carboxílicos libres se da en el proceso hidrólisis alcalina lo cual explica relativamente el punto isoeléctrico inferior de la gelatina tipo B en comparación con la gelatina tipo A). (Gullapalli, 2010)

Cuando se analiza la viscosidad ver tabla 1-2, las condiciones de pH, temperatura o concentración constituyen parámetros claves que inciden en el resultado. La viscosidad está relacionada con el Bloom y es típicamente alta en las gelatinas de alto Bloom. También depende del proceso de extracción utilizado, el alcalino induce a una mayor viscosidad que el ácido. Si bien la gelatina es muy estable en su forma de gel, muchos factores tales como: pH, temperatura o ambiente bacteriano, pueden causar una hidrólisis de la cadena proteica, conduciendo no sólo a una menor viscosidad sino también a un Bloom más bajo. Por tal motivo, es sumamente importante proteger a la solución con un pH bajo, y de las temperaturas elevadas durante periodos prolongados. (Gullapalli, 2010).

La gelatina fue uno de los primeros materiales empleados en la formación de biomateriales (Gennadios et al., 1994) y ha sido sometida a muchas patentes (Torres, 1994). Sigue siendo usada en estudios de películas comestibles y de uso farmacéutico debido a que es una materia prima abundante, producida en el mundo a bajos costos y que tiene excelentes propiedades formadoras de películas (Vannin et al., 2005).

Los tipos y grados de gelatina que son adecuados para la producción continua de cápsulas blandas de gelatina requieren la capacidad de formar películas de espesor definido y microestructura reproducible, producir películas con una resistencia mecánica y elasticidad suficiente para resistir todas las manipulaciones en la máquina de encapsulación, permitiendo que las películas húmedas salgan fácilmente de los tambores, estiren durante el llenado, permitan el sellado a temperaturas inferiores a la del punto de fusión de la película y se sequen rápidamente bajo condiciones ambientales, para obtener una resistencia de cápsula especificada. Por otra parte, las características de disolución de las cápsulas resultantes tienen que cumplir con los requisitos farmacopeicos (Reich, 2011).

Teniendo en cuenta estos aspectos, las características fisicoquímicas tecnológicamente relevantes de la gelatina son: la resistencia del gel, viscosidad a 60°C y 6,66% de concentración p/p en agua, reducción de la viscosidad (el impacto de la temperatura y el tiempo sobre la degradación de la gelatina), punto de fusión, tamaño de partícula y la distribución del peso molecular.

La gelatina para una cápsula blanda ideal debe tener las siguientes especificaciones (Rabadiya, 2013):

- La resistencia del gel: 150-200 Bloom, dependiendo del tipo de gelatina.
- Viscosidad (60°C / 6,66% p/p en agua): 2,8 a 4,5 mPas, en función del tipo de gelatina.
- Grado controlado de reducción de la viscosidad.
- Tamaño de partícula definido para permitir una rápida disolución y desaireación de la masa fundida, incluso a concentraciones altas de gelatina.

La gelatina seca es estable en el aire y las soluciones acuosas de gelatina también son estables durante largos períodos si se almacenan en condiciones de refrigeración, pero están sujetas a la degradación bacteriana (Rowe *et al.*, 2009). Uno de los problemas más críticos a evitar durante la preparación de la cubierta de gelatina es la despolimerización, que consiste en que algunos polímeros se descomponen perdiendo unidades de monómeros produciendo reducción de la fuerza del gel y de la viscosidad. La

despolimerización se origina cuando la gelatina se almacena a temperaturas muy altas y por largo tiempo (Reich, 2011).

La despolimerización se vuelve más rápida a temperaturas superiores a 65°C, y la resistencia del gel se puede reducir a la mitad cuando una solución se calienta a 80°C durante 1 hora. La velocidad y el grado de despolimerización depende del peso molecular de la gelatina, con un material de menor peso molecular la descomposición ocurre más rápidamente (Rowe *et al.*, 2009). La calidad en la masa de la gelatina, también está definida por el color, la consistencia y el contenido de humedad, por tal razón, es necesario realizar un control riguroso de todas las variables asociadas a la formación de la película de gelatina (Gullapalli, 2010).

La gelatina es un material anfótero y por lo tanto va a reaccionar con los ácidos y las bases. También es una proteína y así presenta propiedades químicas características de dichos materiales, por ejemplo, la gelatina puede ser hidrolizada por la mayoría de los sistemas proteolíticos para producir sus componentes de aminoácidos. También reacciona con aldehídos y azúcares aldehídicos, polímeros aniónicos y catiónicos, electrolitos, iones metálicos, plastificantes, conservantes, agentes oxidantes fuertes, y agentes tensoactivos. Se precipita por alcoholes, cloroformo, éter, sales de mercurio, y el Ácido tánico (Rowe *et al.*, 2009).

Algunas de estas interacciones son utilizadas para alterar favorablemente a las propiedades físicas de la gelatina, por ejemplo, la gelatina se mezcla con un plastificante, tal como la glicerina, para producir cápsulas de gelatina blanda y supositorios; la gelatina se trata con formaldehído para producir gastrorresistencia. (Cole *et al.*, 2008; Raymond *et al.*, 2009).

▪ **Plastificantes.**

Los plastificantes son moléculas pequeñas adicionadas para ablandar un polímero por disminución de su temperatura de transición vítrea o reducción de su cristalinidad o temperatura de fusión (Sperling, 2006). Estas sustancias deben interactuar con las moléculas de gelatina, de tal manera que al reducir efectivamente la temperatura de transición vítrea (T_g) de la gelatina, de la cubierta, no inhiban la formación de cristalitas que estabilizan la estructura de red de gel tridimensional. Sí están presentes en concentraciones más altas que la saturación, deben estar físicamente incorporados en la fase de sol de la red de gel para evitar la salida del plastificante (Reich, 1994).

En términos generales, los plastificantes actúan de la siguiente manera:

- Reducen las fuerzas intermoleculares entre las cadenas de las macromoléculas adyacentes, incrementando el volumen libre y por tal razón causan reducción de la T_g del sistema (Sobral *et al.*,2001)
- Aumentan el contenido de humedad de la película de gelatina porque tienen un carácter higroscópico alto, contribuyendo así también a la reducción de las fuerzas de interacción entre las macromoléculas adyacentes (Sobral *et al.*, 2001).
- Al incorporar plastificantes higroscópicos en la cubierta, las redes de proteína se vuelven menos densas incrementando la permeabilidad al vapor de agua. (Sobral *et al.*,2001)
- El aumento en el volumen libre del sistema también aumenta la movilidad del solvente, en consecuencia, se observa un aumento en la difusión del agua hacia la matriz de la película de gelatina (Sobral *et al.*,2001)
- La presencia de plastificantes en las cápsulas de gelatina blanda dan una relativa alta permeabilidad al oxígeno y ha sido reportado que a humedades relativas entre 31 y 80%, la permeabilidad del oxígeno disminuye con la disminución en el contenido de glicerina.
- En cuanto a las propiedades térmicas, hay una disminución de la T_g al aumentar la concentración de plastificante, pero esta disminución no es tan drástica cuando se incrementa demasiado la cantidad de plastificantes, ya que se ha observado una separación de fases (separación entre el biopolímero y el plastificante) en las

películas de gelatina con sorbitol indicando que no hay una mezcla completa entre el biopolímero y el plastificante.

Una de las características necesarias para un plastificante es que debe ser soluble y compatible con el biopolímero. Evidentemente la humedad también presenta un efecto plastificante y nos permite considerar a la gelatina como un sistema ternario formado por gelatina, plastificante y agua (Sobral *et al.*, 2001)

Los plastificantes comúnmente empleados tienen la habilidad de solubilizar IFAs solubles en agua y se ha observado que tales IFAs solubles en agua pueden migrar a la cubierta de la cápsula lo cual puede resultar en inestabilidad del IFA e incompleta liberación del mismo (Cole *et al.*, 2008). Por lo tanto, se deben tener en cuenta las interacciones entre el plastificante y las sustancias activas contenidas dentro de la cápsula; adicionalmente, los excipientes también deben tener compatibilidad con el plastificante (Schrieber y Gareis, 2007).

Prácticamente solo unos cuantos plastificantes son empleados, los denominados polialcoholes, los cuales están aprobados por las farmacopeas oficiales. Entre estos se encuentra la glicerina (85 % y 98% p/p), los grados especiales de sorbitol acuoso no cristizable, soluciones de sorbitol/ sorbitan y las combinaciones de estos son las más empleadas, así como propilenglicol y polietilenos de bajo peso molecular (PEG 200) (Reich, 2011).

El tipo y la concentración del plastificante en la cubierta se relacionan con la composición de la formulación del contenido. Las posibles interacciones con el contenido, el tamaño y la forma de la cápsula, deben ser adecuadas al uso final del producto y a las condiciones de almacenamiento (Gullapalli, 2010). La relación en peso del plastificante seco en relación con la gelatina (P/G) determina la resistencia de la cubierta. La escogencia de la formulación apropiada de la cubierta en relación con la combinación plastificante/gelatina es crucial para la estabilidad física de las cápsulas durante la manufactura y el almacenamiento (Hutchinson *et al.*, 1998).

Un diseño racional de la formulación de la cubierta requiere de herramientas analíticas adecuadas. La calorimetría diferencial de barrido (DSC) y el análisis térmico mecánico

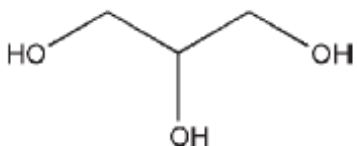
dinámico (DMTA) se han reportado como métodos adecuados para monitorear las transiciones de fase y los módulos elásticos que indican las interacciones moleculares entre la gelatina y el plastificante y sus efectos sobre la elasticidad de la cubierta, es decir, para evaluar la efectividad y compatibilidad del plastificante (Reich, 1994).

Los principales plastificantes usados en la producción de cápsula blanda son los siguientes:

- **Glicerina**

La glicerina ver figura 1-1 es un líquido higroscópico claro, incoloro, inodoro y viscoso; tiene un sabor dulce, aproximadamente 0,6 veces más dulce que la sacarosa. Es soluble en etanol al 95%, metanol y agua; poco soluble en acetona; prácticamente insoluble en benceno, cloroformo y aceites. Este material se obtiene principalmente a partir de aceites y grasas como un subproducto en la fabricación de jabones y ácidos grasos. También se puede obtener a partir de fuentes naturales por fermentación de, por ejemplo, melaza de remolacha azucarera en la presencia de grandes cantidades de sulfito de sodio (Rowe et al., 2009).

Figura 1-1 Formula estructural de la Glicerina



La glicerina tiene lugar de forma natural en los aceites y grasas de animales y vegetales que se consumen como parte de una dieta normal. Se absorbe fácilmente en el intestino y es metabolizado a dióxido de carbono y el glucógeno o es utilizado en la síntesis de las grasas del cuerpo (Raymond *et al.*, 2009).

La glicerina se utiliza en una amplia variedad de formulaciones farmacéuticas incluyendo la vía oral, ótica, oftálmica, tópica, y preparaciones parenterales. En formulaciones farmacéuticas tópicas y cosméticos, se utiliza principalmente por sus propiedades

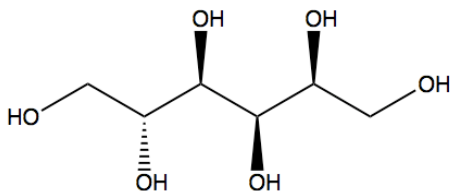
humectantes y emolientes. La glicerina se emplea como un disolvente o cosolvente en cremas y emulsiones; además, en geles acuosos y no acuosos. En formulaciones parenterales, se utiliza principalmente como un disolvente y cosolvente (Spiegel y Noseworthy, 1963).

En soluciones orales, la glicerina se utiliza como un agente disolvente, edulcorante, conservante antimicrobiano y como agente para aumentar la viscosidad. También se emplea como plastificante de la gelatina en la producción de cápsulas de gelatina blanda y supositorios de gelatina (Bonacucina *et al.*, 2006). Se ha usado como un agente terapéutico en una variedad de aplicaciones clínicas y como aditivo alimentario (Sweetman, 2009).

El glicerol o glicerina, es el plastificante más frecuentemente utilizado para cápsulas de gelatina blanda, combina las siguientes ventajas: alta efectividad plastificante, una compatibilidad suficiente y una baja volatilidad con la capacidad de interactuar específicamente con la gelatina lo que permite la formación de una red de gel termorreversible estable. Su capacidad de plastificación es resultado principalmente de la interacción directa con la gelatina (Reich, 1994). Según algunos autores (Tapia-Blácido *et al.*, 2013), las películas plastificadas con glicerol requieren más tiempo de secado que las películas plastificadas con sorbitol, bajo las mismas condiciones de secado. Esto es debido a que el glicerol actúa como un agente que retiene el agua, mientras que el sorbitol, por ejemplo, funciona como un plastificante con un mínimo de contribución de moléculas de agua, debido a que éste es menos higroscópico. (Tapia-Blácido *et al.*, 2011)

▪ **Sorbitol**

El sorbitol ver figura 1-2 es D-glucitol, un alcohol hexahídrico relacionado con la manosa y es isómero del manitol. Se describe como un polvo cristalino higroscópico, inodoro, blanco o casi incoloro. Se han identificado cuatro polimorfos cristalinos y una forma amorfa de sorbitol que tiene propiedades físicas ligeramente diferentes, por ejemplo, punto de fusión. Está disponible en una amplia gama de calidades, tales como gránulos y en forma líquida. En la forma líquida se presenta como un líquido incoloro, claro, viscoso, que es miscible con agua, prácticamente insoluble en cloroformo y éter, ligeramente soluble en metanol (Rowel *et al.*, 2009).

Figura 1-2 Formula estructural del sorbitol.

El sorbitol líquido es una solución acuosa de un almidón hidrogenado, parcialmente hidrolizado. Las soluciones de sorbitol parcialmente deshidratadas también están disponibles, son producidos por la deshidratación parcial del sorbitol líquido. El Sorbo® solución de sorbitol (Corn Products Specialty Ingredients) se utiliza como un agente de relleno, edulcorante y humectante. El sorbitol especial (SPI Pharma) ® es una solución de sorbitol no cristalizante utilizado para cápsulas de gelatina blanda. Según la USP la solución de sorbitol no cristalizante contiene no menos de 45% p/p de D-sorbitol (Rowe et al., 2009).

En preparaciones líquidas se emplea como vehículo en formulaciones libres de azúcar y como estabilizante de fármacos, vitaminas y suspensiones antiácidas (Daoust y Lynch, 1962). En jarabes se emplea para prevenir la cristalización alrededor de las tapas de los envases. El sorbitol también se emplea como diluyente en las formulaciones de tabletas preparadas tanto por granulación húmeda como en compresión directa. Es particularmente útil en tabletas masticables debido a su sabor dulce y sensación refrescante. En la formulación de cápsulas se emplea como plastificante para la gelatina y en formulación de otro tipo de películas (Krogarset al., 2003).

El sorbitol es un plastificante que actúa principalmente como un agente humectante con agua, comparado con el glicerol su capacidad de plastificación directa es muy limitada, como se indica por una reducción menor de la temperatura de transición vítrea de la gelatina. Las diferencias de los diversos grados de soluciones de sorbitol no cristalizante en su capacidad de plastificación y su compatibilidad con la gelatina, son el resultado de las diferencias en la cantidad de subproductos, a saber, oligosacáridos hidrogenados y anhídridos de sorbitol, por ejemplo, los sorbitanos (Reich, 1996).

Solamente los grados de sorbitol con una alta cantidad de sorbitanos, como Anhidrisorb[®], pueden sustituir eficazmente el glicerol debido a un cierto efecto de plastificación directa. Por otro lado, los oligosacáridos hidrogenados tales como el maltitol en combinación con el glicerol son aditivos muy eficaces para la formulación de cápsulas de gelatina blanda masticables, ya que aumentan el sabor, la masticabilidad y ayudan en la rápida disolución de la cascarilla durante el mascado, mejorando así la sensación en la boca. (Berry et al., 1988).

Una de las desventajas de las cápsulas que contienen sorbitol, es que las cápsulas son mucho más frágiles, además el sorbitol tiende también a cristalizarse dentro de la película en función de las condiciones de almacenamiento y el material puede perder completamente sus características (Reich, 2011). Se ha encontrado que las películas plastificadas con sorbitol son más resistentes a la ruptura y menos flexibles que las películas plastificadas con glicerol. (Tapia-Blácido *et al.*, 2011; 2013).

Según estos autores, el mayor poder plastificante que tiene el glicerol se atribuye a que tiene un menor peso molecular (glicerol 92,09 g/mol y sorbitol 182 g/mol), lo cual lo hace un plastificante más efectivo para el caso de películas comestibles Blácido *et al.*, 2011; (Tapia- 2013).

▪ Solución de sorbitol- sorbitan (polisorb)

La solución de sorbitol – sorbitan ver figura 1-3 y figura 1-4 se describe como un líquido claro, incoloro que tiene un sabor dulce. Es miscible con agua, alcohol, glicerina y propilenoglicol; insoluble en aceite mineral y en aceite vegetal. La solución de sorbitol - sorbitán es una solución en agua que contiene en sustancia anhidra, no menos de 25,0% de D-sorbitol (C₆H₁₄O₆) y no menos de 15,0% de 1,4-sorbitán (C₆H₁₂O₅). Este material tiene propiedades humectantes y plastificantes y ha sido desarrollado especialmente como aditivo para la aplicación en cápsulas blandas de gelatina (USP 35)

Figura 1-3 Formula Estructural del Sorbitol.

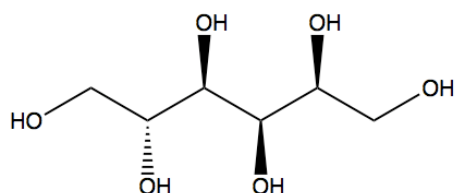
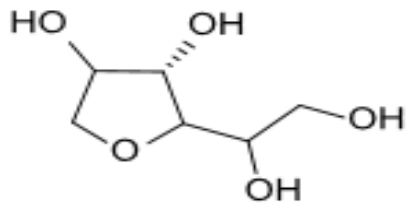
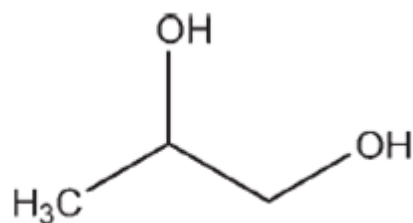


Figura 1-4 Formula Estructural del Sorbitan.

- **Propilenglicol.**

El propilenglicol, ver figura 1-5 tiene una capacidad de plastificación, superior a las mezclas de sorbitol /sorbitán e incluso a la del glicerol. Sin embargo, debido a su alto poder disolvente para la gelatina, tiene un efecto ligeramente negativo sobre la formación de la estructura de gel, el cual tiene que ser compensado por el ajuste de los parámetros de fabricación en la máquina de encapsulación (Reich, 1994). Además, debido a su volatilidad más alta en comparación con la glicerina, el uso de propilenglicol resulta en el deterioro considerable de la resistencia mecánica del material de la cubierta con el tiempo. Igualmente, las cubiertas de gelatina que contienen propilenglicol como plastificante son sustancialmente más pegajosas que las que contienen glicerina o sorbitol (Broxet *al*, 2006).

Figura 1-5 Formula Estructural del Propilenglicol.

1.1.2 Formulación de contenido o del relleno

Una formulación de relleno para la encapsulación en cápsulas blandas puede ser una solución, la dispersión de líquido en líquido o una suspensión de sólidos en líquidos. Las formulaciones de relleno después de prepararse son desaireadas al vacío para eliminar todo el aire atrapado en la formulación.

La desgasificación es un paso crítico en la fabricación de un producto envasado en cápsula blanda de gelatina, que no sólo afecta a la viscosidad del relleno, a la uniformidad del mezclado, a la uniformidad de peso de llenado y por lo tanto, a la uniformidad de contenido durante la fabricación, sino también a la estabilidad física y química del producto terminado encapsulado durante su tiempo de vida útil. Para las formulaciones de relleno de alta viscosidad, el proceso de purga de aire puede ser ayudado por una mezcla a velocidad moderada con o sin el uso de calor. Los factores que influyen en la desgasificación de una formulación de relleno son:

- Presencia o ausencia de viscosantes y surfactantes
- Cantidad y viscosidad del material de llenado.
- Temperatura de desgasificación.
- El tipo de equipo de purga de aire utilizado.

La formulación de relleno se puede mantener en un máximo de 35-37 °C en el momento de la encapsulación, para facilitar el proceso de encapsulación y se deben evitar las temperaturas más altas, puesto que podrían interferir con el sellado de cápsulas (Gullapalli, 2010).

El material de relleno es importante en el diseño de una cápsula blanda, puesto que ayuda a mejorar la estabilidad química de los IFAs, mejora la biodisponibilidad del principio activo, se tiene un eficiente y seguro llenado y se alcanza la estabilidad física de la cápsula. Finalmente, la estabilidad del producto se relaciona con la compatibilidad que existe entre la cubierta de gelatina y el material de relleno (Serajuddinet *al.*, 1986)

La operación de llenado debe considerar algunos factores tecnológicamente importantes como: la temperatura, la viscosidad, la actividad superficial del material de llenado, en el

caso de las suspensiones, el tamaño de partícula del fármaco suspendido (Manzano y Morales, 2011). El material de contenido o relleno no puede ser tan fluido que se filtre alrededor del montaje de la bomba, y tampoco tan viscoso de manera que no pueda fluir a través de las líneas de encapsulación; puede ser calentado para disminuir la viscosidad, pero la temperatura debe mantenerse por debajo de 35°C para mantener la integridad de la cubierta y la operación de sellado (Marques *et al.*, 2009).

▪ **Material de Relleno de Productos Hidrofílicos**

El contenido hidrofílico de las cápsulas blandas de gelatina está conformado generalmente por PEGs. Los PEGs de bajo peso molecular, son los más frecuentemente utilizados en soluciones líquidas, como el PEG 400 y PEG 600. Para el desarrollo de formulaciones semisólidas o suspensiones, los PEGs de bajo peso molecular (PEGs 300-600) son mezclados con PEGs sólidos de alto peso molecular como PEGs 4000-10000, para incrementar la viscosidad. Las formulaciones con base en PEGs son elegidas a menudo, para resolver problemas de biodisponibilidad, por ejemplo, para mejorar la baja solubilidad de fármacos poco solubles, o para dispensar dosis bajas o fármacos con alta potencia (Gullapalli, 2010).

El uso de propilenglicol, glicerina y agua está restringido a menos de un 10% del total de la formulación de relleno debido a que estos vehículos también actúan como plastificantes para la gelatina de la cubierta y tienen capacidad de migrar hacia la cubierta y así actuar como plastificante de la gelatina. De forma similar, el uso de PEGs de bajo peso molecular en las formulaciones de relleno está restringido. La capacidad de difusión de los polietilenglicoles desde el relleno hacia la cubierta disminuye con el incremento del peso molecular. (Brox, 1988).

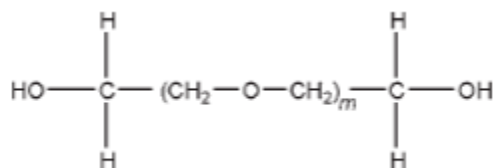
Una mezcla de dos o más polietilenglicoles, en algunos casos puede usarse de diferentes pesos moleculares para modificar la consistencia de una formulación de relleno evitando la sedimentación del material en una suspensión o para controlar la velocidad de liberación de un compuesto encapsulado en una cápsula blanda minimizando la migración de cualquiera de los componentes del relleno. (Gullapalli, 2010).

▪ Polietilenglicol 400.

El PEG 400 ver figura 1-6 se presenta como un líquido viscoso, ligeramente higroscópico, ligero olor característico; punto de fusión de 4 a 8 °C; viscosidad (210°F): 7,3 cps; y densidad relativa d_{25/25}: 1,128. Es soluble en agua y miscible con otros polietilenglicoles, soluble en acetona, alcoholes, benceno, glicerina y glicoles. El polietilenglicol 400 es estable en aire y en solución, aunque es higroscópico. (Rowe *et al.*, 2009).

El polietilenglicol es ampliamente utilizado en una gran variedad de formulaciones farmacéuticas incluyendo preparaciones parenterales, tópicas, oftálmicas, orales y rectales. Se emplea como base de ungüentos, plastificante, solvente, cosolvente para el contenido de cápsulas de gelatina blanda, base de supositorios y lubricante de tabletas y cápsulas. El polietilenglicol puede ser usado para incrementar la solubilidad acuosa o características de disolución de compuestos pobremente solubles en agua (Rowe *et al.*, 2009)

Figura 1-6 Formula estructural del polietilenglicol



- **Material de relleno de productos lipofílicos.**

Los vehículos lipofílicos para formulaciones de relleno de cápsulas blandas incluyen ácidos grasos libres (por ejemplo, ácido oleico), ésteres de ácidos grasos de compuestos hidroxilados, tales como alcohol etílico, propilenglicol, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos polietoxilados. La composición de ácidos grasos de estos ésteres puede variar desde cadena corta (SC, < C8) a cadena media (MC, C8 – C10 y cadena larga (LC, ≥ C12) (Gullapalli, 2010).

Las formulaciones de relleno con base lipofílica generalmente constan de un compuesto disuelto o suspendido en uno o más excipientes correspondientes a triglicéridos (TG), mezcla de glicéridos, surfactantes y cosolventes. Las formulaciones más simples consisten en un compuesto disuelto en un aceite comestible, usualmente un triglicérido de cadena larga (aceite vegetal) o triglicérido de cadena media (aceite de coco fraccionado) (Pouton, 2000).

A continuación se describen las etapas del proceso de elaboración de cápsulas blandas de gelatina.

1.2 Proceso de manufactura de cápsulas blandas

Las cápsulas blandas de gelatina se emplearon en el siglo XIX para administrar medicinas de sabor amargo o líquidas. Estas cápsulas se fabricaban individualmente preparando pequeñas bolsas de gelatina que se dejaban endurecer, cada cápsula de gelatina se llenaba con la medicación y se cerraba mediante calor. Este método de fabricación se perfeccionó, pero no fue posible producir a escala industrial cápsulas con contenido líquido hasta la invención de la máquina encapsuladora de troquel giratorio en 1933, por Robert P. Scherer. (Aulton, 2004). En la manufactura de las cápsulas blandas de gelatina por la técnica de troquel giratorio, éstas se obtienen por un proceso continuo, uniendo dos láminas de gelatina blanda hechas de gelatina fluida, solidificadas en los rodillos de la máquina y selladas por formatos cilíndricos (Schrieber y Gareis, 2007). Los pasos involucrados en el proceso de manufactura de cápsulas blandas de gelatina se pueden agrupar de la siguiente manera: preparación de la masa de gelatina, formulación del relleno, encapsulado, secado y acondicionamiento final. Los parámetros críticos en

cada paso y sus efectos sobre la cápsula blanda se muestran en las tablas 1-3, 1-4 y 1-5 (Gullapalli, 2010)

Tabla 1-3 Influencia de los materiales en el proceso de manufactura

<i>Etapas de manufactura</i>	Influencia de los Materiales en el proceso de manufactura	Efectos sobre:	Magnitud del efecto
<i>Preparación de la masa de gelatina</i>	Tipo de gelatina (Gullapalli, 2010)	Reología del gel	Medio
		Integridad de la película de gelatina	Bajo
		Resistencia del sellado	Bajo
		Estabilidad física y química	Medio
<i>Preparación de la Formulación de relleno</i>	Tipo de formulación de relleno: hidrofílico / lipofílico(Gullapalli, 2010)	Reología del relleno	Alto
		Variación de peso del contenido	Bajo
		Tiempo de secado de la cápsula	Alto
		Estabilidad física y química	Alto
	Solución / suspensión (Gullapalli, 2010)	Reología del relleno	Alto
		Uniformidad de contenido	Alto
		Integridad del sellado	Alto
		Estabilidad física y química	Medio
	Viscosantes, Surfactantes (Gullapalli, 2010)	Reología del relleno	Alto
		Variación de peso del contenido	Medio
		Estabilidad física	Medio
		Integridad del sellado	Alto

Tabla 1-4 Influencia de variables en el proceso de manufactura

<i>Etapa de manufactura</i>	Influencia de variables en el proceso de manufactura	Efectos sobre:	Magnitud del efecto
<i>Preparación de la masa de gelatina</i>	Concentración de la gelatina (Rabadiya, 2013)	Secado de la cápsula	Medio
		Resistencia del sellado	Alto
		Dureza y fragilidad	Alto
		Reología del gel	Alto
	Concentración de plastificante (Vaninet al., 2005)	Integridad de la película de gelatina	Alto
		tiempo de secado	Alto
		Dureza y fragilidad	Alto
		Estabilidad física y química	Medio
		Permeabilidad al oxígeno solutos volátiles	Medio
	Contenido de humedad en la cubierta de gelatina (Gullapalli, 2010)	Integridad de la película de gelatina	Alto
		Tiempo de secado	Alto
		Dureza y fragilidad	Alto
		Estabilidad física y química	Medio
		Permeabilidad al oxígeno solutos volátiles	Medio
	Temperatura y tiempo de cocción de la gelatina (Gullapalli, 2010)	Reología del gel	Alto
Estabilidad física y química		Medio	
Integridad de la película de gelatina		Medio	
<i>Formulación de relleno</i>	Tamaño de partículas (Gullapalli, 2010)	Reología del relleno	Alto
		Uniformidad de contenido	Alto
		Integridad del sellado	Alto
		Estabilidad física	Medio
	Temperatura (Aulton, 2004)	Reología del relleno	Medio
		Estabilidad física	Medio
		Estabilidad química	Alto
	Ambiente inerte (Nitrógeno, protección de la luz)	Estabilidad física	Medio
		Estabilidad química	Alto

Tabla 1-5 Influencia de las operaciones unitarias o etapas del proceso en el proceso de Manufactura

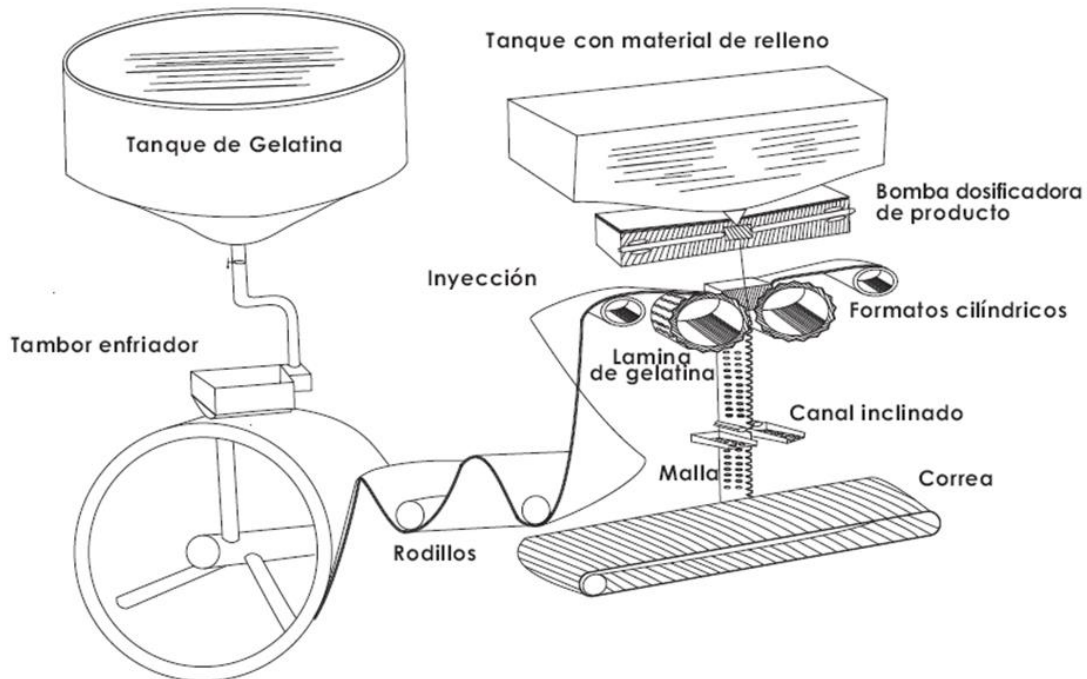
<i>Etapas de manufactura</i>	Operaciones unitarias o etapas del proceso	Efectos sobre:	Magnitud del efecto
<i>Formulación de relleno</i>	Mezclado (Aulton, 2004)	Estabilidad física	Medio
		Variación de peso	Alto
		Uniformidad de contenido	Alto
	Desaireación (Gullapalli, 2010)	Reología del relleno	Alto
		Estabilidad física	Medio
		Estabilidad química	Medio
		Variación de peso	Alto
<i>Secado</i>	Secado primario (Tambores rotatorios)	Humedad de contenido y cascarilla	Alto
		Dureza y fragilidad de la cápsula	Medio
		Endurecimiento superficial	Medio
<i>Acondicionamiento final (Gullapalli, 2010)</i>	Lavado de Cápsulas	Calidad del producto, estabilidad física y química.	Medio
	Impresión de Cápsulas	Calidad del producto	Medio
	Inspección de Cápsulas	Calidad del producto	Bajo
	Empacado de Cápsulas	Calidad del producto, estabilidad física y química.	Alto

La masa de gelatina se prepara generalmente a partir de gelatina, plastificante(s), agua y en algunos casos contienen opacificantes, colorantes, saborizantes, edulcorantes y conservantes. Inicialmente se mezcla el agua y el plastificante(s) con los gránulos de gelatina en un tanque reactor, se mezcla a velocidad moderada, a temperaturas elevadas (90° a 95°C) y condiciones de vacío (29,5 pulgadas de Hg), hasta obtener un gel claro y homogéneo. La masa se transfiere a un tanque de almacenamiento con calentamiento a 60°C para la encapsulación (Stanley JP, 1986).

Durante el encapsulado las películas de gelatina pasan por los rodillos de la máquina, los cuales son lubricados usualmente con aceite de coco fraccionado (Triglicéridos de cadena media). La lubricación es necesaria para evitar que las películas de gelatina se peguen a las partes mecánicas de la máquina, ver figura 1-7

La formulación de relleno a ser encapsulada pasa desde los tanques de almacenamiento mediante tuberías hasta la bomba de la máquina, donde los volúmenes de la formulación de relleno son inyectados entre los espacios de las películas de gelatina a medida que estas van pasando entre las cavidades de las matrices rotatorias. Las películas de gelatina son selladas por efecto de presión y temperatura, una vez se ha inyectado el material de relleno para formar una cápsula, ésta pasa mediante una banda transportadora, a los tambores de secado primario. Durante la encapsulación se deben realizar una serie de controles en proceso tales como los espesores de película, espesores de sellado, variación de peso del relleno y peso de la cubierta de gelatina (Gullapalli, 2010).

Figura 1-7. Esquema general de una encapsuladora para cápsulas blandas de gelatina. (Schrieber y Gareis, 2007)



En cuanto al espesor de la película es importante determinarlo por la resistencia mecánica que debe tener la misma al someterse a un proceso de encapsulado; se puede controlar monitoreando el flujo de la masa del gel aumentando o disminuyendo la velocidad en el rodillo rotatorio. El rodillo rotatorio contribuye a eliminar el aire de la masa que sale de la tolva, evitando de esta forma que se formen burbujas de aire antes de pasar por el orificio y favoreciendo la calidad de la película depositada en el tambor para el enfriamiento (Stanley JP, 1986).

1.3 Fundamentos de la operación de secado.

En general, el secado significa la remoción de cantidades de agua relativamente pequeñas de cierto material. La evaporación se refiere a la eliminación de cantidades de agua bastante grandes; además, ahí el agua se elimina en forma de vapor a su punto de ebullición. En el secado, el agua casi siempre se elimina en forma de vapor con aire.

Los métodos y procesos de secado se clasifican de diferentes maneras; se dividen en procesos de lotes, cuando el material se introduce en el equipo de secado y el proceso se verifica por un periodo; o continuos, si el material se añade sin interrupción al equipo de secado y se obtiene material seco con régimen continuo.

Los procesos de secado se clasifican también de acuerdo con las condiciones físicas usadas para adicionar calor y extraer vapor de agua: (1) en la primera categoría, el calor se añade por contacto directo con aire caliente a presión atmosférica, y el vapor de agua formado se elimina por medio del mismo aire; (2) en el secado al vacío, la evaporación del agua se verifica con más rapidez a presiones bajas, y el calor se añade indirectamente por contacto con una pared metálica o por radiación (también pueden usarse bajas temperaturas con vacío para ciertos materiales que se decoloran o se descomponen a temperaturas altas); (3) en la liofilización, el agua se sublima directamente del material congelado. (Geankoplis J, 1998).

Una variable importante en el secado de materiales es la humedad del aire en contacto con un sólido de determinada humedad. Supóngase que un sólido húmedo se pone en contacto con una corriente de aire con humedad H y temperatura constantes, T . Se usa un gran exceso de aire, por lo que las condiciones permanecen invariables. Después de

haber expuesto el sólido un tiempo suficiente para alcanzar el equilibrio, llega un momento en que dicho sólido tiene un contenido de humedad definido. Este valor se conoce como contenido de humedad de equilibrio del material en las condiciones especificadas de humedad y temperatura del aire. En general, el contenido de humedad se expresa en base seca como kilogramo de agua por kilogramo de sólido sin humedad (completamente seco) en Kg. de agua por 100 kg de sólido seco (Geankoplis J, 1998).

1.3.1 Contenido total de humedad

Es la cantidad total de líquido que se asocia a un sólido humedecido. En el contexto del secado, no toda el agua se puede extraer fácilmente por los procesos simples de evaporación.

El agua que se extrae fácilmente, se denomina contenido de **humedad libre**. En este caso, el agua existe como un líquido que ejerce su presión de vapor completa, por lo que se puede extraer fácilmente por evaporación. Se podría decir también que es agua que se encuentra en exceso con respecto a la humedad de equilibrio.

Por otra parte, se encuentra el contenido de **humedad en equilibrio**, en donde el sólido humedecido se equilibra con la humedad que haya en el aire, y su valor depende de la temperatura, humedad y naturaleza del sólido (Aulton, 2004).

La **humedad ligada** es agua retenida de forma tal que ejerce una presión de vapor inferior a la del agua libre a la misma temperatura. Esta agua puede estar retenida en pequeños capilares, adsorbida sobre superficies o formando una solución en la pared de las células

La **humedad no ligada** es la humedad contenida en una sustancia que ejerce una presión de vapor en el equilibrio igual a la del líquido puro a la misma temperatura.

La **humedad del aire saturado** es la humedad del aire cuando está saturado con vapor de agua. El aire está en equilibrio con el agua a una temperatura y presión dadas.

La **humedad crítica** es el contenido de humedad que existe al final del período de secado a velocidad constante. En éste punto, el movimiento del líquido hacia la superficie del sólido se hace insuficiente para remplazar el líquido que está siendo evaporado. Por lo tanto, el contenido crítico de humedad depende de la facilidad de los movimientos de

humedad dentro del sólido y de la estructura esponjosa del sólido en relación con la proporción de secado.

El contenido crítico de humedad puede esperarse que dependa de la estructura porosa del sólido, del espesor de la muestra y de la proporción de secado. (Geankoplis J, 1998).

1.3.2 Humedad relativa (HR) del aire

El aire a una temperatura determinada es capaz de captar el vapor de agua hasta que se satura (HR 100%). Si se aumenta la temperatura, el aire podrá captar más humedad y la humedad relativa disminuirá. Este efecto se debe a que la humedad relativa porcentual se puede definir de acuerdo con la ecuación (1.1):

$$\%HR: \frac{\text{Presión de vapor del vapor de agua en el aire}}{\text{Presión de vapor del vapor de agua en el aire saturado a la misma temperatura}} \times 100 \quad (1.1)$$

Este resultado es aproximadamente igual a la saturación porcentual, que se puede definir de acuerdo a la ecuación (1.2).

$$\%SP: \frac{\text{Masa de vapor presente por Kg de aire seco}}{\text{Masa de vapor requerido para saturar 1 Kg de aire con la misma temperatura}} \times 100 \quad (1.2)$$

Esta relación muestra que la humedad relativa del aire depende no solo de la cantidad de humedad presente en el aire, sino también de su temperatura, ya que la cantidad de agua necesaria para saturar el aire depende también de la temperatura. Así la humedad relativa, en un proceso de secado, puede aumentar como consecuencia de la captación de vapor de agua evaporado desde el sólido humedecido y por enfriamiento del aire suministrado a medida que se transfiere calor hacia el sólido humedecido (Geankoplis, 1998).

Durante el secado, una vez que el sólido alcanza su contenido de humedad en equilibrio, si se prolonga el tiempo de secado no cambiará el contenido de humedad. La única forma de reducir el contenido de humedad del sólido es reducir la humedad relativa en el aire del ambiente, lo que puede hacerse mecánicamente a gran escala con un sistema de aire acondicionado (Aulton, 2004).

1.3.3 Métodos de secado

Cuando se estudia la forma de secar un material hay que tener en cuenta los siguientes aspectos: sensibilidad al calor del material que se seca, características físicas del material, naturaleza del líquido que se va a extraer, escala de funcionamiento y fuentes de calor disponibles (vapor, eléctrico). Por otra parte, los principios generales de un secado eficiente se pueden resumir en: gran superficie para transferir calor, transferencia eficaz del calor por unidad de superficie, transferencia eficaz de la masa de agua evaporada a través de las capas limítrofes, es decir, turbulencia suficiente para minimizar el grosor de las capas circundantes, y extracción eficaz del vapor, es decir, un aire con humedad relativa baja a una velocidad adecuada (Aulton, 2004).

Según el método de transferencia de calor empleado, un secador farmacéutico se puede clasificar como: Convectivo, conductivo y radiante.

▪ Secado por convección

Cuando un fluido se pone en contacto con una superficie sólida a una temperatura distinta, el proceso resultante de intercambio de energía térmica se denomina transferencia de calor por convección. Hay dos tipos de procesos de convección: convección libre o natural y convección forzada.

En el primer caso la fuerza motriz procede de la diferencia de densidad en el fluido que resulta del contacto con una superficie a diferente temperatura y da lugar a fuerzas ascensionales. En el segundo caso una fuerza motriz exterior mueve un fluido sobre una superficie a una temperatura mayor o inferior que la del fluido. Para una u otra forma de transferencia de calor por convección, la cantidad de calor es (q_c), y se puede definir mediante la ecuación (1.3)

Transferencia de Calor por convección

$$q_c = \bar{h}_c A (T_s - T_{f,\infty}) \quad (1.3)$$

Ley enfriamiento de Newton

Donde

\bar{h}_c : *Conductancia convectiva térmica unitaria o coeficiente de transferencia de calor por convección, W/ (m²K)*

A: Área superficial en contacto con el fluido, m²

T_s: Temperatura de la superficie, °C

T_{f, ∞}: Temperatura del fluido suficientemente lejos de la superficie transmisora del calor, °C.

A este tipo de secado pertenece el secador de bandeja (lecho fijo), en donde el material húmedo se coloca en bandejas poco profundas que descansan en estantes. El aire de secado fluye en una dirección el cual se recalienta periódicamente después que se haya enfriado al pasar sobre el material húmedo de un estante y antes de pasar al siguiente.

Durante el secado, el calor de evaporación latente requerido se transfiere por convección desde el aire, y luego el vapor de agua debe atravesar las capas limítrofes que se encuentran en la superficie dentro de la corriente de aire turbulento. Para que ello ocurra, la humedad relativa del aire debe mantenerse muy por debajo del nivel de saturación y las capas limítrofes deben ser pequeñas (Intelvi, 2010).

Se ha encontrado que la velocidad a la que se produce el secado tiene ciertas fases: Un periodo de velocidad constante, en donde la evaporación se produce desde la superficie húmeda del sólido y dicha superficie se mantiene húmeda en este periodo como consecuencia de que el líquido se está reemplazando desde debajo con la misma velocidad con que se evapora; un primer periodo de velocidad descendente, que se alcanza cuando la velocidad de evaporación no es suficiente para saturar el aire que está en contacto con la superficie y así la velocidad de secado estará limitada por la velocidad de transferencia capilar del líquido hacia la superficie del lecho húmedo; y un segundo periodo de velocidad descendente, durante el cual se alcanza el equilibrio del contenido de humedad (Intelvi, 2010).

Los secadores por convección dinámicos, proporcionan un método excelente para obtener un buen contacto entre el aire de secado húmedo y los sólidos húmedos, ofreciendo así un medio de secado rápido. (Aulton, 2004).

▪ Secado conductivo

En este proceso, el sólido humedecido entra en contacto térmico con una superficie caliente y el grueso de la transferencia de calor se produce por conducción. Un buen ejemplo de equipos es el horno de vacío, el cual permite el secado a una temperatura baja. (Aulton, 2004).

Cuando en un medio sólido existe un gradiente de temperatura, el calor se transmite de la región de mayor temperatura a la de menor temperatura.

El calor transmitido por conducción por unidad de tiempo q_k es proporcional al gradiente de temperatura dT/dx multiplicado por el área (A) a través del cual se transfiere, de acuerdo a la ecuación (1.4).

Transferencia de calor por conducción:

Donde,

$$q_k = -k A \frac{dT}{dx} \quad (1.4)$$

Ley de conducción de calor de Fourier

T : Temperatura, °C

x : dirección del flujo de calor o distancia, m

K : Constante de conductividad térmica, k que es la propiedad física del medio, (W/mK)

A : Área, m^2

$q_k = \text{Jul/seg} = W$

▪ Secado por radiación

La transmisión del calor por radiación difiere de la transferencia de calor por conducción o convección en que no es necesario que haya un medio de transferencia (sólido, líquido o gaseoso). La energía calórica en forma de radiación puede atravesar espacios vacíos o viajar a través de la atmosfera prácticamente sin pérdidas. Si incide sobre un cuerpo capaz de absorberla, se manifiesta a continuación como calor, aunque una proporción puede reflejarse o transmitirse.

Ejemplos de radiación empleados, son la infrarroja y la radiación por microondas. Por radiación la energía se transporta en forma de ondas electromagnéticas que se propagan a la velocidad de la luz. La radiación electromagnética que se considera aquí es la radiación térmica.

La cantidad de energía que abandona una superficie en forma de calor radiante depende de la temperatura absoluta y de la naturaleza de la superficie. Un radiador perfecto o cuerpo negro emite una cantidad de energía radiante de su superficie por unidad de tiempo q_v dada por la ecuación (1.5).

Transferencia de calor por radiación (1.5)

Ley de Stefan – Boltzmann

$$q_v = \sigma AT^4$$

Donde,

σ : constante de Stefan – Boltzmann, $\sigma = 5,67 \times 10^{-8} \text{ W/ m}^2 \text{ K}^4$

T : Temperatura, °K

A : Área superficial, m^2

$\sigma = \text{W/ m}^2 \text{ K}^4$

En cuanto al secado de cápsulas blandas es un proceso complejo que involucra transferencia de calor y masa, en el cual la energía térmica se transfiere del aire que la rodea a la capa límite de la superficie de la cápsula. El calor transferido a las cápsulas aumenta la temperatura de la misma y evapora la humedad de la cubierta (Fanget al., 2011).

A través de la psicrometría se define el contenido de humedad del aire, este involucra las propiedades termodinámicas del aire húmedo, y el efecto de la humedad atmosférica sobre los materiales y el confort humano. El método para controlar las propiedades térmicas del aire húmedo se puede llevar a cabo a través del uso de la carta psicrométrica.

En una carta psicrométrica se encuentran todas las propiedades del aire, de las cuales las de mayor importancia son las siguientes: 1. Temperatura de bulbo seco (bs). 2. Temperatura de bulbo húmedo (bh). 3. Temperatura de punto de rocío (pr) 4. Humedad relativa (hr). 5. Humedad absoluta (ha). 6. Entalpía (h). 7. Volumen específico. (Orrego, 2003)

Temperatura de bulbo seco (bs): La temperatura de la mezcla aire - vapor de agua que se lee en un termómetro se denomina de bulbo seco. Esta escala es la horizontal (abcisa), en la parte baja de la carta, según se muestra en la figura 4-7

Temperatura de bulbo húmedo (bh): Cuando se hace circular aire de temperatura (de bulbo seco) T y humedad H sobre una superficie de agua, ésta última alcanza una temperatura de equilibrio llamada de bulbo húmedo. La escala de temperaturas de bulbo húmedo, es la que se encuentra del lado superior izquierdo, en la parte curva de la carta psicrométrica, Las líneas de temperatura de bulbo húmedo constantes o líneas de bulbo húmedo, corren diagonalmente de izquierda a derecha y de arriba hacia abajo, en un ángulo de aproximadamente 30 grados de la horizontal como se muestra en la figura 4-7

Temperatura de punto de rocío (pr): La temperatura rocío es aquella en la que el aire de cierta humedad comienza a condensar agua cuando se enfría a presión constante. En la carta psicrométrica se encuentra trazando una línea recta desde un punto que ubique el aire dado hasta que se alcance la línea de saturación; la temperatura de bulbo seco de este último punto es la de punto de rocío. La escala para las temperaturas de punto de rocío es idéntica que la escala para las temperaturas de bulbo húmedo; es decir, es la

misma escala para ambas propiedades. Sin embargo, las líneas de la temperatura de punto de rocío, corren horizontalmente de izquierda a derecha, como se ilustra en la figura 4-7 no en forma diagonal como las de bulbo húmedo

La humedad relativa (hr): Es un término utilizado para expresar la cantidad de humedad en una muestra dada de aire, en comparación con la cantidad de humedad que el aire tendría, estando totalmente saturado y a la misma temperatura de la muestra. Son las líneas curvas que se extienden hacia arriba y hacia la derecha. Se expresan siempre en porciento, y este valor se indica sobre cada línea. Ver Figura 4-7

Humedad absoluta (ha): Se refiere al peso del vapor de agua por unidad de volumen. Esta unidad de volumen, generalmente es un espacio de un metro cúbico (o un pie cúbico). La escala de la humedad absoluta, es la escala vertical (ordenada) que se encuentra al lado derecho de la carta psicrométrica, Los valores de esta propiedad se expresan, en gramos de humedad por kilogramo de aire seco (g/kg), en el sistema internacional, y en granos por libra (gr/lb), en el sistema inglés. Las líneas de humedad absoluta, corren horizontalmente de derecha a izquierda, y son paralelas a las líneas de punto de rocío y coinciden con éstas. Ver Figura 4-7

Entalpía. Las líneas de entalpía constantes en una carta psicrométrica, son extensiones de las líneas de bulbo húmedo; puesto que el calor total del aire, depende de la temperatura de bulbo húmedo. La escala del lado izquierdo lejana a la línea curva, da el calor total del aire en (kJ/kg) de aire seco, en el sistema internacional o en btu/lb de aire seco, en el sistema inglés. Ver Figura 4-7

Volumen Específico. Estas líneas están en un ángulo aproximado de 60 grados con la horizontal, y van aumentando de valor de izquierda a derecha. Ver Figura 4-7 (Orrego, 2003)

Las cápsulas formadas en la máquina de encapsulado son muy flexibles debido a la humedad excesiva de la masa de gel de partida. Las cápsulas obtenidas experimentan en un tiempo corto, un proceso de secado primario de baja intensidad, seguido por un proceso de secado secundario de alta intensidad en un tiempo más largo. El proceso de secado para las cápsulas blandas de gelatina constituye un sistema más dinámico que

los comprimidos convencionales y este continúa hasta que se restablezca el contenido de humedad de equilibrio en la cubierta de gelatina, que está en el rango de 10-15% p/p.

Por tal razón el secado de productos hidrofílicos necesita estar lo suficientemente controlado ya que si migra agua desde la cubierta de gelatina hacia el relleno, (lo que es más frecuente cuando se tienen rellenos de PEGs), ésta necesita migrar de regreso, hasta que la humedad del contenido alcance el equilibrio con el contenido de humedad de la cubierta, para lograr la estabilidad física óptima de un producto presentado en cápsula blanda de gelatina; teniendo en cuenta además que los componentes volátiles en cápsulas blandas de gelatina, pueden escapar a la atmósfera (McGinity y Felton, 2003). Los productos cuyo contenido está formulado con base en PEGs, tardan entre 7 a 10 días para alcanzar niveles aceptables de humedad residual y pueden contener hasta un 10% de agua después del secado (Gullapalli, 2010).

1.3.4 Etapas del proceso de secado para las cápsulas blandas de gelatina.

▪ Secado primario

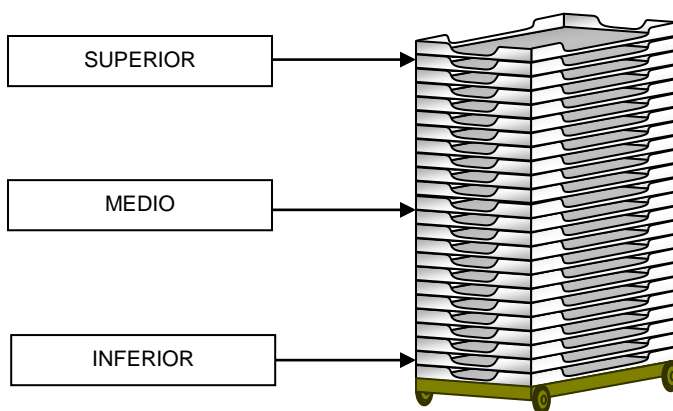
Las cápsulas son inicialmente secadas en un tambor hueco con paredes perforadas mediante un proceso de secado rotatorio o primario. El aire seco se inyecta continuamente a una temperatura inferior a 35°C, a través de los tambores giratorios.

El aire caliente que se aplica a las cápsulas puede penetrar en la cubierta y hacer que se seque por dentro, al mover el agua hacia el exterior de la superficie de la cápsula. La temperatura también ayuda a mantener el gel en estado semi-líquido que promueve además el sellado de las cápsulas. En el momento en que las cápsulas salen de este proceso de secado, se ha removido una parte significativa del agua de la cubierta hacia el relleno y/o al medio ambiente (Gullapalli, 2010).

▪ Secado secundario

A continuación de la salida de las cápsulas de la secadora (proceso de secado primario o rotativo), estas se extienden sobre bandejas. La fase final del secado (secado secundario o bandeja) de las cápsulas, se realiza mediante la inserción de las pilas de bandejas, ver figura 1-5, en un túnel de secado mantenido a una temperatura controlada de 21-24°C y a condiciones de baja humedad relativa comprendidas entre 20 y 30% con una velocidad del aire entre 0.1 y 0.2 m/s (Steele D. & Dietel G., 1993).

Figura 1-8 Distribución de las bandejas durante el secado de cápsula blanda de gelatina



El tiempo para el proceso de secado secundario de las cápsulas blandas puede variar desde unas pocas horas hasta varios días. La velocidad y el grado de migración del agua en ambas direcciones están influenciados por la naturaleza de la formulación del relleno (por ejemplo, hidrofílicos vs. lipofílicos), la naturaleza de la formulación de la cubierta (por ejemplo, el tipo y la concentración de plastificantes), espesor de la cubierta, y del tamaño de las cápsulas. (Gullapalli, 2010).

La formulación de la cubierta en el momento del proceso de encapsulación, suele contener agua en una cantidad que va del 30 al 40% p/p. Durante la encapsulación y posteriores procesos de secado primario, el relleno puede captar agua en cualquier parte de cero por ciento a un 20% p/p. Durante el proceso de secado secundario, el relleno puede perder un poco de agua dejando un remanente que va de cero por ciento a un 8% p/p en el relleno. Esta operación tiene una gran influencia en las características funcionales de la película como la resistencia, la elasticidad y cohesividad (Menegalli *et al.* 1999). También pueden ocurrir fenómenos de incompatibilidad como separación de fases o cristalización (Denavi *et al.*, 2009)

El contenido de humedad del material de relleno de las cápsulas se determina generalmente empleando el aparato de Karl – Fischer y el contenido de humedad en la cubierta se determina en un equipo de pérdida por secado. A las cápsulas que se les permite alcanzar un equilibrio de humedad a temperatura controlada (21 a 24°C) y humedad relativa (20-30%). El material de la cubierta de las cápsulas consideradas “secas”, por lo general contiene 8 - 16% p/p de agua, dependiendo de la formulación específica utilizada para la cubierta de gelatina. El rango de contenido de agua entre 7,6% y un 14% de la cubierta de gelatina, se considera que corresponde al agua absorbida por los grupos polares de la gelatina o el agua estructural, que está ligada a las proteínas por enlace de hidrógeno, tanto dentro como fuera de los fragmentos helicoidales. El material de relleno de las cápsulas blandas “secas” contiene como mucho de 6 a 10% p/p de agua para aquellas formulaciones que tienen como constituyente único al PEG 400, y menos de 0,5% p/p de agua para las formulaciones que tienen una base oleosa, como los triglicéridos de cadena media (TCM) o los triglicéridos de cadena larga (TCL) (Gullapalli, 2010).

Posterior al secado de las cápsulas existe un paso adicional para aliviar el estrés o mejorar la calidad del producto, este paso implica un cambio en las condiciones de temperatura y humedad relativas de la etapa del secado secundario y se realiza ubicando el material a una temperatura de 32-38°C y una humedad relativa amplia entre 35-60%. Este paso puede llevarse a cabo en los mismos túneles de secado secundario y por lo tanto, no se requiere un equipo o instalaciones físicas adicionales; se realiza con el objetivo de eliminar los hoyuelos en las cubiertas y las burbujas presentes en el relleno, además, también reduce la variabilidad de las dimensiones, lo que resulta en lotes de cápsulas con dimensiones más uniformes (Gullapalli, 2010).

Al terminar el secado, las cápsulas blandas de gelatina se seleccionan de acuerdo al tamaño, en algunos casos se pulen para la impresión y posterior inspección. Las cápsulas se empacan en recipientes generalmente de polietileno de baja densidad y bolsas de polietileno de alta densidad; así como en sistemas tipo burbuja (blíster) (Manzano y Morales, 2011).

1.4 Efectos sobre la productividad e inconvenientes asociados al proceso de secado

La velocidad y el grado de secado de las cápsulas blandas de gelatina son parámetros críticos del proceso que deben ser cuidadosamente controlados para evitar que ocurran inconvenientes en el proceso mismo, como los que se relacionan a continuación:

- Cuando la eliminación de agua es mayor a la esperada, se podrían obtener cápsulas duras y frágiles que tienen una mayor propensión a desarrollar cubiertas agrietadas y / o requerir más tiempo para su disolución.
- Cuando el secado es insuficiente puede generar cápsulas demasiado blandas que con el tiempo se vuelven pegajosas y / o se adhieren unas con otras.
- Si las cápsulas son sometidas a condiciones de secado rápido, como el secado a alta temperatura, baja humedad relativa y / o alto flujo de aire, el producto puede experimentar un fenómeno conocido como "endurecimiento superficial". El endurecimiento superficial se produce cuando la superficie exterior de la cápsula blanda se seca muy rápidamente y forma un sello temporal que impide aún más la salida de la humedad del material de relleno y la cubierta. La dureza de estas cápsulas se incrementa temporalmente alcanzando un valor aceptable. Sin embargo, el exceso de humedad atrapado dentro del relleno y la cáscara, migra lentamente durante el almacenamiento, lo que resulta en una cápsula muy blanda, provocando problemas de inestabilidad.
- La aceleración del proceso de secado también puede dar lugar a cambios importantes en la estructura y propiedades del material de la cubierta. A pesar de que la presencia de un plastificante en la formulación de la cubierta puede mitigar estos efectos deletéreos de las condiciones de secado más rápidos en cierta medida, el proceso de secado debe ser controlado cuidadosamente para minimizar sus efectos sobre las propiedades térmicas y mecánicas del material de la cascarilla.
- Para asegurar un secado eficiente y uniforme en los túneles de secado se deben tener controlados los parámetros de humedad relativa, temperatura y flujo de aire. Estos parámetros fuera de control podrían convertirse en limitantes para el proceso. El nivel de productividad en las plantas se afectaría ya que se aumenta

el número de carros vacíos para recibir la producción de la máquina. Afectando la eficiencia global de equipos en cuanto a disponibilidad, rendimiento de órdenes de trabajo y la calidad del producto obtenido

- En los trenes de presecado donde ocurre un gran porcentaje de la extracción de humedad se hace necesario garantizar el buen funcionamiento del equipo para que el producto logre alcanzar más rápidamente la humedad en el equilibrio. De esta forma el producto estaría menos tiempo en los túneles de secado, disminuyendo los tiempos de secado así mismo favoreciendo la productividad de la operación. (Gullapalli, 2010).

Como parte importante del proceso de secado, se hace necesario controlar la variable de humedad en contenido, para este caso las industrias farmacéuticas aplican técnicas como la metodología de Karl Fischer, la cromatografía de gases, la cromatografía líquida, la calorimetría y el análisis termo gravimétrico utilizados para el análisis de productos líquidos, sólidos o gaseosos (Alcalá, 2006); pero existen técnicas mucho más sofisticadas y asociadas a tecnologías analíticas de procesos (PAT) que sirven como herramientas para mejorar la productividad en el momento de realizar un análisis de humedad en contenido como por ejemplo el análisis de humedad en contenido a través de medidores de actividad de agua AquaLab® (instrumento rápido y preciso en la medición de actividad de agua) y la metodología NIR (Espectroscopia de infrarrojo cercano) entre otras.

En este trabajo se evaluó la técnica del NIR (Espectroscopia de Infrarrojo Cercano) como metodología alterna para la determinación de humedad en contenido en cápsulas blandas, con el objetivo de disminuir el riesgo asociado a los residuos peligrosos emitidos por el Karl Fischer, disminuir el tiempo del análisis empleado, favorecer la seguridad industrial del analista, mejorar la productividad del personal y proteger el medio ambiente

1.5 Espectroscopia de Infrarrojo Cercano (NIR)

La metodología NIR (Espectroscopia de Infrarrojo Cercano) es una técnica que posee ventajas debido a su rapidez y su naturaleza no destructiva y que la muestra no requiere

ser tratada previamente, además ofrece grandes aplicaciones tanto para análisis cualitativo como cuantitativo.

Esta aplicación es especialmente útil en la identificación de materias primas. En el análisis cuantitativo mediante la determinación de principios activos, excipientes y solventes. Muchas propiedades físicas también pueden ser controladas tales como polimorfismo, tamaño de partícula, homogeneidad, dureza y humedad en contenido (Alcalá, 2006)

Los procedimientos analíticos NIR son cada vez más utilizados en la industria farmacéutica para la identificación y determinación de los materiales farmacéuticos iniciales, intermedios y productos terminados. También se utilizan para supervisar y controlar los procesos de fabricación. (CDER, 2015).

1.5.1 Regiones del Infrarrojo

La región del Infrarrojo comprende el intervalo espectral entre 780 y 10^6 nm. Según el fenómeno espectroscópico que provoca la absorción de energía por parte de la materia, se puede dividir esta región en 3 zonas: 1) Infrarrojo Cercano 780 – 2500 nm (NIR), 2) Infrarrojo Medio 2500 nm a 4×10^4 nm (MIR) y 3) Infrarrojo Lejano 4×10^4 nm (FIR). El infrarrojo Lejano (FIR) se debe a las rotaciones moleculares, mientras que el infrarrojo medio (MIR) proviene de las vibraciones moleculares fundamentales. El origen de infrarrojo cercano (NIR) se debe a los sobretonos (transiciones vibracionales desde el estado fundamental a estados excitados superiores) y combinaciones de las bandas fundamentales del infrarrojo medio.

Una molécula absorbe radiación infrarroja cuando experimenta un cambio neto en el momento dipolar como consecuencia de su movimiento de vibración o de rotación. Si esto ocurre, el campo eléctrico asociado a la radiación puede interactuar con el campo eléctrico originado por la fluctuación del momento dipolar de la molécula. Si la frecuencia de la radiación iguala exactamente a la frecuencia de vibración natural de la molécula, ocurre una transferencia neta de energía que da lugar a un cambio en la amplitud de vibración molecular y como consecuencia se absorbe la radiación (Alcalá, 2006).

El diseño de los espectrofotómetros NIR, consiste en una lámpara de tungsteno que emite una luz policromática dirigida hacia una rendija de entrada de monocromador en cuyo interior una red de difracción separa la radiación policromática en haces de monocromáticos de longitudes de onda discretas. Posteriormente atraviesa la muestra unos filtros “order sorter” que eliminan longitudes de onda no deseadas y sale por la rendija de salida. Al salir del monocromador, la luz pasa por un “portamuestras”, donde atraviesa la muestra para llegar a un detector. A partir de ahí, tarjetas preamplificadoras, convertidores analógicos-digitales y otra serie de dispositivos electrónicos, junto a un ordenador y software adecuados, harán que el espectro de la muestra aparezca en la pantalla del ordenador. El espectrofotómetro NIR FOSS 5000 incorpora un módulo Liquid Analyzer que permite el registro de espectros NIR en modo de transmitancia

1.5.2 Medición de humedad en contenido por NIR

El agua es una molécula que presenta gran señal en la región del infrarrojo cercano; tres bandas anchas y de gran intensidad especialmente a la longitud de onda de 1400-1450 nm y entre 1900-1940 y 2050 nm, estas regiones de absorción son causadas por las diferentes formas de vibración del enlace O-H (stretching, bending, y sobretonos y combinaciones de ellas) debido a esto, NIR es una técnica apropiada para determinar la cantidad de agua presente en los materiales farmacéuticos. (Luyper et al., 2007).

La optimización en la medición de humedad en contenido se convierte en un factor importante para la compañía en cuanto a la mejora de productividad del laboratorio de Control de Calidad por la disminución de los costos de análisis. Otro punto importante a considerar es la optimización del proceso de secado, a través de modelos matemáticos empíricos o semiempíricos que permitan tener tiempos aproximados del proceso de secado disminuyendo así mismo los costos de la operación.

A continuación, se establece un análisis de los modelos matemáticos utilizados para estudiar el proceso de secado en cápsulas blandas de productos hidrofílicos.

1.6 Modelos matemáticos de secado

Se considera que el secado es una operación de elevada complejidad, donde deben considerarse fenómenos simultáneos de transferencia de calor y masa sin dejar de lado los efectos sobre la calidad física y química del producto que se está secando.

Por tal razón es importante predecir el comportamiento de los materiales durante la operación a través de uso de modelos matemáticos que representen la cinética del secado de las cápsulas blandas que permitan predecir los tiempos de secado, las humedades alcanzadas durante el proceso, y su aplicabilidad sobre la estimación de costos y eficiencias energéticas; siendo esto fundamental para mejorar los sistemas de control, garantizar la estandarización de la producción, y disminuir los costos de ensayo y experimentación. No todas las expresiones matemáticas conocidas pueden utilizarse para la globalidad de los procesos, ya que el grado de ajuste depende de la naturaleza del modelo y de las condiciones de cada secado evaluado (Gutiérrez *et al.*, 2011).

En el secado, los modelos matemáticos son herramientas utilizadas en la estimación del tiempo necesario para reducir la humedad de un producto. Se pueden utilizar modelos teóricos, empíricos y semi-empíricos. Los modelos teóricos tienen en consideración solo la resistencia interna, y la transferencia de calor entre el agua en el producto y el aire de secado. Los modelos empíricos derivan de una relación directa entre el contenido medio de agua y el tiempo de secado; a pesar de que no dan una visión clara y precisa de los procesos que ocurren durante el secado, estos pueden describir la cinética de secado para las condiciones en las que fue realizado un estudio en particular (Martinazzo *et al.*, 2007).

Los modelos semi-teóricos se derivan generalmente por la simplificación de la segunda ley de Fick ver ecuación (1.6) o modificación de los modelos simplificados. Estos modelos no necesitan supuestos de geometría, coeficiente de difusión y conductividad (Panchariya *et al.*, 2002) (Torregroza, 2013). Los modelos semi-teóricos y sus expresiones matemáticas se muestran en la tabla 5-9 (Ayadi *et al.*, 2014)

$$\frac{\partial X}{\partial \tau} = \nabla (D_{eff} \nabla X) \quad (1.6)$$

Donde X es la humedad en base seca (Kg agua/Kg sólido seco), t es el tiempo (s) y D_{eff} es la difusividad efectiva ($m^2 s^{-1}$).

Los modelos semi-teóricos indicados en la tabla 1-6 no han sido empleados para el secado de cápsulas blandas de gelatina, pero se han empleado ampliamente en el secado de alimentos (vegetales y animales), plantas medicinales y en el secado de caucho (Darvishiet al., 2012) (Xiang et al., 2015).

Tabla 1-6. Modelos matemáticos aplicados a las curvas de secado. (Ayadiet al., 2014)

Numero de modelo	Nombre del modelo	Expresión
1	Newton	$MR = \exp(-kt)$
2	Page	$MR = \exp(-kt^n)$
3	Modified page (II)	$MR = \exp(-(kt)^n)$
4	Henderson and Pabis	$MR = a \exp(-kt)$
5	Logarithmic	$MR = a \exp(-kt) + c$
6	Two-term	$MR = a \exp(-k_0 t) + b \exp(-k_1 t)$
7	Two-term exponential	$MR = a \exp(-kt) + (1 - a) \exp(-kat)$
8	Approximation of diffusion	$MR = a \exp(-kt) + (1 - a) \exp(-kbt)$
9	Modified Henderson and Pabis	$MR = a \exp(-kt) + b \exp(-gt) + c \exp(-ht)$
10	Verma et al.	$MR = a \exp(-kt) + (1 - a) \exp(-gt)$
11	Midilli-Kucuk	$MR = a \exp(-kt^n) + bt$

El modelo de Two-term se ha empleado para predecir la velocidad de secado de maíz desgranado totalmente expuesto al aire, en donde a , b , k_0 y k_1 , son coeficientes empíricos (Panchariya et al., 2002).

El modelo Two-term exponential, se ha reportado en la predicción de las características de secado de granos a temperaturas de 30°, 40°, 50° y 60°C (Morimoto *et al.*, 1991). Los parámetros k_0 y k_1 de este modelo se asumieron como constantes de secado entre la superficie del grano y el interior de la partícula. La velocidad de secado en la superficie es más rápida que en el interior de la partícula, por lo tanto, el k_1 del primer término es mayor que el k_2 del segundo término exponencial. Los parámetros a y b no son dependientes de la humedad inicial, según estos autores, y adicionalmente b varía de acuerdo con el rango del periodo al cual se está ajustando el modelo.

El modelo de Verma *et al.* se ha empleado con buenos resultados en el secado solar de higos. Este modelo es otra forma del modelo Two-term, lo que demuestra la adecuabilidad del tipo de ecuaciones de dos términos para describir la cinética de secado con secadores solares (Hill *et al.*, 2008).

Zomorodian y Moradi (2010), encontraron que el modelo de Approximation of diffusion representó adecuadamente el comportamiento de secado de *cuminum cyminum*. Este modelo también se ha ajustado satisfactoriamente a los datos experimentales sobre la cinética de secado de semillas de canola en cámaras de secado de lecho fluidizado (Malekjani *et al.*, 2013), y fue el más adecuado para describir el comportamiento de secado al vacío de *Berberis vulgaris* (Sharifi y Hassani, 2013).

El modelo de Henderson and Pabis que se ha utilizado con éxito para modelar el secado del trigo (Watson & Bhargava, 1974). La pendiente de este modelo, coeficiente k , se relaciona con la difusividad efectiva cuando el proceso de secado se lleva a cabo sólo en el período de tasa decreciente y la difusión líquida controla el proceso (Madamba, Driscoll, & Buckle, 1996).

Por otro lado, el modelo de Henderson and Pabis modificado se ha empleado para describir el secado de productos agrícolas con alto contenido de azúcares a temperaturas mayores de 65°C. El modelo es una ecuación de tercera regresión en donde los coeficientes a , b , c y k , g , h , son constantes asociadas a cada término del modelo, los cuales corresponden a mecanismos diferentes de pérdida de peso durante el

secado (descomposición de sólidos, evaporación del agua fuertemente ligada a la superficie del sólido y evaporación del agua libre o en multicapa) (Karathanos, 1999).

El modelo logarítmico se ha empleado con buenos resultados de predicción en el proceso de secado de hojuelas de maíz en horno con circulación forzada a temperaturas de 45°, 55° y 65°C (Correa et al., 2011). Según estos autores, el coeficiente b disminuye y los coeficientes a y k del modelo aumentan con el incremento de la temperatura. Midilli y Kucuk (2003), también recomendaron el modelo logarítmico como el más adecuado para describir el secado de pistachos empleando energía solar. El estudio de Goyal *et al.*, (2007), recomienda este modelo como uno de los mejores para representar el comportamiento de secado de ciruelas.

El modelo de Newton es un caso especial del modelo de Henderson and Pabis en donde el intercepto es la unidad, el cual asume que la transferencia de humedad puede ser visto como análogo al flujo de calor desde un cuerpo sumergido en el fluido frío, y por lo tanto que la velocidad de secado es proporcional a la diferencia en el contenido de humedad entre el material que se seca y el contenido de humedad de equilibrio en la condición de aire de secado (Panchariya *et al.*, 2002).

El modelo de Page es una modificación del modelo de Newton para superar sus deficiencias. Este modelo ha producido buenos ajustes en la predicción de secado de cereales. (Iguaz *et al.*, 2003). Las constantes empíricas de este modelo, k y n , han sido correlacionados con las diferentes variables del proceso (temperatura y velocidad del aire, contenido de humedad inicial, entre otros) (Simal *et al.*, 2005). Por otro lado el modelo de Page modificado se ha empleado para describir el secado de la soya (Panchariya *et al.*, 2002).

Finalmente, el modelo de Midilli-Kucuk se ha empleado para explicar adecuadamente el comportamiento de secado convectivo de las hojas de menta verde, a temperatura variable y constante entre 40° y 55°C (Ayadiet *et al.*, 2014). Similarmente, este modelo también ha demostrado una buena predicción en el secado de pulpa de oliva a varias temperaturas de secado. De acuerdo a la ecuación del modelo de Midilli-Kucuk, los coeficientes a , k , n y b , involucran parámetros relacionados con el aire de secado tales como: la velocidad del aire de secado, temperatura, humedad relativa, y los debidos al

producto (contenido de humedad al inicio). El factor k es llamado pendiente, mientras que el factor n es llamado factor de curvatura (Koukouch *et al.*, 2015).

La selección de estos modelos para estudio del comportamiento durante la operación de secado de cápsula blanda de gelatina, permite hacer una representación del sistema y la forma como se comporta, mediante la combinación de variables matemáticas. Para esta investigación en particular fueron seleccionados los modelos semi -teóricos, en donde no se tiene una relación estrictamente teórica, sin embargo, está fundamentado en la segunda ley de Fick, simplificando el comportamiento del material durante la operación. Esto con la finalidad de dar inicio a esta clase de estudios para su aplicación al campo de la optimización de los procesos industriales.

Si bien estos modelos han sido empleados con mayor frecuencia en el campo de alimentos y productos naturales, su utilidad se fundamenta en la posibilidad de aprovechar las cinéticas de secado resultantes de esta investigación, como un insumo para evaluar cada uno de los modelos propuestos que se sustentan en el principio de secado en capa fina y así establecer su ajuste a los datos experimentales.

El secado en capa fina es característico de aquellos materiales que son sensibles a la temperatura de secado, la humedad final residual, la velocidad a la que ocurre la operación. Debido al comportamiento observado sobre películas de gelatina plastificada, como un material higroscópico, el contenido de la cantidad de agua de equilibrio higroscópico, no puede ser estudiado por modelos teóricos que puedan estimar con exactitud la cantidad de agua de equilibrio higroscópico en un amplio rango de temperatura y humedad relativa del aire, por esta razón son preferidos los modelos semi-teóricos

2. Objetivos

2.1 General

Evaluar y analizar los procesos de intercambio de agua que ocurren entre la cubierta y el material de llenado o relleno de la cápsula blanda, al utilizar diferentes tipos de plastificantes en productos hidrofílicos a diferentes condiciones de secado.

2.2 Específicos

2.2.1 Establecer mediante ensayo estadístico experimental, las condiciones de secado en cuanto a humedades relativas para las formulaciones de diferentes tipos de plastificantes.

2.2.2 Realizar análisis de dureza, % de humedad residual en la cubierta y en el material de llenado o relleno durante varias etapas del proceso de secado, que permitan diagnosticar y posiblemente modelar, el comportamiento de secado en los plastificantes a estudiar.

2.2.3 Buscar y estandarizar las tecnologías analíticas de procesos, que permitan tener bajo control las diferentes variables asociadas al proceso de secado de acuerdo con los resultados obtenidos en los ensayos para evaluar la cinética de secado de los diferentes sistemas en estudio.

3. Parte experimental

3.1 Materiales

Polietilenglicol 400 (PEG 400, poli (etileno glicol) 400, CAS 25322-68-3, pureza > 0,995 en fracción másica, lote ZE1801AAJC, fabricante The Dow Chemical Company (USA); agua purificada proporcionada por PROCAPS S.A (Col.), sorbitol (D-Glucitol, CAS, 50-70-4], lote 628948, fabricante Industrias del maíz S.A. (Col.); glicerina (1, 2, 3-propanotriol, CAS 56-81-5) lote 639925, fabricante Industrias del Maiz S.A. (Col.); solución de sorbitol - sorbitan (POLYSORB® 85/70/00), lote E390D, fabricante Roquette (Francia); y gelatina de cerdo (Gelatina, CAS 9000-70-8), lote 604447, fabricante GELITA (USA).

3.2 Equipos

- Tanque reactor de 40L, para la preparación de la solución de relleno, marca Remach, modelo TFZRJ-10LD.
- Tanque reactor de 600L, para la preparación de la gelatina, marca Inoxcol Ltda., modelo SS316L.
- Viscosímetro, marca Brookfield, modelo RVDV-I Prime, sensibilidad y reproducibilidad de 0.2%.
- Máquina encapsuladora rotatoria, marca Lainer y Sons, modelo MK-3L.
- Durómetro, Serie: DTG 20N 7573, Rango: 0 a 20 N, marca Bareiss, Modelo: Digi test
- Equipo de Karl Fisher, marca Mettler Toledo, modelo DL-31.
- Espectrofotómetro NIR Liquid Analyzer, marca FOSS NirSystems, modelo 5000 BENCHTOP.

- Balanza analítica electrónica, marca Mettler Toledo, modelo XP205DR, sensibilidad ± 0.01 mg.
- Túneles de Secado: Marca super-brix- 1600 cmf, Modelo TP-5

3.3 Metodología

El proceso de producción de cápsula blanda de gelatina está dividido en las siguientes etapas: Dispensación de materias primas, preparación de la solución del relleno, preparación de la masa de gelatina, encapsulado, presecado, secado, acabado y descargue de cápsulas.

3.3.1 Preparación de la solución de relleno

En el tanque reactor se mezclaron 16740 g de PEG 400 con 1260 g de agua purificada, obteniéndose 18000 g de solución, durante 20 minutos a 40 rpm. Terminada la operación de mezclado se sometió a vacío durante 30 minutos para eliminar el aire incorporado durante el mezclado, la solución así obtenida se filtró, se transfirió a un tanque de acero inoxidable con cierre hermético y se almacenó hasta la etapa de encapsulado. Generalmente el contenido hidrofílico de las cápsulas está constituido por PEG y agua 7%.

3.3.2 Preparación de las películas de gelatina

En el tanque reactor para la preparación de gelatina se adicionó agua y plastificante, según se describe en la tabla 3-1, se mezcló a 50 rpm y se calentó a 70°C durante 10 minutos, luego se adicionó la gelatina y se mezcló durante 45 minutos a 45 rpm y 75°C de temperatura.

Posterior al mezclado se filtró la masa de gelatina y se transfirió a tanques de acero inoxidable donde se almacenó durante no menos de una hora a 60°C. Se obtuvo una masa de gelatina libre de aire con una viscosidad de 11000 \pm 2000 cps determinada en un viscosímetro digital.

En la tabla 3-1 se muestra la composición de la masa de gelatina para las películas de encapsulación, las cuales se basaron en composiciones estándar para CBG de acuerdo con lo reportado en la literatura (Stanley & Bradley, 1959; Klotz, 1961; Hutchinson *et al*, 1998).

Tabla 3-1. Composición de la masa de gelatina para las películas de encapsulación.

Materiales de la cubierta	<i>Kg de materia prima / Kg de masa de gelatina</i>			
	Formulación	Formulación	Formulación	Formulación
	1	2	3	4
Gelatina de cerdo	0,42	0,42	0,42	0,42
Agua purificada	0,38	0,38	0,38	0,38
Glicerina USP	0,10	0,00	0,00	0,20
Sorbitol	0,10	0,20	0,00	0,00
Solución de Sorbitol - Sorbitan	0,00	0,00	0,20	0,00

3.3.3 Etapa de encapsulado

La solución de relleno se encapsuló en una maquina encapsuladora rotatoria. El peso de llenado fue de 1200 mg empleando un molde de forma oblonga y con espesores de película de gelatina de 0,81 mm \pm 0,05 mm.

3.3.4 Etapa de secado

Inmediatamente después de la etapa de encapsulado, las cápsulas son automáticamente transferidas a un tren de presecado (Secado primario) durante 10 minutos por canasta con el objetivo de eliminar la humedad superficial y exceso de lubricante de estas, el tren de presecado consiste en un set de tambores interconectados entre si donde se le suministra una corriente de aire fresco a una temperatura entre 10°C y 15 °C , un flujo de aire de 1500 CFM a 1800 CFM y una de velocidad de rotación que está entre los 35 rpm y 45 rpm durante un tiempo determinado para garantizar un adecuado contacto aire-capsula y así la remoción de la humedad en exceso. Estas condiciones fueron fijadas de acuerdo con lo recomendado en la literatura (Gullapalli, 2010; Scherer, 1958) y la experiencia en productos similares, dependiendo del tamaño de la capsula y la velocidad de encapsulado.

Las cápsulas se descargan y son distribuidas en bandejas para ir siendo apiladas de tal manera que se logre una distribución que está entre las 50 y 55 bandejas por cada carro que es ingresado a los túneles de secado.

Posteriormente las capsulas son transferidas a túneles de secado, a determinada humedad relativa y temperatura.

El secado secundario se realizó durante 108 horas a 25°C de temperatura y a 15% y 25% de humedad relativa con muestreos cada 6 horas. Las cápsulas se distribuyeron en los túneles en 3 posiciones superior, medio e inferior. Estos túneles tienen una capacidad aproximada de 6,64 m³, y constan de una sección de suministro de aire y otra de extracción de aire, mediante este sistema de ciclos se lleva a cabo la regeneración del aire del sistema que entra en contacto con las cápsulas. Los túneles de secado del área de encapsulado tienen establecidos un parámetro de velocidad de 0,1 m/s a 0,2 m/s y una razón de cambio de aire de 35 cambios/hora, el caudal que manejan está entre los 320 m³/h a 790 m³/h. Los túneles de secado del área de encapsulado deben cumplir con clasificación ISO 8 según la norma ISO 14644-1.

3.3.5 Definición de condiciones de muestreo del proceso de secado

Para la definición de las condiciones de muestreo se consideraron los siguientes factores:

- Diferentes posiciones en los túneles de secado. (Inferior – medio- superior)
- Diferentes lotes de una misma formulación y una sola condición de secado.
- Diferentes formulaciones a la misma condición de secado.
- Diferentes formulaciones a diferentes condiciones de secado.

El objetivo era identificar cuáles de estos datos podrían ser combinados, teniendo en cuenta la diferencia significativa entre estos y definir de esta forma si el análisis estadístico de estos factores se realiza de forma separada o en conjunto, para esto se realizó un tratamiento inicial donde se determinó si existía diferencia significativa a través

de la prueba F y posteriormente se aplicó la prueba MSD (Diferencia mínima significativa), esta última basada en la prueba T- student.

3.3.6 Análisis realizados en el proceso de secado

Se realizaron las pruebas para determinación de dureza, humedad en el contenido y humedad en la cubierta de las muestras según describe en las tablas 3-2 y 3-3. Se realizaron 2 lotes por cada condición, de cada lote se tomaron 3 muestras por cada uno de ellos y el análisis en cada una de las muestras se realizó por duplicado.

Tabla 3-2. Diseño experimental factorial completo

Numero de ensayo	Plastificante	HR (%)	replica
1	Glicerina - sorbitol	15	1
2	Glicerina - sorbitol	15	2
3	Glicerina - sorbitol	15	3
4	Glicerina - sorbitol	25	1
5	Glicerina - sorbitol	25	2
6	Glicerina - sorbitol	25	3
7	Sorbitol	15	1
8	Sorbitol	15	2
9	Sorbitol	15	3
10	Sorbitol	25	1
11	Sorbitol	25	2
12	Sorbitol	25	3
13	Sorbitol - sorbitan	15	1
14	Sorbitol - sorbitan	15	2
15	Sorbitol - sorbitan	15	3
16	Sorbitol - sorbitan	25	1
17	Sorbitol - sorbitan	25	2
18	Sorbitol - sorbitan	25	3
19	Glicerina	15	1
20	Glicerina	15	2
21	Glicerina	15	3
22	Glicerina	25	1

23	Glicerina	25	2
24	Glicerina	25	3

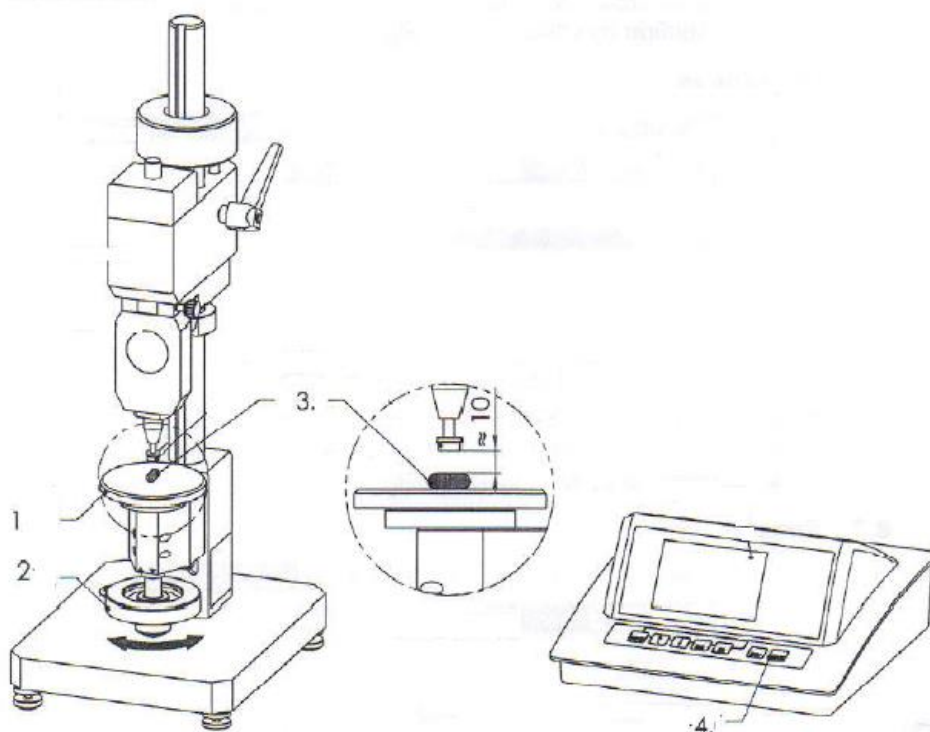
Tabla 3-3. Variables de respuesta para las formulaciones evaluadas

	Respuesta	Rango aceptable
R1	Dureza (N)	8 – 10 N
R2	Humedad en contenido	6 – 10%
R3	Humedad en cascarilla	8 – 16%

▪ Dureza de las cápsulas

La dureza de las cápsulas se mide utilizando un el Durómetro de Bareiss ver figura 3-1. Se colocaron las cápsulas en el plato porta muestra asegurándose que éstas quedaran debajo del penetrador. Con ayuda de la volante, se movió el plato porta muestra de tal manera que la distancia entre la cápsula y el penetrador fuese de aproximadamente 10 mm. El instrumento opera mediante la compresión de la cápsula en ensayo entre un émbolo unido a una celda de carga y una plataforma que se eleva automáticamente, por un breve periodo (20 segundos, por ejemplo). (Gullapalli, 2010).

Figura 3-1 Durómetro de Bareiss



- | | |
|---------------------------------|------------------------|
| 1. Plato portamuestra. | 4. Tecla Start |
| 2. Volanta | 5. Penetrador |
| 3. Distancia penetrador-cápsula | 6. Unidad electrónica. |

▪ Humedad en la cubierta.

Se tomaron alrededor de 20 cápsulas, se cortaron con bisturí y se extrajo todo su contenido. Se secaron las cubiertas con papel o servilleta. Posteriormente se pesaron alrededor de 1-2 g de la cubierta en la caja Petri previamente tarada

Se secaron las cubiertas en la estufa alrededor de 2 horas a $105^{\circ} \pm 2^{\circ}\text{C}$. Se retiraron las cajas de Petri y se colocaron en un desecador por 30 minutos. Se pesaron las cajas Petri con la cubierta una vez transcurrieron 30 minutos en el desecador. Se calculó el porcentaje de humedad por pérdida por secado mediante la ecuación (3.1)

% de Humedad de la Cubierta

$$\% \text{ Humedad en la Cubierta} = \frac{(W_{fco} + W_m) - W_{final}}{W_m} \times 100 \quad (3.1)$$

Dónde:

W_{fco}: Peso del recipiente vacío (g)

W_m: Peso de la muestra (g)

W_{final}: Diferencia entre el peso de muestra y el peso de la muestra después del tratamiento. (g)

▪ **Humedad en el contenido**

La cápsula se cortó por los bordes con un bisturí y el contenido (no menos de 4 cápsulas, es decir una muestra compuesta) se recogió el contenido en una jeringa, la cual se tapó herméticamente para evitar cualquier transferencia de humedad entre el contenido y el entorno.

Posteriormente se determinó el factor (F) de concentración del reactivo Karl Fischer (mg de agua por cada mL de reactivo). Inmediatamente se agregó el material de ensayo y se tituló con el reactivo Karl Fischer hasta el punto final. Se registró el volumen consumido en mL (esta operación se realiza una vez más para tomar el resultado como el promedio de las dos réplicas).

Se determinó el porcentaje de agua en el material de ensayo a partir del volumen consumido en mL, el factor del reactivo Karl Fischer y el peso empleado del material de ensayo, mediante la ecuación (3.2)

% de Humedad en Contenido (3.2)

$$\% \text{ Humedad} = \frac{\left[V - \left(\frac{t \times D}{1000 \frac{\mu\text{g}}{\text{mg}} \times F \times 60 \frac{\text{seg}}{\text{min}}} \right) \right] \times F \times 100}{W}$$

Donde,

V: Volumen de reactivo Karl Fischer consumido en mL.

F: Factor de concentración del reactivo Karl Fischer empleado (mg/mL).

W: Peso de muestra en mg.

T: Tiempo en segundos.

D: Deriva 1 (μg/minuto).

1: Es la cantidad de agua que penetra en el vaso de valoración durante un tiempo determinado y se mide en μg de agua/minuto (USP 2009).

Teniendo en cuenta que una de las variables más relevantes a estudiar en el proceso de secado es la humedad en contenido y considerando que la técnica de Karl Fischer genera residuos peligrosos se propone estandarizar una metodología analítica de procesos asociada a las tecnologías PAT como lo es el NIR (Infrarrojo cercano) que contribuye en la optimización del proceso.

3.3.7 Estandarización de la metodología NIR (Espectroscopia de Infrarrojo Cercano), para la determinación de humedad en contenido.

Para la estandarización de la metodología por NIR, se construyó una curva de calibración con muestras de tres lotes diferentes identificados como: Lote 1, Lote 2, Lote 3, esto permitió obtener la variabilidad de las muestras en diferentes lotes y aumentar la robustez del modelo de calibración. Los lotes utilizados contienen una matriz hidrofílica.

Se seleccionaron seis puntos de muestreo, distribuidos durante los procesos de encapsulado, secado y un grupo de muestras en proceso, los puntos de muestreo se

presentan en la tabla 3-4. Estos diferentes puntos de muestreo permitieron tener acceso a cápsulas con diferentes niveles de humedad, en un rango desde 19% de humedad a la salida del molde hasta 6.5% de humedad en muestras de granel.

La selección de los puntos de muestreo, se escogió de acuerdo al proceso de producción de cápsulas blandas.

Tabla 3-4 Puntos de muestreo del proceso

Etapas del proceso de encapsulado y secado de cápsulas		Lotes y carros muestreados
1.	Salida del molde	LOTE 1 LOTE 2
2.	Salida del tren de Pre-secado	
3.	24 horas en túnel de secado	
4.	48 horas en túnel de secado	
5.	72 horas en túnel de secado	
6.	Muestras en proceso para determinación de humedad por Karl Fischer	LOTE 3 LOTE 1

▪ **Tratamiento de la muestra.**

El procedimiento para realizar el muestreo fue el siguiente: se tomaron 15 cápsulas por cada carro con ayuda del muestreador de cápsulas, 5 cápsulas de la parte superior, 5 cápsulas de la parte media y 5 cápsulas de la parte inferior de cada carro.

Se obtiene un conjunto de muestras de tres lotes del producto en diferentes etapas del proceso de encapsulado (salida del molde, salida del tren de presecado), secado (24, 48 y 72 horas en el túnel de secado) y un grupo de muestras en proceso, a estas muestras se les evaluó la humedad en contenido mediante el método de análisis Karl-Fischer.

Para obtener los espectros NIR de las muestras seleccionadas, se utilizaron viales de vidrio de 1 mL. En cada vial se adicionó el contenido de 2 cápsulas, fueron llenados 3 viales en total, y cada vial se leyó 2 veces. Por lo que de cada carro muestreado se obtuvieron 6 espectros, esto se hizo para obtener la variabilidad del proceso de secado.

Las nueve cápsulas restantes se utilizaron para el análisis por Karl-Fischer. Para las lecturas por Karl-Fischer se realizó un pool y se hizo la lectura 6 veces

La toma de los datos de los espectros NIRS así como su tratamiento para cada muestra, fueron llevados a cabo en el programa informático VISION v3.5.0.0 Service Pack 1 (FOSS NIR Systems Inc) 1995-2008.

Luego de construido el modelo de calibración con muestras de proceso, el modelo construido es implementado para predecir la humedad en contenido de muestras nuevas (muestras de estandarización externa).

Para estudiar el comportamiento de las cápsulas durante el secado se utilizaron modelos matemáticos, comprobando el ajuste a modelos empíricos y semiempíricos de los datos experimentales obtenidos.

3.3.8 Nivel de ajuste para los modelos matemáticos semiempíricos

Al concluir los tratamientos de secado para las cápsulas blandas de gelatina, se procedió a realizar las curvas de secado para cada ensayo. Con el fin de normalizar las curvas de secado, los datos de contenido de humedad se transformaron en un parámetro adimensional llamado relación de humedad (MR) en función del tiempo calculado de acuerdo a la ecuación (3.3) (Doymaz, 2007).

$$MR = \frac{(X_{wt} - X_{we})}{(X_{wo} - X_{we})} \quad (3.3)$$

En donde X_{wt} es el contenido de humedad en cualquier tiempo (%); X_{wo} es el contenido de humedad al inicio (%); y X_{we} es el contenido de humedad en equilibrio de la muestra.

Se realizó un estudio teórico sobre el nivel de ajuste de diferentes modelos matemáticos semi-empíricos, usados en la predicción de los tiempos de secado de alimentos: Newton, Page, Modified page, Henderson and Pabis, Logarithmic, Two-term, Two-term exponential, Approximation of diffusion, Modified Henderson and Pabis, Verma *et al.* y Midilli–Kucuk.

De acuerdo a las expresiones para cada modelo, fueron determinados los coeficientes de regresión (r^2) de cada uno de estos, utilizando el método de los mínimos cuadrados en el caso de los modelos lineales, y empleando métodos iterativos computacionales en Excel en el caso de los modelos no lineales. Además del r^2 , se utiliza la suma de los errores cuadrados (SSE) para determinar la calidad de ajuste a través de la ecuación (3. 4)

$$SSE = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (MR_{ei} - MR_{ci})^2 \quad (3.4)$$

MR_{ei}: relación de humedad experimental (adimensional)

MR_{ci}: relación de humedad calculada (adimensional)

N: Numero de observaciones

4. Resultados y discusión

4.1 Análisis estadístico de condiciones de muestreo

Para realizar el análisis estadístico se empleó la prueba F de diferencia significativa entre medias y sus varianzas. La definición de condiciones de muestreo para cada caso se estudió de la siguiente forma:

- Diferentes posiciones en los túneles de secado. (Inferior – Medio- Superior)
- Diferentes lotes de una misma formulación y una sola condición de secado.
- Diferentes formulaciones a la misma condición de secado.
- Diferentes formulaciones a diferentes condiciones de secado.

Para el primer caso donde se estudiaron diferentes posiciones de las cápsulas en el túnel de secado superior, medio, e inferior, los resultados permitieron confirmar que pueden combinarse los datos de las diferentes posiciones ya que se detectó que no existía diferencia significativa entre ellos, ver tabla 4-1, es decir que el flujo de aire en todos los puntos estuvo controlado de tal forma que permitió que las cápsulas presentaran un secado similar independiente de su ubicación en el equipo.

Para el segundo caso, diferentes lotes de una misma formulación y a la misma condición de secado; los resultados permitieron confirmar que no existían diferencias significativas entre lotes diferentes, a una misma condición de secado y con la misma formulación; es decir que estos datos podían combinarse, ver tabla 4-2. Esto permitió confirmar que 2 lotes de la misma formulación y a la misma condición se comportaron de forma similar y que el proceso se encontraba estandarizado.

Para el tercer caso diferentes formulaciones a la misma condición de secado los resultados obtenidos permitieron confirmar que existían diferencias significativas entre diferentes formulaciones a la misma condición de secado, por lo tanto, sus datos no

podieron combinarse, ver tabla 4-3. Lo anterior, indica que cada formulación de acuerdo a su composición (diferentes plastificantes), presentó diferentes comportamientos, lo cual se esperaba.

Para el cuarto caso, diferentes formulaciones a diferentes condiciones de secado; los resultados obtenidos permitieron confirmar que existían diferencias significativas entre diferentes formulaciones a diferentes condiciones de secado por lo tanto la combinación de estos datos no fue posible, ver tabla 4-4. Este comportamiento era esperado, porque a diferentes condiciones de humedad relativa, existe una diferencia en el secado y en el comportamiento de los plastificantes.

Tabla 4-1 Diferencia mínima significativa entre diferentes posiciones en los túneles de secado.

% HUMEDAD EN CUBIERTA						
HORA DE MUESTREO	F CALCULADO	F (2,3; α : 0,05)	INF - MED	INF - SUP	SUP - MED	CONCLUSION α : 0,05
0	0,0030	9,550	0,0000	0,0100	0,0100	NO SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
6	0,8830		0,1750	0,1498	-0,0252	NO SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
12	0,8080		0,2154	0,2124	-0,0030	NO SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
18	0,3370		0,0365	0,1937	1572,0000	NO SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
24	0,0140		0,0580	0,0579	-0,0001	NO SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
30	0,4660		0,1600	0,3340	0,1740	NO SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
36	1,2810		0,1300	0,1700	0,0400	NO SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
42	0,0290		-0,0889	-0,0329	0,0560	NO SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
48	0,1520		0,1334	-0,0209	-0,1543	NO SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
54	3,8090		0,2478	-0,0603	-0,3081	NO SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
60	1,4190		0,2900	0,3623	0,0723	NO SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
66	0,2710		0,2400	0,2596	0,0196	NO SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
72	0,2700		0,2322	0,2305	-0,0017	NO SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
78	0,0210		0,0261	-0,0008	-0,0269	NO SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
84	1,0640		0,0456	0,1558	0,1102	NO SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
90	0,0100		0,0050	0,0074	0,0024	NO SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
96	1,7030		-0,2285	-0,1329	0,0956	NO SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
102	0,7630	-0,1029	0,0000	0,1029	NO SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA	
108	0,1540	0,0541	-0,0723	-0,1264	NO SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA	

Tabla 4-2. Diferencia mínima significativa entre lotes de una misma condición 15 % HR

POLISORB			
HUMEDAD EN CONTENIDO			
HORA DE MUESTREO	ESTADISTICO t	t (10;α: 0,05)	CONCLUSION α: 0,05
0	1,845	2,2281	NO SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
6	-1,710		NO SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
12	-0,675		NO SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
18	0,662		NO SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
24	1,826		NO SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
30	2,132		NO SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
36	0,731		NO SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
42	-0,223		NO SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
48	0,811		NO SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
54	1,125		NO SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
60	0,533		NO SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
66	0,754		NO SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
72	1,301		NO SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
78	0,413		NO SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
84	2,119		NO SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
90	1,539		NO SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
96	1,877		NO SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
102	0,813		NO SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
108	0,452	NO SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA	

Tabla 4-3. Diferencia mínima significativa entre las formulaciones a 25 % de humedad relativa

DUREZA										
HORA DE MUESTREO	F CALCULADO	F (3,116; α : 0,05)	DMS	F1-F2	F1-F3	F1-F4	F2-F3	F2-F4	F3-F4	CONCLUSION α : 0,05
0	409,7220	2,6820	0,0590	-1,0770	-6,2570	-0,2930	0,1470	0,7830	0,6370	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
6	37,2200		0,2380	-0,6000	-1,4070	0,0200	0,8300	0,6200	-0,2100	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
12	3,7230		0,6330	-0,4130	-1,1430	0,2570	0,3800	0,6700	0,2900	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
18	17,8970		0,1920	-0,2900	-0,8630	0,1900	0,3230	0,4800	0,1570	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
24	29,4570		0,2050	-0,5370	-1,0230	0,0770	0,3430	0,6130	0,2700	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
30	19,3840		0,2390	-0,5400	-0,8730	0,0200	0,3700	0,5600	0,1900	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
36	28,1170		0,2050	-0,5770	-1,0530	-0,0200	0,3730	0,5570	0,1830	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
42	22,8080		0,2060	-0,4400	-1,3700	0,1200	0,3900	0,5600	0,1700	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
48	26,0190		0,1350	-0,4000	-1,6300	-0,1300	0,2830	0,2700	-0,0130	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
54	6,3500		0,2170	-0,2870	-1,3670	-0,1070	0,2830	0,1800	-0,1030	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
60	1,6390		0,2640	-0,1970	7,3430	-0,1300	0,1200	0,0670	-0,0530	NO SE EVIDENCIA DIFERENCIASIGNIFICATIVA
66	13,2110		0,2090	0,0630	7,6730	-0,1770	0,2130	-0,2400	-0,4530	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
72	15,6540		0,1920	-0,2530	7,7300	-0,2070	0,4030	0,0470	-0,3570	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
78	19,3220		0,2350	-0,0230	8,0800	-0,1730	0,4430	-0,1500	-0,5930	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
84	1,8430		0,7680	0,0900	8,1860	-0,1970	0,3030	-0,287	-0,5900	NO SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
90	19,8830		0,2560	0,1130	8,2970	-0,1770	0,3730	-0,290	-0,6630	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
96	27,2630		0,2100	0,3200	8,4870	-0,3030	-0,1370	-0,623	-0,4870	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
102	20,9390		0,2780	0,4030	9,2200	0,2830	0,3530	-0,120	-0,4730	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
108	44,8450	0,1720	0,2030	9,3000	0,1070	0,4430	-0,097	-0,5400	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA	

Tabla 4-4 Diferencia mínima significativa entre diferentes condiciones de humedad relativa 15 y 25%

SORBITOL			
HUMEDAD EN CONTENIDO			
HORA DE MUESTREO	ESTADISTICO t	t (10;α: 0,05)	CONCLUSION α: 0,05
0	91,8939	2,0739	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
6	27,1153		SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
12	29,5138		SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
18	5,8108		SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
24	8,1954		SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
30	34,0900		SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
36	36,3455		SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
42	43,0845		SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
48	38,8592		SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
54	0,8151		NO SE EVIDENCIA DIFERENCIASIGNIFICATIVA
60	2,2677		SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
66	37,9143		SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
72	51,7959		SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
78	83,3423		SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
84	58,4179		SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
90	34,6996		SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
96	52,4544		SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
102	117,3667		SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
108	21,8379		SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA

4.2 Efectos de las condiciones de secado a una humedad relativa de 15% y temperatura de 25°C.

4.2.1 Análisis de dureza.

De acuerdo a los resultados obtenidos, que se presentan en la tabla 4-5 y la figura 4-1, se encontró que cuando la operación de secado se realizó en condiciones de 15 % de humedad relativa y 25 °C de temperatura, las diferentes formulaciones presentaron distintos comportamientos de acuerdo al análisis realizado en función del tiempo.

En el momento en que las cápsulas salen del proceso de pre-secado, se ha removido una parte significativa del agua que se encontraba en la cubierta hacia el contenido de la capsula y/o al medio ambiente. Como resultado, las cápsulas tienen diferentes valores de dureza dependiendo de la composición de la cubierta de gelatina. Las formulaciones plastificadas con sorbitol y la mezcla glicerina + sorbitol tienen mayor dureza que las plastificadas con glicerina y Polisorb,

Al realizar la prueba de diferencia mínima significativa se evidenció un efecto estadísticamente significativo entre todas las formulaciones **Ver Anexo B**. Para el caso de la formulación que contenía sorbitol en su cubierta, ésta alcanzó valores de dureza mayores en comparación con las otras formulaciones estudiadas, siguiendo en orden respectivo: la formulación con glicerina + sorbitol, posteriormente la formulación con polisorb (sorbitol / sorbitan) y por último la formulación con glicerina. Este comportamiento se explica porque el sorbitol presenta un efecto plastificante indirecto, esto obedece a que tiene mayor peso molecular, actúa más como humectante, y tiende a reducir menos la temperatura de transición vítrea, por lo tanto, genera menor flexibilidad y cápsulas más duras. (Sobral *et al.*, 2001).

Para el segundo caso de la formulación que contenía glicerina + sorbitol en la cubierta, las cápsulas presentaron un menor valor de dureza al tiempo final del secado, cuando se compara con la formulación que contiene sorbitol, esto explica porque la glicerina tiende a reducir mayormente las fuerzas intermoleculares entre las cadenas de las macromoléculas adyacentes, incrementando el volumen libre y por tal razón causando mayor reducción de la temperatura de transición vítrea del sistema (Sobral *et al.*, 2001).

El glicerol debido a su naturaleza hidrofílica, incrementa la permeabilidad al vapor formando fácilmente puentes de hidrógeno con las moléculas de agua. (Enríquez et al 2012). Con el incremento en la permeabilidad al vapor del agua las redes de proteínas se vuelven menos densas y en consecuencia más permeables. Hay aumento en el volumen libre del sistema también, aumentando la movilidad del solvente; en consecuencia, se observa un aumento en la difusión del agua a la matriz de la película de gelatina (Sobral *et al.*, 2001) y cápsulas más blandas.

Aunque estadísticamente se detectó una diferencia significativa entre las formulaciones plastificadas con sorbitol y con la combinación glicerina + sorbitol, en la figura 4-1, se observó una similitud de las curvas entre las dos formulaciones de películas gelatina. Por lo tanto, se puede deducir que el sorbitol genera cápsulas más duras, incluso cuando se encuentra en combinación con la glicerina en la proporción 1:1.

Para las formulaciones que contienen polisorb (sorbitol/ sorbitan) y glicerina en la cubierta, se presentan datos de dureza muy similares debido a que el plastificante polisorb (sorbitol/ sorbitan) tiende a ser un plastificante muy efectivo por la mezcla de gran cantidad de sorbitanos y puede sustituir eficazmente el glicerol a causa de un cierto efecto plastificante directo (Reich, 2011).

Tabla 4-5. Análisis de dureza a 15 % de Humedad relativa.

DUREZA (N)				
Hora de muestreo	Glicerina + Sorbitol	Sorbitol	Polisorb	Glicerina
0	0,8533 (14,0130)	1,4433 (12,162)	1,9333 (6,5614)	1,3333 (8,8814)
6	6,2967 (2,6207)	6,6967 (4,0656)	6,0767 (4,9592)	5,7833 (3,3394)
12	7,1733 (2,8577)	7,4833 (2,6045)	6,3533 (4,6899)	6,1333 (3,6416)
18	7,4500 (2,8583)	7,8667 (2,3684)	6,5500 (2,9120)	6,2667 (3,6372)
24	7,8533 (3,5189)	8,2967 (3,0275)	6,7767 (4,7253)	6,3500 (2,5410)
30	7,9800 (2,8952)	8,4333 (3,6493)	6,9000 (4,4548)	6,4800 (2,4784)
36	8,0800 (3,9726)	8,4933 (2,7816)	6,9867 (3,0475)	6,5633 (2,0591)
42	8,1067 (2,3790)	8,5700 (1,8424)	7,0400 (3,3281)	6,6700 (2,7603)
48	8,2300 (3,7233)	8,6233 (2,3918)	7,0767 (4,8340)	6,7533 (2,7146)
54	8,3533 (2,8939)	8,6900 (1,7712)	7,1000 (2,9358)	6,7833 (2,4203)
60	8,4533 (2,3400)	8,7933 (2,5153)	7,1800 (1,5689)	6,8700 (2,5686)
66	8,6333 (3,3918)	8,8733 (2,3664)	7,2400 (2,5802)	7,2400 (2,9823)
72	8,6867 (2,5426)	8,9600 (2,1257)	7,3300 (2,8244)	7,5333 (3,8240)
78	8,7967 (2,3973)	9,1233 (2,68)	7,4433 (4,6897)	7,7933 (3,8114)
84	9,0067 (1,7958)	9,2433 (2,3717)	7,5333 (3,2578)	7,9567 (2,4629)
90	9,0967 (2,5082)	9,3167 (1,4117)	7,6167 (5,4087)	7,9767 (1,9107)
96	9,2100 (2,6649)	9,4267 (2,0269)	7,9400 (2,2088)	8,1100 (3,0779)
102	9,4500 (3,3550)	9,5500 (1,4745)	8,2233 (4,1599)	8,136 (1,4607)
108	9,6667 (2,3422)	10,5267 (2,7207)	8,5667 (2,7132)	8,2767 (2,9541)

Los valores en paréntesis son las desviaciones estándar relativa de 15 datos del análisis de la dureza en los diferentes plastificantes.

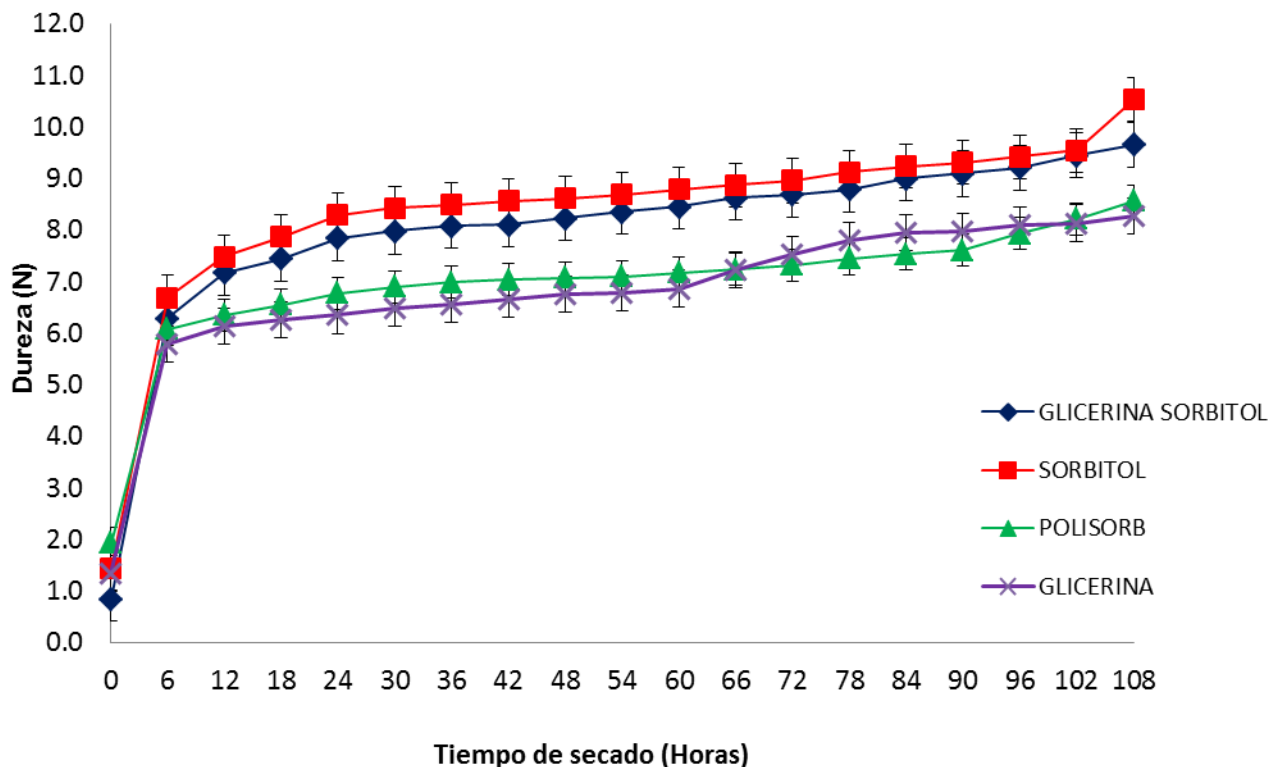
De acuerdo a la figura 4-1 se observa que a las primeras 6 horas de secado se produjo un aumento considerable en la dureza de las cápsulas, debido a la rápida pérdida de agua de la cubierta de gelatina, seguido de un periodo, en donde el valor de dureza

siguió aumentando pero de forma no tan evidente, al comparar con el comportamiento durante las primeras horas.

En el proceso de secado, la dureza final de la cápsula blanda depende de la composición de la película de gelatina, en donde el tipo de plastificante de la cubierta y el contenido de agua del relleno, desde el punto de vista de fabricación son los más determinantes. La dureza, si bien no es la única variable de respuesta que se controla en el secado, es una variable de entrada crítica para las etapas posteriores en la manufactura de cápsulas blandas de gelatina. Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, la dureza en el rango de 8 - 10 Newton (N) podría ser suficiente para evitar, por ejemplo, la deformación de las cápsulas durante el almacenamiento o envío a granel, mala impresión de logos en las cápsulas, y la no aceptación por parte del usuario final.

De acuerdo con los resultados obtenidos hasta este punto, las formulaciones con sorbitol y su combinación con glicerina en la proporción 1:1, podrían ofrecer cápsulas blandas con una dureza adecuada luego de 48 horas de secado; mientras que las formulaciones plastificadas con glicerina o polisorb, alcanzan una dureza óptima luego de 102 horas de secado. Sin embargo, durante esta etapa se debe considerar también la humedad en la cubierta de gelatina y en el contenido de la cápsula, propiedades que se describen a continuación y son de gran importancia para determinar el tiempo de secado de una CBG.

Figura 4-1 Comparación de Dureza, Condición de Secado 15 % HR y 25 °C entre diferentes formulaciones. (x): Glicerina; (◇): Glicerina + Sorbitol (▪): Sorbitol (Δ): Polisorb



4.2.2 Análisis de humedad en la cubierta.

A la salida del secador primario, se ha removido parte significativa del agua de la cubierta, una parte se ha cedido al medio ambiente y otra parte ha migrado hacia el contenido de la CBG. Como resultado, las cubiertas de las cápsulas tienen diferentes valores de humedad dependiendo de cada formulación.

Teniendo en cuenta que las condiciones ambientales dentro de los túneles de secado están controladas a unas condiciones fijas y que el contenido de las cápsulas es el mismo, la cantidad perdida de agua está influenciada por la película de gelatina. Dentro de la formulación de la cubierta, los plastificantes pueden formar puentes de hidrógeno con el agua o interactuar con la gelatina para disminuir la Tg. Dado que la glicerina es más higroscópica que el sorbitol, las cápsulas que contienen este último como plastificante, pierden agua más rápido. Según algunos autores (Tapia-Blácido et al.,

2013) las películas plastificadas con glicerina requieren más tiempo de secado que las películas plastificadas con sorbitol, bajo las mismas condiciones de secado. Esto es debido a que el glicerol actúa como un agente que retiene el agua, mientras que el sorbitol funciona como un plastificante con un mínimo de contribución de moléculas de agua, debido a que este es menos higroscópico. (Tapia-Blácido et al., 2011).

Como se observa en la figura 4-2 y tabla 4-6, las cápsulas con glicerina y polisorb (sorbitol- sorbitan) presentaron un comportamiento similar, esto probablemente debido a la alta cantidad de sorbitanos como se mencionó anteriormente.

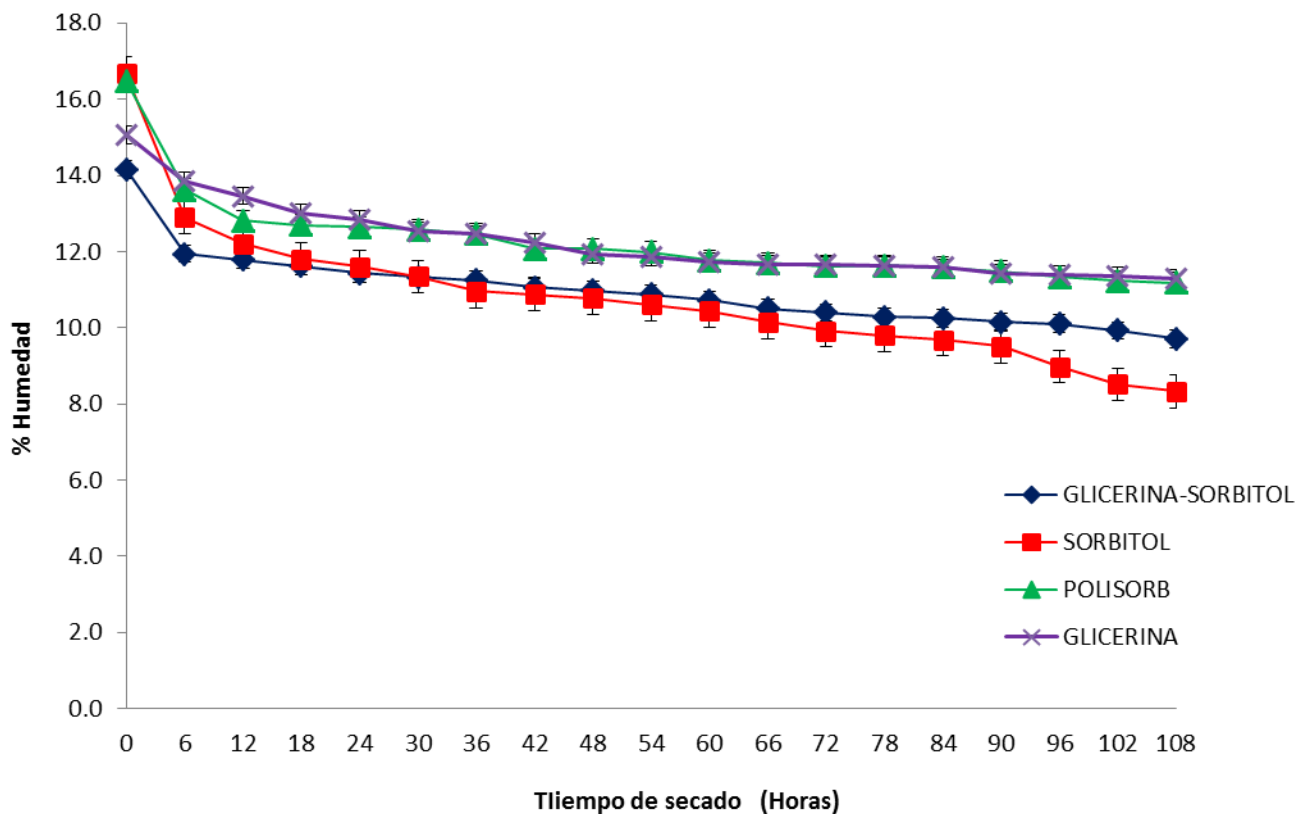
Por otro lado, las formulaciones de cubierta que contenían sorbitol y glicerina + sorbitol mostraron una curva de secado por debajo de las curvas de glicerina y polisorb (sorbitol- sorbitan), probablemente debido al efecto predominante del sorbitol, el cual actúa como un plastificante con un mínimo de contribución de moléculas de agua, debido a que es menos higroscópico. (Tapia-Blácido et al, 2011).

Tabla 4-6. Análisis de humedad en la cubierta a 15 % de Humedad relativa

Humedad en la cubierta %				
Hora de Muestreo	Glicerina + Sorbitol	Sorbitol	Polisorb	Glicerina
0	14,1568 (0,9122)	16,6765 (1,1094)	16,4858 (1,8723)	15,0514 (0,4687)
6	11,9439 (0,9178)	12,8899 (0,7178)	13,6297 (0,9055)	13,8442 (0,6396)
12	11,7930 (1,4352)	12,2120 (0,6331)	12,8096 (0,9370)	13,4604 (0,8568)
18	11,6230 (1,7472)	11,8036 (1,3541)	12,6940 (1,6292)	13,0220 (1,2599)
24	11,4279 (1,9773)	11,6068 (1,8211)	12,6423 (0,7953)	12,8437 (1,7498)
30	11,3348 (2,0901)	11,3483 (0,7572)	12,5780 (0,9252)	12,5442 (0,9925)
36	11,2545 (0,8600)	10,9558 (0,3858)	12,4567 (0,8487)	12,4540 (0,6863)
42	11,0640 (1,8935)	10,8814 (0,8636)	12,0728 (0,6663)	12,2332 (1,0800)
48	10,9845 (1,7786)	10,7825 (1,1710)	12,0657 (0,6986)	11,9132 (0,6497)
54	10,8732 (1,4650)	10,6073 (1,3769)	11,9824 (1,1874)	11,8454 (0,5392)
60	10,7334 (1,1629)	10,4367 (1,3594)	11,7659 (1,0156)	11,7193 (0,8636)
66	10,5129 (2,4254)	10,1499 (2,3417)	11,6995 (0,8154)	11,6546 (0,7235)
72	10,3975 (2,5086)	9,9192 (0,9532)	11,6204 (0,5035)	11,6440 (0,6423)
78	10,2844 (1,0569)	9,7962 (1,4611)	11,6314 (1,5592)	11,6335 (0,7552)
84	10,2541 (1,0463)	9,6869 (1,6554)	11,5779 (1,0596)	11,5764 (0,9802)
90	10,1549 (0,3714)	9,5116 (1,4852)	11,4865 (1,0114)	11,4386 (1,1013)
96	10,1002 (1,2065)	8,9780 (1,9286)	11,3383 (2,3712)	11,3896 (1,0237)
102	9,9275 (0,7991)	8,5155 (0,9658)	11,2250 (1,8186)	11,3721 (0,6015)
108	9,7100 (1,6334)	8,3306 (1,5349)	11,1866 (1,1757)	11,2823 (1,0904)

Los valores en paréntesis son las desviaciones estándar relativa de 6 datos del análisis de la humedad en la cubierta de los diferentes plastificantes.

Figura 4-2. Comparación de la humedad en la cubierta, Condición de Secado 15 % HR Y 25 °C entre diferentes formulaciones. (x): Glicerina; (◇): Glicerina + Sorbitol (▪): Sorbitol (Δ): Polisorb.



Normalmente, la formulación de la película de gelatina al inicio contiene entre 30% y 40% p/p de agua; después del proceso de secado secundario la cubierta usualmente contiene entre 8 – 16% p/p de agua dependiendo de la formulación empleada, la cual se cree que corresponde al agua absorbida por los grupos polares en la gelatina, o el agua estructural, la cual está ligada con las proteínas por puentes de hidrógeno (Gullapalli, 2010).

Teniendo en cuenta lo anterior y los resultados obtenidos en la presente investigación, si se desean cápsulas blandas de gelatina con un valor de humedad en la cubierta con valores cercanos al 8% p/p, la formulación con sorbitol sería la más adecuada ya que requiere menos tiempo de secado. Por otro lado, si se utilizan formulaciones plastificadas con glicerina o polisorb, se empleará más tiempo para llegar a un valor de 8% p/p si fuese necesario, dado que cada producto generalmente debe ser considerado caso por caso.

En el proceso de secado de cápsulas blandas con contenidos hidrofílicos, se presentan fenómenos de transferencia de calor y masa estos surgen en el momento en que la humedad se transfiere del sólido (cápsula) hacia el gas que lo rodea (aire en los túneles de secado). En un primer paso, el proceso de transferencia de calor es necesario para evaporar el líquido de la superficie del sólido. El segundo paso consiste en la transferencia de masa desde el interior del sólido hasta la superficie y la posterior transferencia hacia el gas. (Cengel *et al.*, 2011).

Durante el secado se diferencian dos aspectos fundamentales y tienen que ver con las condiciones externas e internas dentro del proceso, los materiales húmedos constan de dos fases, la fase sólida y la fase líquida. La fase sólida puede tener muchas propiedades físicas, químicas, estructurales, mecánicas, biomecánicas, entre otras, siendo estas las condiciones internas, que pueden afectar el secado del material. Por otra parte, sabemos que las condiciones externas tienen que ver directamente con la remoción de humedad por evaporación en la superficie del material a secar hacia el aire de secado.

Cuando comienza el secado, la velocidad de secado es casi constante debido a que la intensidad de secado es igual a la intensidad de evaporación del agua libre sobre la superficie, así que, en esta etapa, la intensidad de secado depende principalmente de las condiciones del aire de secado (temperatura, humedad, velocidad relativa del aire) y es casi independiente de los parámetros del material que se seca. Al siguiente periodo de secado se le conoce como el periodo de caída de velocidad del secado, en donde la velocidad de secado es controlada por el transporte de la humedad del material (condiciones internas), las cuales dependen del gradiente de la concentración de humedad y de la influencia de las características de los materiales húmedos (películas de gelatina con diferentes plastificantes) (Cengel *et al.*, 2011).

Como resultado general, para todas las formulaciones, se observó en la figura 4-2 que durante las primeras 6 horas de secado se pierde humedad rápidamente. Lo anterior se explica por la pérdida del agua libre desde la cubierta hacia el entorno, y en cierta medida por la captación de humedad por parte del PEG 400 contenido en la cápsula, tal como se evidencia en la curva de secado del contenido de las cápsulas durante las 6 primeras horas de secado, ver figura 4-4 el cual se expone posteriormente en el numeral de

análisis de humedad en contenido. Luego de las seis horas de secado la cubierta pierde humedad, pero a una menor intensidad, la cual depende en gran medida de las características de la cubierta de gelatina.

En la producción de cápsulas blandas de gelatina, el proceso de secado debe ser cuidadosamente controlado; debido a que eliminar mucha cantidad de agua puede resultar en cápsulas muy duras y quebradizas que tienden a desarrollar cubiertas que requieren más tiempo para disolverse. Por otra parte, un secado insuficiente puede resultar en cápsulas muy blandas que luego se vuelven pegajosas y se adhieren entre sí con el tiempo.

4.2.3 Análisis de humedad en el contenido.

En la figura 4-4 se observa que, para todas las formulaciones, durante las primeras 6 horas de secado hubo un incremento en la humedad del contenido. Esto se explica por la migración del agua desde la cubierta de gelatina hacia el contenido de la cápsula. La captación de humedad por parte del contenido de la cápsula se debe a la propiedad higroscópica del PEG400. Teniendo en cuenta que la formulación inicial del contenido para los diferentes ensayos es la misma, el orden del grado de captación de humedad es el siguiente: Polisorb > Sorbitol > Glicerina + sorbitol > Glicerina.

El menor grado de captación de humedad en las cápsulas que en su cubierta contenían glicerina, en comparación con la que contenía polisorb, se debe a que la glicerina tiene mayor capacidad de retener agua que el polisorb (Tapia-Blácido *et al.*, 2011), y por lo tanto evita que la migración del agua hacia el contenido se presente en mayor grado. Las cápsulas que contenían sorbitol y glicerina + sorbitol, presentaron un comportamiento intermedio.

Luego de transcurridas 6 horas de secado, la humedad en el contenido comenzó a disminuir con el tiempo de secado ver figura 4-4. Esto se debe a la migración del agua desde el contenido hacia la cubierta, la cual simultáneamente está cediendo agua al entorno, como consecuencia del flujo de aire, la temperatura y la humedad relativa.

En la figura 4-3 se ilustra la dinámica del proceso de secado para las cápsulas blandas de gelatina, desde la salida del molde de la máquina encapsuladora hasta la salida del

túnel de secado secundario. Generalmente las formulaciones que contienen PEG 400, presentan entre 6 – 10% p/p de agua. Por lo tanto, las formulaciones de gelatinas plastificadas con glicerina o de su combinación con sorbitol en la proporción 1:1, fueron las que más se acercaron al rango aceptado de humedad en contenido luego de 108 horas de secado (11,04% y 11,25% respectivamente).

Figura 4-3. Dinámica de la migración del agua durante el proceso de secado de la CBG: (A) migración del agua desde la cascarilla hacia el contenido; (B) migración del agua desde el contenido hacia la cascarilla; y (C) pérdida del agua desde la cascarilla hacia el entorno

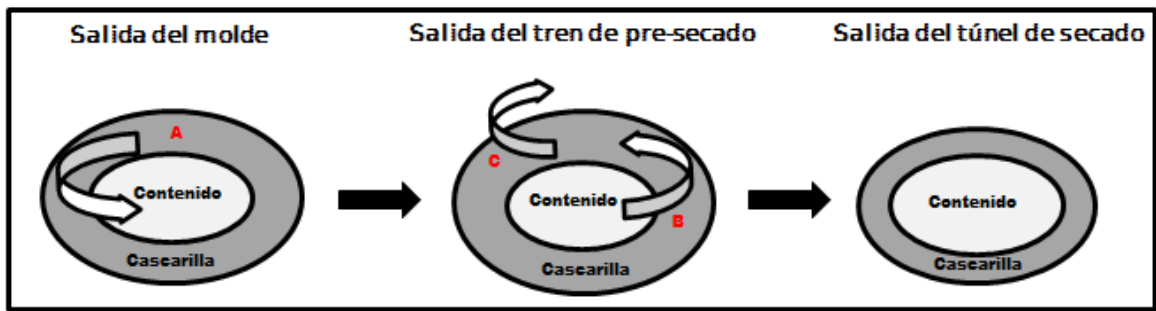
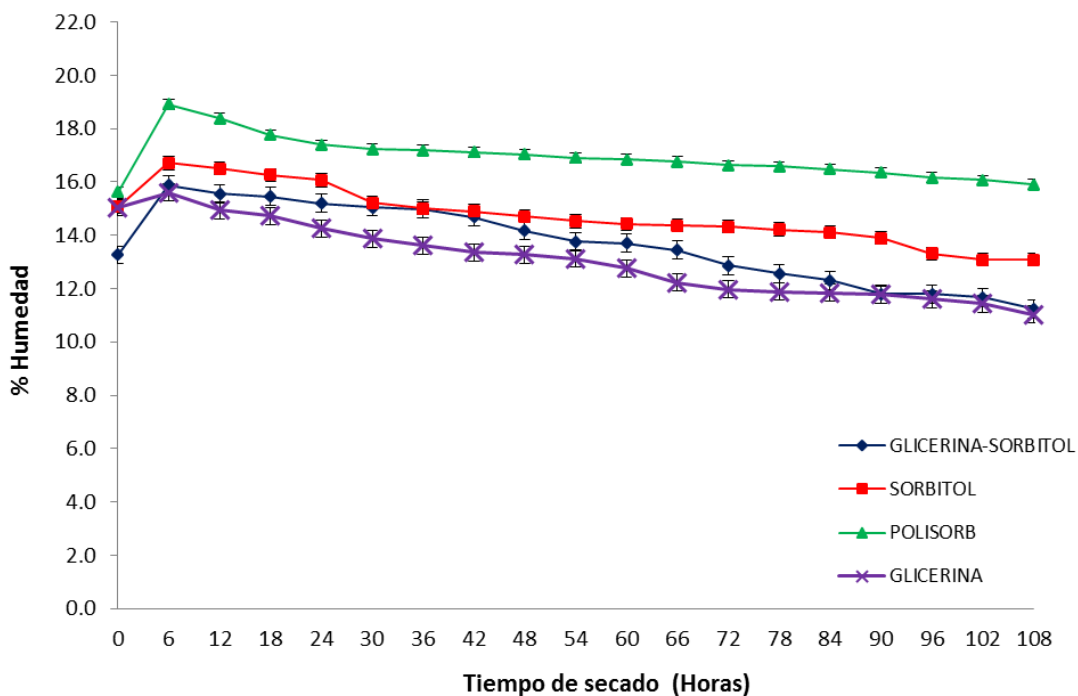


Tabla 4-7. Análisis de humedad en contenido a 15 % de humedad relativa

Humedad en contenido %				
Hora de Muestreo	Glicerina + Sorbitol	Sorbitol	Polisorb	Glicerina
0	13,2630 (1,6618)	15,0718 (0,4186)	15,6282 (0,5082)	15,0477 (0,4036)
6	15,8881 (1,8781)	16,7140 (1,5972)	18,9118 (2,1723)	15,6006 (0,4187)
12	15,5699 (1,8585)	16,5051 (1,1674)	18,3805 (0,6370)	14,9344 (0,3516)
18	15,4465 (1,6036)	16,2567 (0,7567)	17,7713 (0,6926)	14,7275 (1,1528)
24	15,1948 (1,0378)	16,0686 (0,5242)	17,3923 (1,4887)	14,2637 (0,8662)
30	15,0580 (1,4723)	15,2212 (1,8345)	17,2325 (0,8400)	13,8749 (0,8475)
36	14,9780 (1,0967)	15,0083 (1,6266)	17,1817 (0,6905)	13,6180 (2,6027)
42	14,6847 (1,0338)	14,9005 (0,8348)	17,1216 (0,8632)	13,3541 (1,1443)
48	14,1700 (2,4470)	14,7138 (1,1364)	17,0375 (0,8064)	13,2633 (1,5070)
54	13,7662 (0,5839)	14,5349 (0,6208)	16,9027 (0,9353)	13,1280 (0,6351)
60	13,6997 (1,0613)	14,4251 (0,4912)	16,8381 (1,8729)	12,7578 (0,8435)
66	13,4453 (1,8111)	14,3699 (1,2581)	16,7527 (1,0184)	12,2292 (2,2658)
72	12,8623 (1,5935)	14,3285 (1,0638)	16,6189 (0,7759)	11,9617 (0,4053)
78	12,5681 (0,9953)	14,2127 (0,7531)	16,5777 (1,6078)	11,8941 (0,6057)
84	12,3185 (1,7490)	14,1119 (0,7523)	16,4864 (1,6277)	11,8430 (0,5878)
90	11,7977 (1,7963)	13,8982 (1,9576)	16,3584 (1,8722)	11,7675 (0,7920)
96	11,7919 (2,0878)	13,3138 (1,4214)	16,1661 (1,3600)	11,6063 (0,9691)
102	11,6704 (2,2731)	13,0855 (0,5571)	16,0643 (1,7840)	11,4372 (1,3256)
108	11,2466 (3,3499)	13,0888 (1,0647)	15,9122 (1,3218)	11,0386 (2,3051)

Los valores en paréntesis son las desviaciones estándar relativas de 6 datos de la humedad en contenido de los diferentes plastificantes.

Figura 4-4 Comparación de las diferentes formulaciones, en el análisis de humedad en contenido, Condición de Secado 15 % HR y 25 °C entre diferentes formulaciones. (x): Glicerina; (◇): Glicerina + Sorbitol (▪): Sorbitol (Δ): Polisorb



Indudablemente durante el secado hay un cambio en el contenido de humedad del relleno de la cápsula. Para el caso de un producto formulado con un principio activo, y eventualmente otros componentes, la migración del agua desde la cubierta hacia el contenido puede resultar en cristalización de los componentes inicialmente solubilizados. Serajuddin *et al.* (1986), por ejemplo, reporta la cristalización de un compuesto de prueba solubilizado en una formulación con PEG 400 luego de ser encapsulado, debido a la migración del agua desde la cubierta hacia el contenido de la cápsula.

Ahumada *et al* (2012) y Yurquina *et al* (2007), describen una disminución de la solubilidad del acetaminofén en mezclas PEG 400 + agua, a medida que aumenta el contenido de agua en la mezcla cosolvente. Similarmente Cárdenas *et al* (2015) reportan una disminución en la solubilidad del meloxicam a medida que aumenta el contenido de agua en una mezcla cosolvente de PEG 400 + agua. Por otra parte, Soltanpour *et al*

(2014) obtuvo la máxima solubilidad de la pioglitazona HCl en mezclas de PEG 400 + agua (80% + 20%). Teniendo en cuenta lo anterior, la migración de agua desde la cubierta hacia el contenido podría representar una desventaja en solo en algunos casos, dependiendo del comportamiento de la solubilidad de los principios activos en los vehículos empleados para solubilizarlos.

Adicionalmente, vale la pena mencionar dos aspectos de la migración del agua y su influencia en la estabilidad física de un compuesto disuelto en cápsulas. En primer lugar, aunque un compuesto disuelto en un vehículo para la encapsulación pueda exhibir precipitación tras la exposición a un mayor nivel del agua durante la etapa de secado primario, el compuesto puede volver a disolverse en el vehículo luego de la eliminación del exceso de agua durante la etapa de secado secundario (Gullapalli, 2010).

Durante el proceso de desarrollo de una formulación para cápsula blanda, se deben tener en cuenta los procesos de migración del agua, de manera que se eviten los problemas anteriormente mencionados. Algunos de los ensayos empleados normalmente a escala de laboratorio consisten en solubilizar los principios activos en una cantidad fija de solvente, y luego adicionar agua a dos niveles (por ejemplo, nivel bajo 8% p/p y nivel alto 16% p/p de agua) para simular el proceso de migración de agua durante el secado primario y secundario respectivamente. Luego del almacenamiento, aquellas formulaciones que no presenten cristalización podrían ser encapsuladas como una solución sin los inconvenientes debidos al cambio de humedad en el contenido.

Finalmente, el grado de la migración de agua dentro de la cápsula blanda y la estabilidad física máxima de un producto de cápsula blanda se puede controlar a través de la selección cuidadosa de un vehículo solubilizante adecuado, como relleno, y un plastificante adecuado en la cubierta de gelatina.

4.3 Efectos de las condiciones de secado a una humedad relativa de 25% y temperatura de 25°C.

4.3.1 Análisis de dureza

Según se observa en la gráfica 4-5 de dureza para la condición de 25% HR, la diferencia entre el comportamiento de las líneas que representan cada formulación, es menos perceptible comparada con las gráficas de comportamiento de dureza a 15% HR. Es decir que, si se desea estudiar el efecto aumentado de los materiales de formulación de las películas de gelatina, sobre la dureza de las cápsulas, resultaría más conveniente trabajar con condiciones más drásticas de secado (por ejemplo 15% HR). Aunque se evidenció diferencia estadística significativa, a lo largo del secado entre las formulaciones, se observa que los valores de dureza de las cápsulas de gelatina son similares en el tiempo final de secado (9,3N para glicerina – sorbitol, 9,2 N para glicerina, 9,1N para sorbitol, y 8,7N para Polisorb). Durante las primeras 6 horas de secado se produjo un aumento significativo de la dureza de las cápsulas, debido a la rápida pérdida de agua de la cubierta de gelatina.

Las formulaciones plastificadas con glicerina y con polisorb (sorbitol- sorbitan) presentaron un comportamiento muy similar, al igual que lo observado a la condición de 15% HR, siendo esta diferencia mucho menos marcada a 25% de humedad relativa.

Entre tanto, las formulaciones plastificadas con sorbitol y glicerina – sorbitol a esta condición, tendieron a valores inferiores de dureza al compararlas con los valores a la condición de 15% HR, para el mismo tipo de formulación. Por lo tanto, se puede deducir que el sorbitol genera cápsulas más duras y dicha variable se ve afectada por la humedad relativa durante el secado, incluso cuando se encuentra en combinación con la glicerina.

El hecho de que cápsulas de gelatina con glicerina generen cápsulas con menor dureza se debe a su efecto plastificante directo; mientras que el sorbitol en la cubierta de la cápsula, actúa como plastificante indirecto, dependiendo de su capacidad de retener el agua, la cual se pierde durante la etapa de secado. También se ha teorizado que un plastificante con una temperatura más baja de transición vítrea (T_g) tendría un efecto

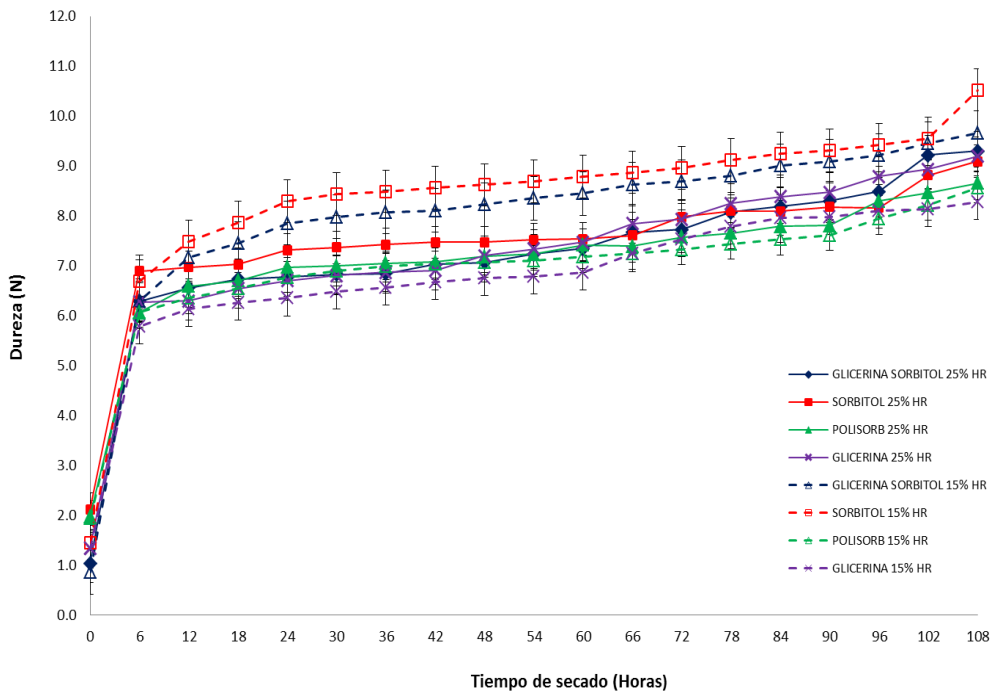
plastificante más pronunciado. De esta manera, la eficacia de glicerina también podría explicarse por su menor Tg (-93°C) en comparación con sorbitol (-3°C) (Gullapalli, 2010).

Tabla 4-8 Análisis de dureza a 25 % de humedad relativa

DUREZA (N)				
Hora de Muestreo	Glicerina + Sorbitol	Sorbitol	Polisorb	Glicerina
0	1,0433 (9,4627)	2,1200 (9,2201)	1,9733 (6,0888)	1,3367 (8,4466)
6	6,2933 (1,2693)	6,8933 (5,5982)	6,0633 (2,6868)	6,2733 (3,0457)
12	6,5567 (2,4316)	6,9700 (4,4285)	6,5897 (4,1825)	6,3 (2,0842)
18	6,7367 (1,3691)	7,0267 (1,7898)	6,7033 (3,2420)	6,5467 (2,913)
24	6,7767 (1,3556)	7,3133 (2,9334)	6,9700 (2,5872)	6,7000 (3,8802)
30	6,8267 (1,3009)	7,3667 (3,7275)	6,9967 (4,6044)	6,8067 (3,0117)
36	6,8467 (1,4871)	7,4233 (1,6849)	7,05 (4,5125)	6,8667 (2,8958)
42	7,0300 (1,8355)	7,4700 (2,0544)	7,0800 (3,4875)	6,91 (3,0487)
48	7,0700 (1,2494)	7,4700 (1,6168)	7,1867 (2,0907)	7,2000 (1,7869)
54	7,2333 (1,7766)	7,5200 (2,1357)	7,2367 (2,5527)	7,3400 (2,2797)
60	7,3433 (1,6146)	7,5400 (2,988)	7,42 (,4.5518)	7,4733 (4,2450)
66	7,6733 (1,3817)	7,6100 (2,7467)	7,3967 (2,3412)	7,8500 (3,4887)
72	7,7300 (1,6694)	7,9833 (2,0826)	7,58 (2,5553)	7,9367 (3,1648)
78	8,0800 (1,7491)	8,1033 (3,3127)	7,6600 (2,4145)	8,2533 (2,7873)
84	8,1862 (1,5734)	8,0967 (1,6692)	7,7933 (1,8742)	8,3833 (2,1495)
90	8,2967 (2,0768)	8,1833 (3,4426)	7,8100 (3,2313)	8,4733 (3,2199)
96	8,4867 (1,2541)	8,1667 (1,800)	8,3033 (2,2248)	8,7900 (2,8398)
102	9,2200 (1,3475)	8,8167 (2,2107)	8,4633 (,3.3633)	8,9367 (4,4806)
108	9,3000 (1,0929)	9,0967 (2,1888)	8,6533 (2,0298)	9,1933 (1,7824)

Los valores en paréntesis son las desviaciones estándar relativas de los 15 datos del análisis de dureza de los diferentes plastificantes

Figura 4-5 Comparación de las diferentes formulaciones, en el análisis de Dureza. Condición de Secado 25 % y 15 % HR y 25 °C entre diferentes formulaciones. (x): Glicerina; (◇): Glicerina + Sorbitol (▪): Sorbitol (Δ): Polisorb



De acuerdo con los resultados obtenidos, hasta este punto, las formulaciones con glicerina, sorbitol y su combinación con glicerina en la proporción 1:1, podrían generar cápsulas blandas con una dureza adecuada (8 – 10N) luego de 78 horas de secado; mientras que las formulaciones plastificadas con polisorb, alcanzaron una dureza óptima luego de 96 horas de secado. Con base en lo anteriormente descrito, a 25% HR se requiere más tiempo para alcanzar una dureza mayor a 8N, si se compara con la condición a 15% de HR. Sin embargo, durante esta etapa se debe considerar también la

humedad en la cubierta de gelatina y en el contenido de la cápsula, las cuales se describen a continuación.

4.3.2 Análisis de humedad en la cubierta.

De acuerdo a la figura 4-6 la formulación plastificada con glicerina fue menos susceptible al cambio de condición, seguida de la formulación plastificada con Polisorb. Por otro lado, las formulaciones que contenían sorbitol fueron más susceptibles al cambio en el parámetro de humedad relativa, siendo los valores de humedad en la cubierta más altos a 25% HR que a 15%HR, a lo largo de la curva de secado. Similarmente a lo observado a la condición de 15% HR, la formulación con sorbitol necesitaría menos tiempo para llegar a una humedad cercana al 8% (valor obtenido: 9,82% luego de 108 horas de secado).

Se encontró que las cápsulas con películas de gelatina plastificadas con glicerina presentaron un mayor contenido de humedad, lo cual también ha sido reportado por otros autores (Thawien, 2013). La glicerina al ser más higroscópica que el sorbitol tiene mayor capacidad de retener agua, debida a las interacciones de enlaces de hidrogeno. La glicerina, con un peso molecular inferior al sorbitol u otros polioles, tiene un mayor número de grupos hidroxilo por mol y una mayor capacidad de formar puentes de hidrogeno (Gullapalli, 2010), consecuentemente exhibiendo un mayor efecto en la retención de agua durante la etapa de secado.

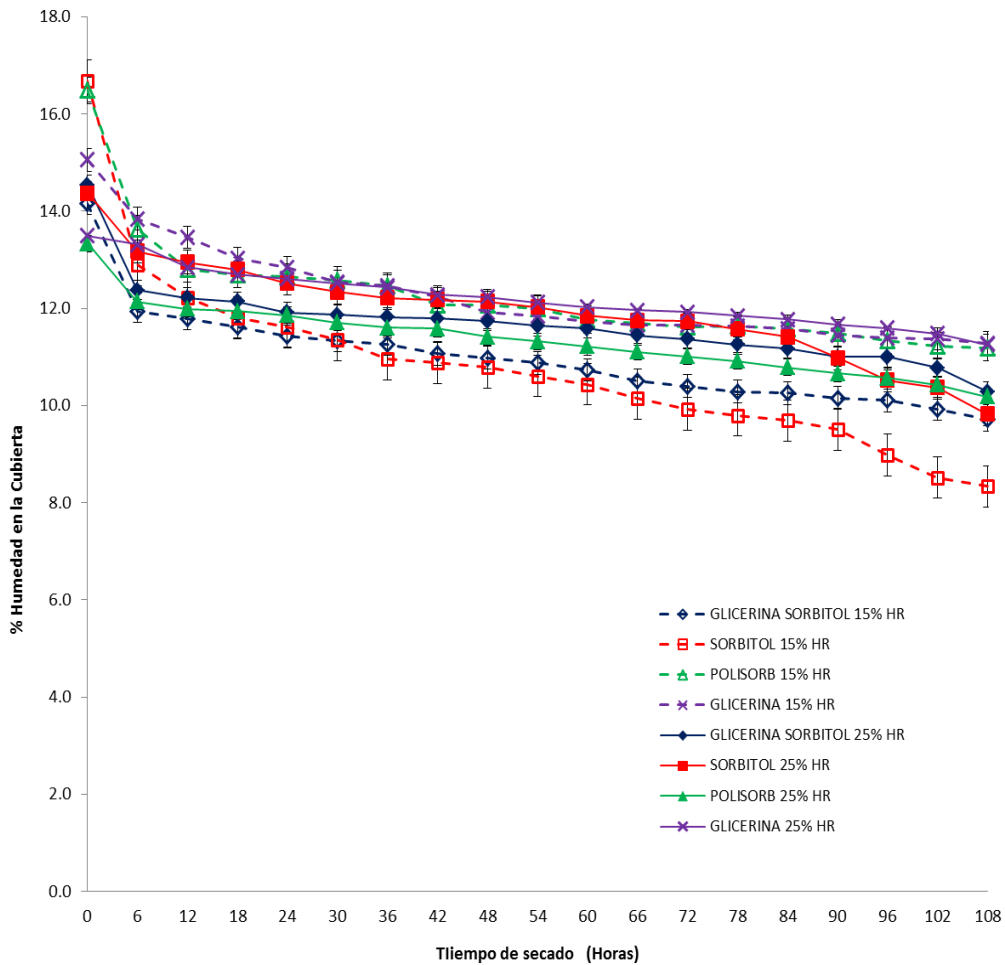
Fang y colaboradores (2011) estudiaron el secado de cápsulas blandas de gelatina con relleno de polietilenglicol (PEG) 400 a varias temperaturas (25, 29 y 33°C) y humedades relativas (12, 20 y 25% HR). El efecto de la humedad relativa sobre el secado de la cubierta fue insignificante y las curvas de secado en todas las tres condiciones de HR fueron similares. Sin embargo, la temperatura tuvo efectos significativos sobre el secado de las cápsulas con relleno de PEG. Por lo tanto, estos autores afirman que el secado de cápsulas con relleno de PEG no se ve afectado a condiciones de humedad relativa bajas (Fang *et al.*, 2011). En contraposición a estos autores, en esta investigación se obtuvieron diferencias estadísticas significativas a diferentes humedades relativas, especialmente en las formulaciones de películas de gelatina que contienen sorbitol, por lo que debe haber un efecto sinérgico entre las variables de humedad relativa y tipo de plastificantes.

Tabla 4-9 Analisis de humedad en la cubierta a 25% de humedad relativa.

HUMEDAD EN LA CUBIERTA %				
Hora de Muestreo	Glicerina + Sorbitol	Sorbitol	Polisorb	Glicerina
0	14,5335 (0,8235)	14,3648 (0,6968)	13,3338 (1,7860)	13,4944 (0,7343)
6	12,3723 (12658)	13,1696 (0,5597)	12,1408 (0,8893)	13,3174 (0,8136)
12	12,2175 (1,1060)	12,949 (0,5597)	11,986 (0,8512)	12,84 (0,8933)
18	12,1335 (0,5705)	12,7961 (0,6014)	11,94 (0,6954)	12,6959 (0,5715)
24	11,9155 (1,2321)	12,5112 (0,7494)	11,8598 (0,6630)	12,6036 (0,5297)
30	11,8632 (0,681)	12,3324 (0,5682)	11,7089 (0,7898)	12,5176 (0,6560)
36	11,8188 (0,5778)	12,211 (0,6141)	11,6046 (0,4100)	12,4291 (0,5897)
42	11,7856 (0,4879)	12,1768 (0,4739)	11,5822 (0,7314)	12,2765 (0,7175)
48	11,7318 (0,8033)	12,1386 (0,6350)	11,4162 (0,8079)	12,2286 (0,9538)
54	11,6349 (0,8412)	12,0275 (0,5743)	11,3174 (0,9212)	12,1219 (0,5857)
60	11,5842 (0,8717)	11,8492 (0,6613)	11,2108 (0,6114)	12,0273 (0,5546)
66	11,4421 (0,600)	11,7493 (0,7734)	11,105 (0,6164)	11,958 (0,5717)
72	11,3668 (0,8764)	11,734 (1,4223)	11,0079 (0,8971)	11,9234 (0,6108)
78	11,2551 (0,5963)	11,5743 (0,6051)	10,9159 (0,8619)	11,85 (0,6558)
84	11,172 (0,5328)	11,4087 (1,1162)	10,7815 (0,8090)	11,769 (0,7617)
90	10,9994 (0,5310)	10,9786 (0,6735)	10,6592 (0,7348)	11,6698 (0,6454)
96	10,9953 (1,0315)	10,5222 (0,8410)	10,5615 (1,0668)	11,591 (0,5283)
102	10,773 (1,0470)	10,3646 (1,1653)	10,4285 (0,9643)	11,4756 (0,7333)
108	10,2798 (1,8612)	9,8202 (1,3362)	10,1804 (0,4546)	11,2532 (0,6751)

Los valores en paréntesis son las desviaciones estándar relativas de los 15 datos del análisis de dureza de los diferentes plastificantes

Figura 4-6 Comparación de las diferentes formulaciones, en el análisis de humedad en la Cubierta. Condición de Secado 25 % y 15 % de HR y 25 °C entre diferentes formulaciones. (x): Glicerina; (◇): Glicerina + Sorbitol (•): Sorbitol Δ): Polisorb



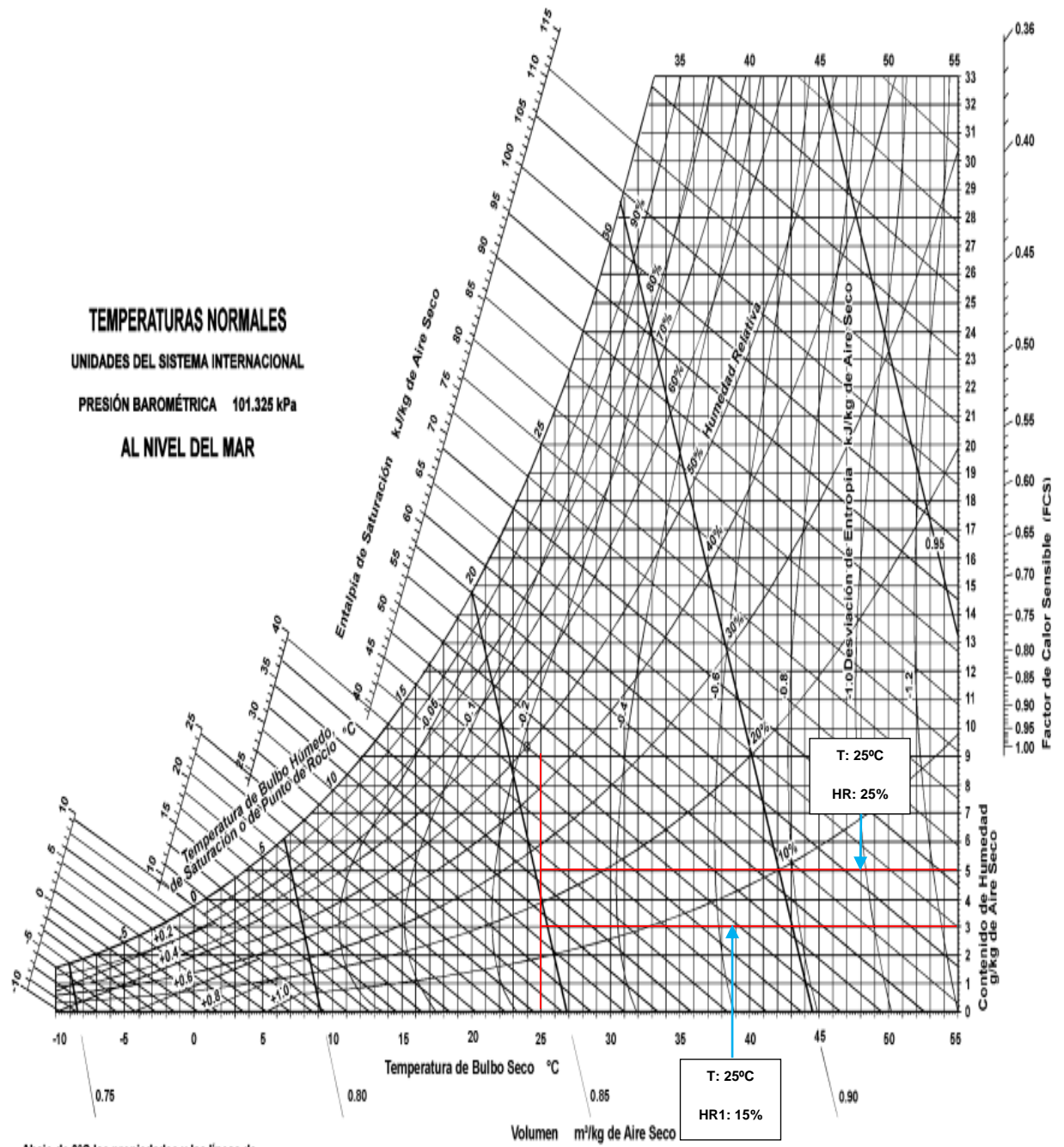
Cuando se tiene la misma formulación, la misma temperatura y cambian las condiciones del aire de secado con humedades del 15 y el 25 %, se hace necesario estudiar este proceso a través de la psicrometría, que estudia las propiedades termodinámicas de mezclas de gas con vapor. En los procesos en los que se hallan involucradas estas mezclas hay transferencia de masa y energía. El término vapor se aplica a la sustancia que ingresa o sale de la mezcla (por cambio de fase) y gas a la/las sustancias que durante todo el proceso permanecen en ese estado y no cambian de fase de acuerdo a

lo anterior encontramos un proceso similar a la transferencia de masa y calor que se experimenta en el secado de cápsula blanda. (Vera, 2012).

Para el caso de estudio en los túneles de secado se tenía una temperatura constante de 25 °C, a dos condiciones de humedad relativa de 15% y 25 %, las cuales se revisaron en la carta psicométrica Ver Figura 4-7 para determinar la transferencia de masa, teniendo en cuenta que esta da una aproximación del contenido de agua en el aire a diferentes humedades relativas y así mismo poder determinar cuál es la capacidad de transferencia de masa en el sistema sólido – vapor (cápsula –aire).

De acuerdo a lo anteriormente descrito y según la figura 4-7 a 25 % de humedad relativa leyendo a 25° C en el eje X (temperatura de bulbo seco), ascendiendo verticalmente por esta línea hasta cruzar la línea de humedad relativa a 25 % y desplazándose hacia la derecha, en el eje Y se obtiene el valor de humedad absoluta g./Kg. de aire seco, se observa un mayor contenido del agua en el aire con datos de 5 g/Kg Aire Seco y al 15 % se obtiene un menor contenido del agua en el aire con datos de 3 g/Kg de aire seco. Podemos decir entonces que al 15 % de humedad relativa el proceso de secado es más drástico si se compara con la humedad relativa del 25 %.

Figura 4-7 Carta Psicrométrica



Abajo de 0°C las propiedades y las líneas de desviación de la entalpia son para el hielo

Los procesos de acondicionamiento de aire en la industria farmacéutica constan de diferentes etapas, entre las cuales se encuentran: Toma de aire externo (dependiendo de la calidad de aire requerida), mezcla de carga de aire externa con retorno, deshumidificación, enfriamiento y suministro a las áreas de procesamiento. Todos estos hacen parte de las operaciones unitarias en los sistemas de apoyo crítico que se encuentran retiradas de las áreas de procesamiento del producto. La humedad relativa del ambiente es ajustada en los procesos de deshumidificación, a través de un proceso de adsorción en una rueda desecante. Este proceso de remoción de agua (de transporte de masa de agua hacia la rueda), depende del nivel de saturación de la rueda desecante. Para reducir dicho nivel de saturación se incrementa la temperatura de la superficie de la rueda desecante, lo que permite que, a menor nivel de saturación, el sistema tenga la capacidad de remover mayores cantidades de agua del aire de proceso. Esto implica que, a menores humedades relativas del aire de suministro en los túneles, se requiere suministrar una cantidad de calor mayor en la rueda desecante, y por lo tanto, un consumo energético mayor en los quemadores de gas que calientan el aire de combustión.

El aire a 25% de humedad relativa se satura mucho más rápidamente que a 15% debido a que, la humedad relativa, por definición es el porcentaje de saturación de un volumen específico de aire a una temperatura específica, se necesitaría más recambio al 25 % porque el sistema está más cerca de la saturación.

Por tal razón la condición de secado óptima que requiere el producto bien sea a una humedad relativa del 15 o 25 % va a depender del costo beneficio que genere para la compañía, asociado a la naturaleza del producto.

4.3.3 Análisis de humedad en el contenido

Al igual que en la condición de secado con el 15% de humedad relativa, en la condición de 25% de humedad relativa, se observaron diferencias estadísticas significativas entre las curvas de secado, ver figura 4-10. Cuando se evaluó la humedad en el contenido de las cápsulas, se observó que el contenido de humedad en cápsulas plastificadas con glicerina, y glicerina – sorbitol presentaron valores inferiores, a lo largo de la curva de secado, posiblemente como resultado de que la glicerina, en ambos casos, capta

humedad del contenido y permite luego la difusión del agua hacia el entorno, más efectivamente que las cápsulas plastificadas solamente con sorbitol y polisorb.

Similarmente a lo observado a la condición de 15% HR, las formulaciones con glicerina y con la combinación glicerina + sorbitol en la proporción 1:1, después de 108 horas de secado, alcanzaron valores de humedad cercanos al rango 8 -10% (valor obtenido: 10,14 y 10,63% respectivamente). Mientras que con las otras dos formulaciones se obtuvieron valores por encima del 15%, lo que sugiere mayores tiempos de secado para lograr valores entre aproximadamente 8 – 10%.

Se ha reportado en la literatura que las películas de proteínas plastificadas con glicerina son más permeable al vapor de agua que aquellas plastificadas con sorbitol (Gullapalli, 2010; Thawien, 2013), y por tal razón se espera que el porcentaje de agua en el contenido sea menor para este tipo de cápsulas, siempre y cuando las condiciones de secado establecidas lo permitan. La incorporación de plastificantes modifica la organización molecular de la red de la gelatina, con un aumento de volumen libre. La red se hace menos densa y, como consecuencia más permeable. La permeabilidad aumenta con contenido de plastificante, lo que podría estar relacionado con la hidrofilia de las moléculas de plastificante, favoreciendo la adsorción y desorción de moléculas de agua, resultando en una mayor permeabilidad al vapor de agua (Thawien, 2013).

La formulación plastificada con polisorb (sorbitol- sorbitan) fue menos susceptible al cambio de condición, seguida por las formulaciones plastificadas con glicerina, y glicerina + sorbitol. Por otro lado, la formulación que contenía solamente sorbitol, fue más susceptible al cambio en el parámetro de humedad relativa, como se observó en las mediciones de dureza y humedad en cubierta, siendo los valores de humedad en contenido más altos a 25% HR que a 15%HR, a lo largo de la curva de secado. De acuerdo a lo anterior se puede afirmar que cuando se modifica la humedad relativa, las variables de control de secado de las cápsulas blandas de gelatina son susceptibles, en mayor o menor magnitud dependiendo del material plastificante.

En este caso del análisis de humedad en contenido podría hablarse de una transferencia de masa de un sistema líquido-líquido donde se tienen dos líquidos con igual característica química (agua) pero que por diferencia de concentraciones en la cubierta y contenido, el sistema buscará llegar al equilibrio mediante el desplazamiento molecular de la zona de mayor concentración a la zona de menor concentración, en este caso la frontera estaría delimitada por la cubierta de la cápsula (Cengel *et al.*, 2011).

Tabla 4-10 Análisis de humedad en contenido a 25% de Humedad relativa

HUMEDAD EN CONTENIDO %				
Hora de Muestreo	Glicerina + Sorbitol	Sorbitol	Polisorb	Glicerina
0	13,8664 (0,5909)	16,0317 (0,3400)	15,1660 (0,3400)	14,4154 (0,6451)
6	16,5903 (0,6139)	18,9314 (0,5005)	18,4748 (0,7529)	15,4722 (0,9370)
12	15,2711 (0,9259)	18,3993 (0,6028)	17,9315 (0,3392)	14,2773 (0,5196)
18	14,4418 (0,5914)	18,1752 (0,4099)	17,4337 (0,3031)	14,0687 (0,6633)
24	14,2377 (0,7421)	18,0984 (0,3438)	17,3601 (0,5051)	13,4614 (0,5325)
30	13,6319 (1,6202)	18,0316 (0,3321)	17,2138 (0,5326)	13,2091 (0,5547)
36	13,4719 (0,6860)	17,8323 (0,6356)	17,1443 (0,6160)	13,1677 (0,4752)
42	13,1591 (0,4858)	17,6331 (1,0270)	17,0169 (0,3540)	13,0773 (0,3754)
48	12,8810 (0,7517)	17,5733 (1,0949)	16,9170 (0,3593)	12,9664 (0,4055)
54	12,7731 (1,2034)	17,4989 (1,4360)	16,8556 (0,3474)	12,0929 (0,2951)
60	12,6589 (1,2314)	17,4359 (0,4811)	16,8465 (0,2319)	11,8136 (0,4296)
66	12,6168 (1,1035)	17,3787 (1,1917)	16,5219 (0,4577)	11,6505 (0,6413)
72	12,5526 (0,8165)	17,2702 (0,7202)	16,5373 (0,3598)	11,3741 (0,5949)
78	12,5341 (0,9125)	17,1260 (0,3306)	16,4605 (0,2967)	11,3819 (0,8785)
84	12,5011 (0,8619)	16,9883 (0,7859)	16,3289 (0,6019)	11,2194 (0,6012)

HUMEDAD EN CONTENIDO %				
90	12,4454 (1,0865)	16,7401 (0,4806)	16,2724 (0,4920)	11,0025 (0,5452)
96	12,3655 (0,9991)	16,3624 (0,4199)	16,0740 (0,6204)	10,7303 (1,4251)
102	11,0521 (0,3019)	16,2905 (0,3700)	15,9474 (0,2927)	10,3780 (0,8788)
108	10,6313 (11264)	15,4489 (0,7711)	15,7860 (0,7757)	10,1358 (0,6607)

Los valores en paréntesis son las desviaciones estándar relativas de los 6 datos del análisis de humedad en contenido de los diferentes plastificantes

Figura 4-8 Comparación de las diferentes formulaciones, en el análisis de humedad en contenido, Condición de Secado 25 % y 15 % HR y 25 °C entre diferentes formulaciones. (x): Glicerina; (◇): Glicerina + Sorbitol (▪): Sorbitol (Δ): Polisorb

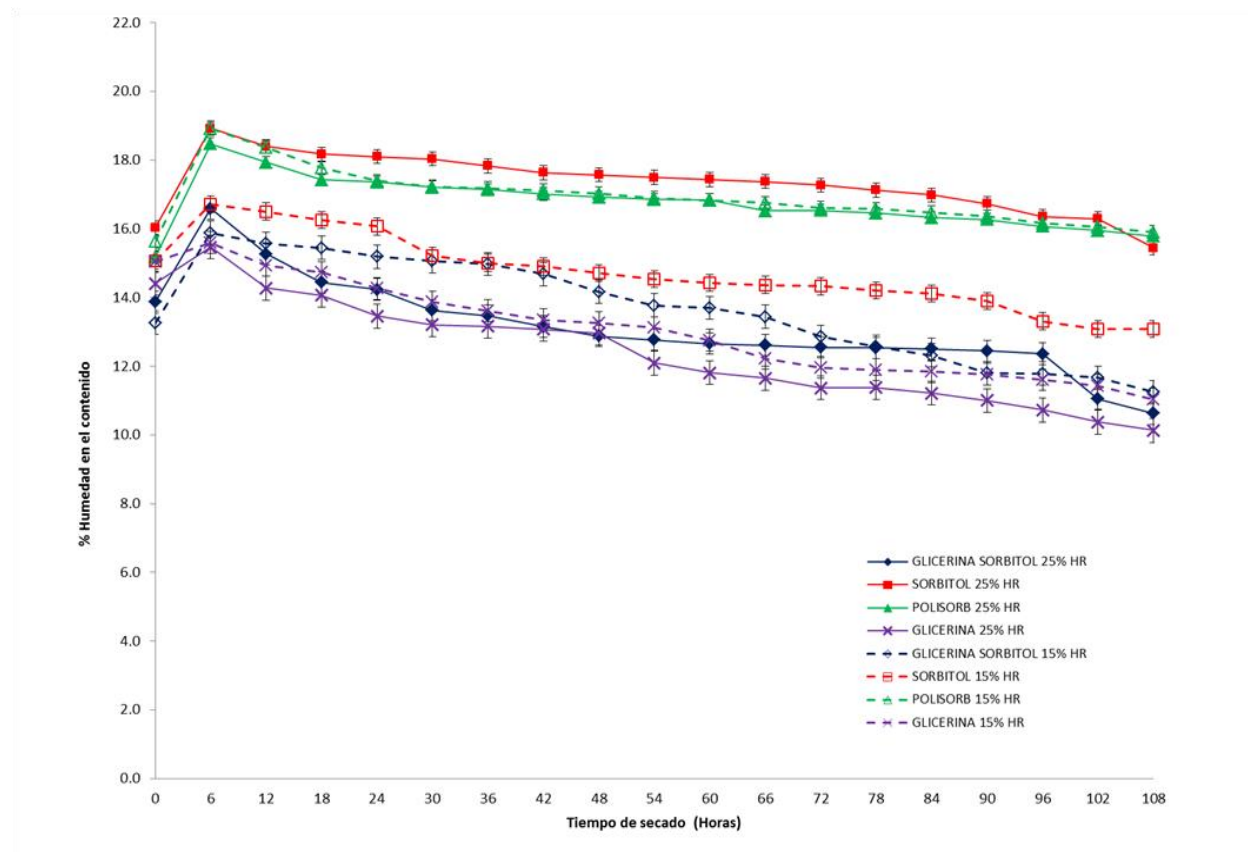
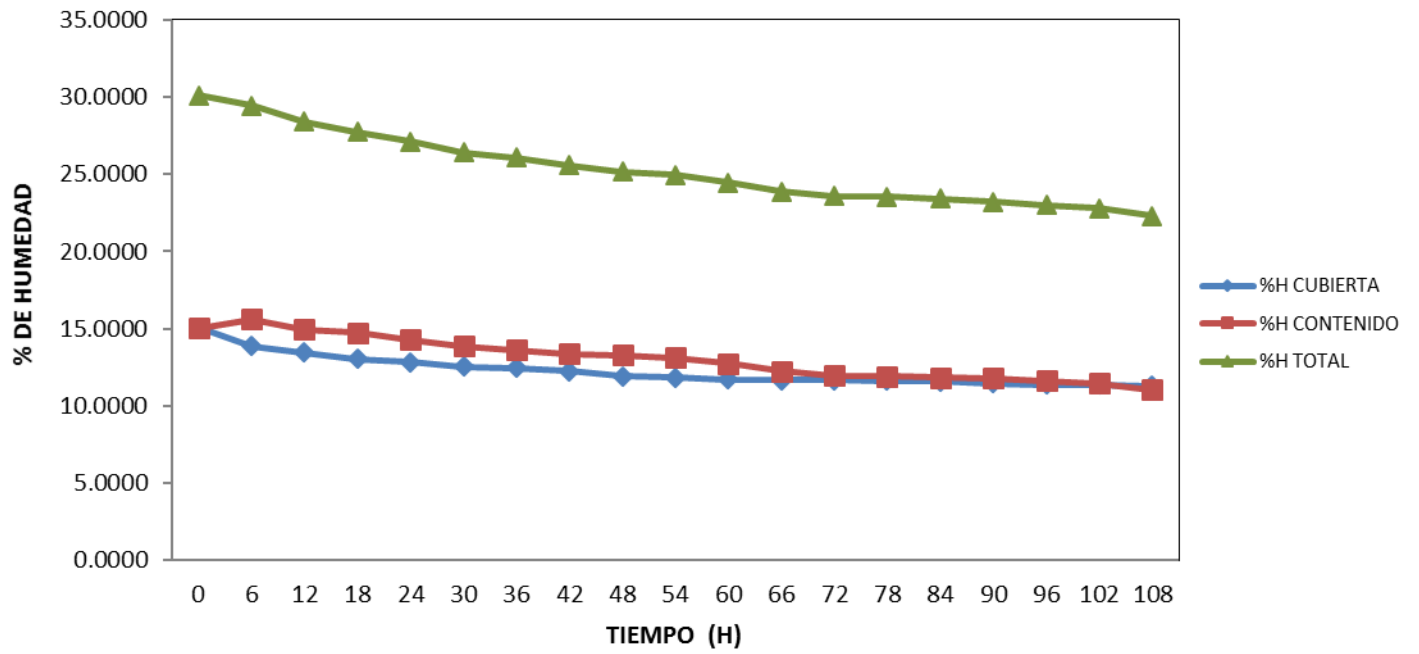
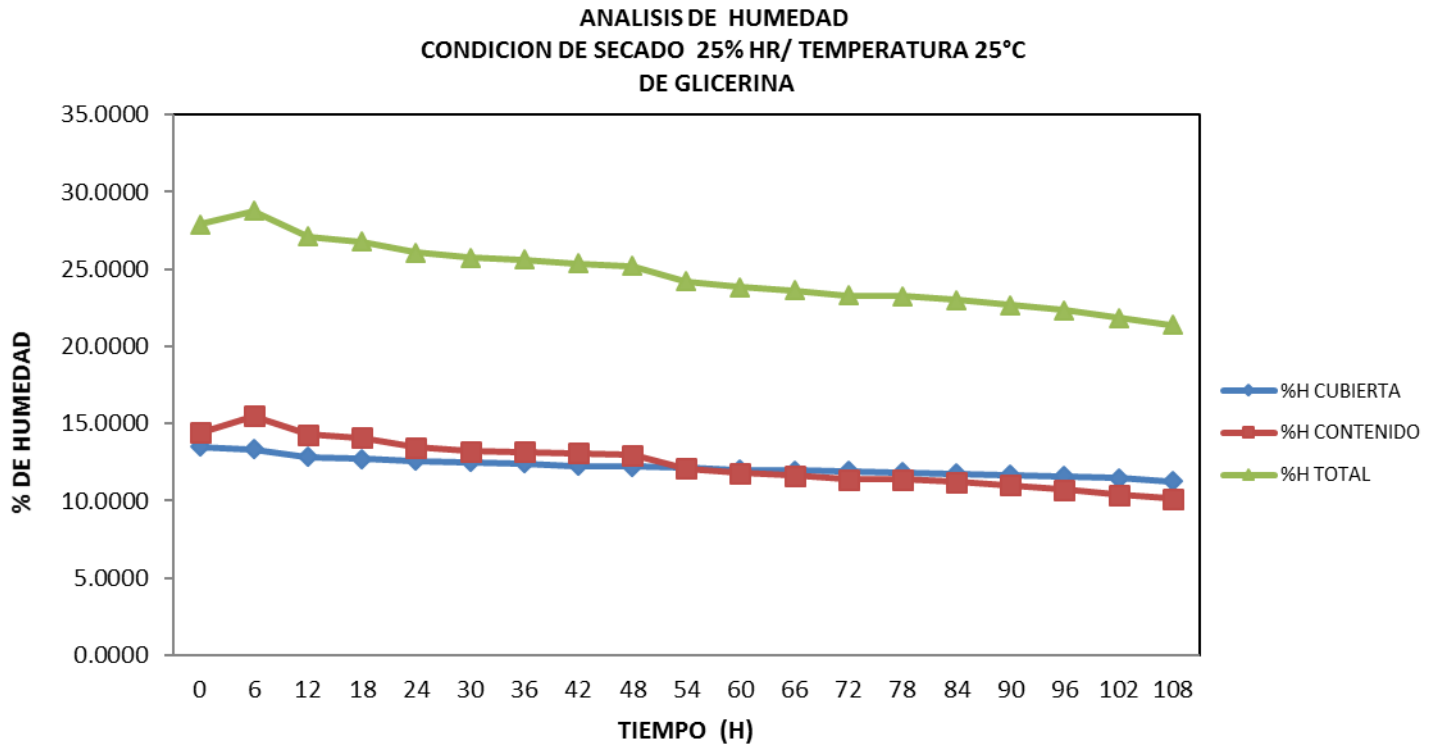
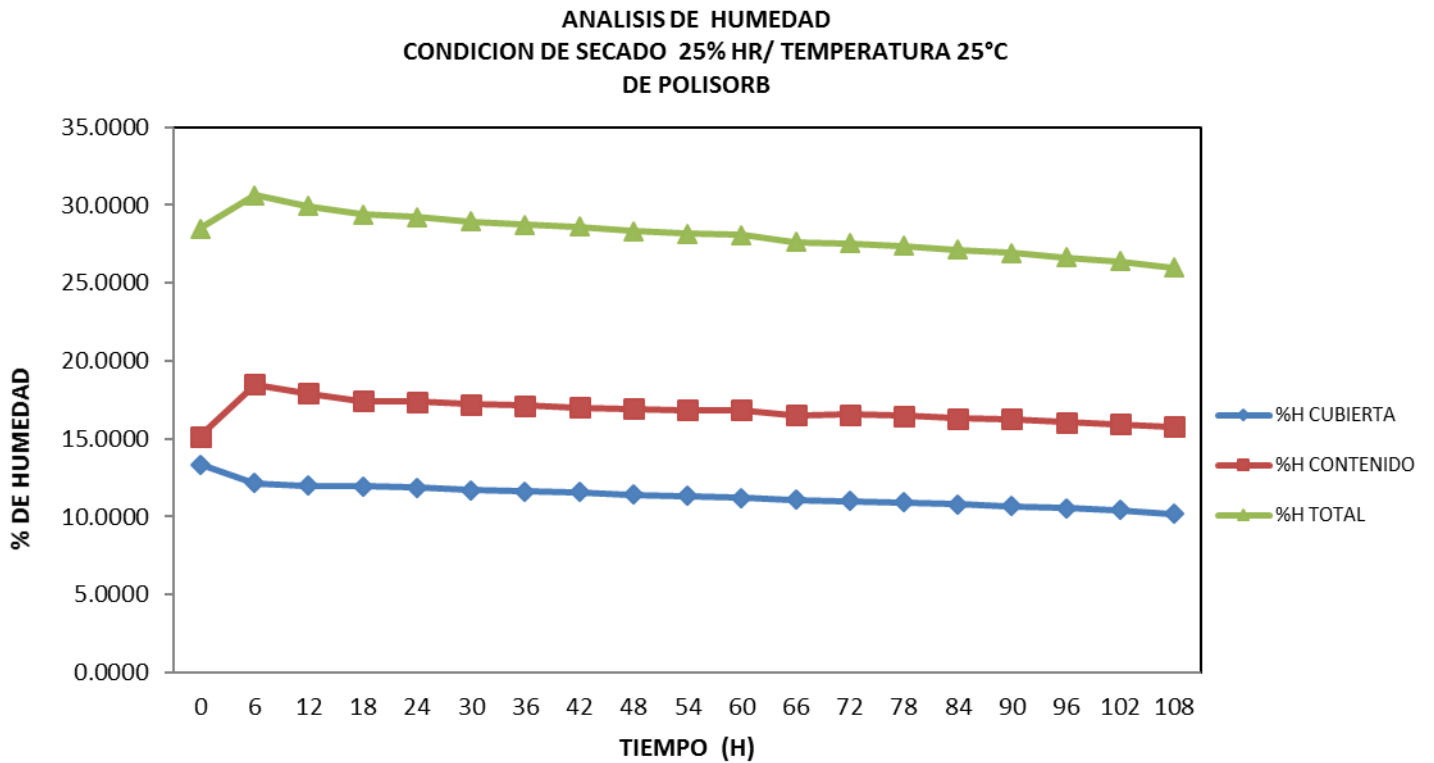
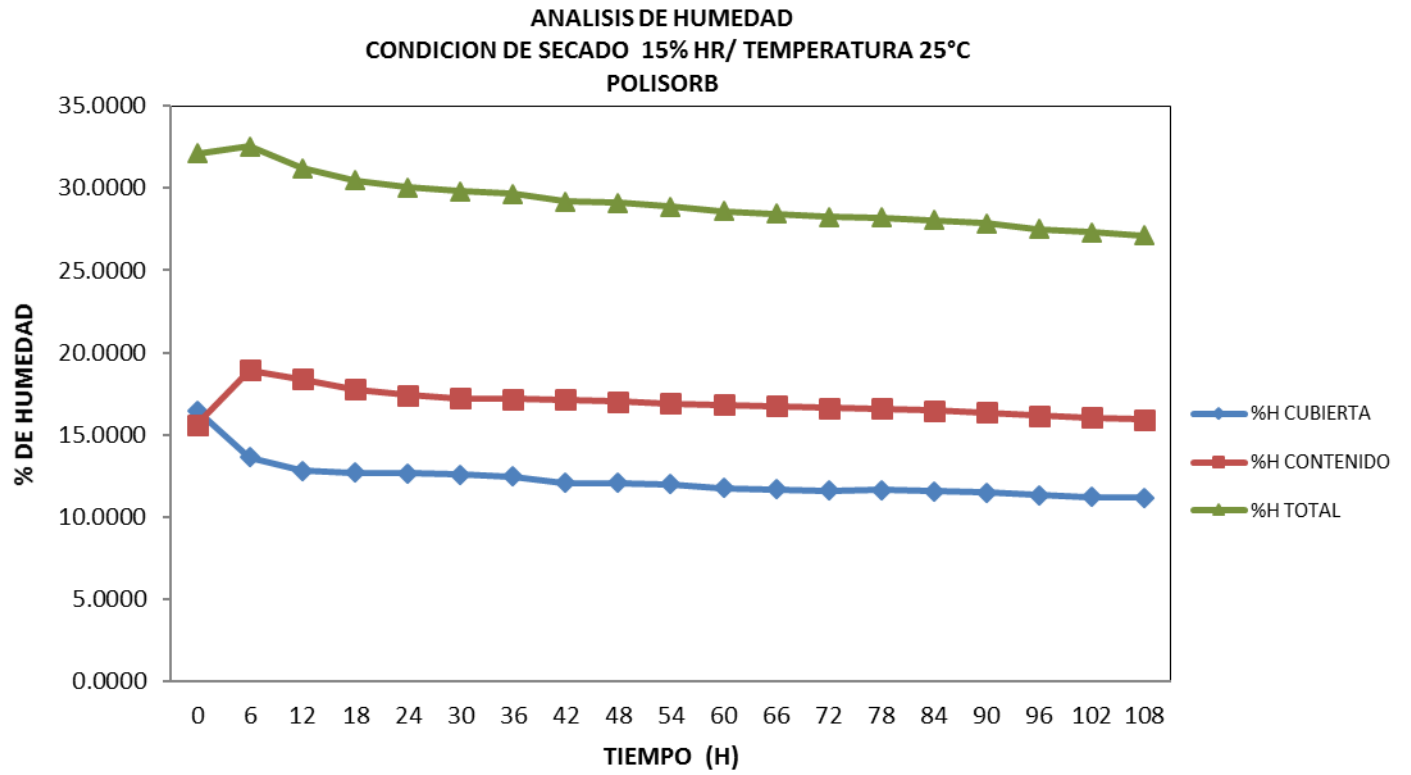


Figura 4-9. Comparación del % porcentaje de humedad en contenido y humedad en la cubierta de capsula blanda.

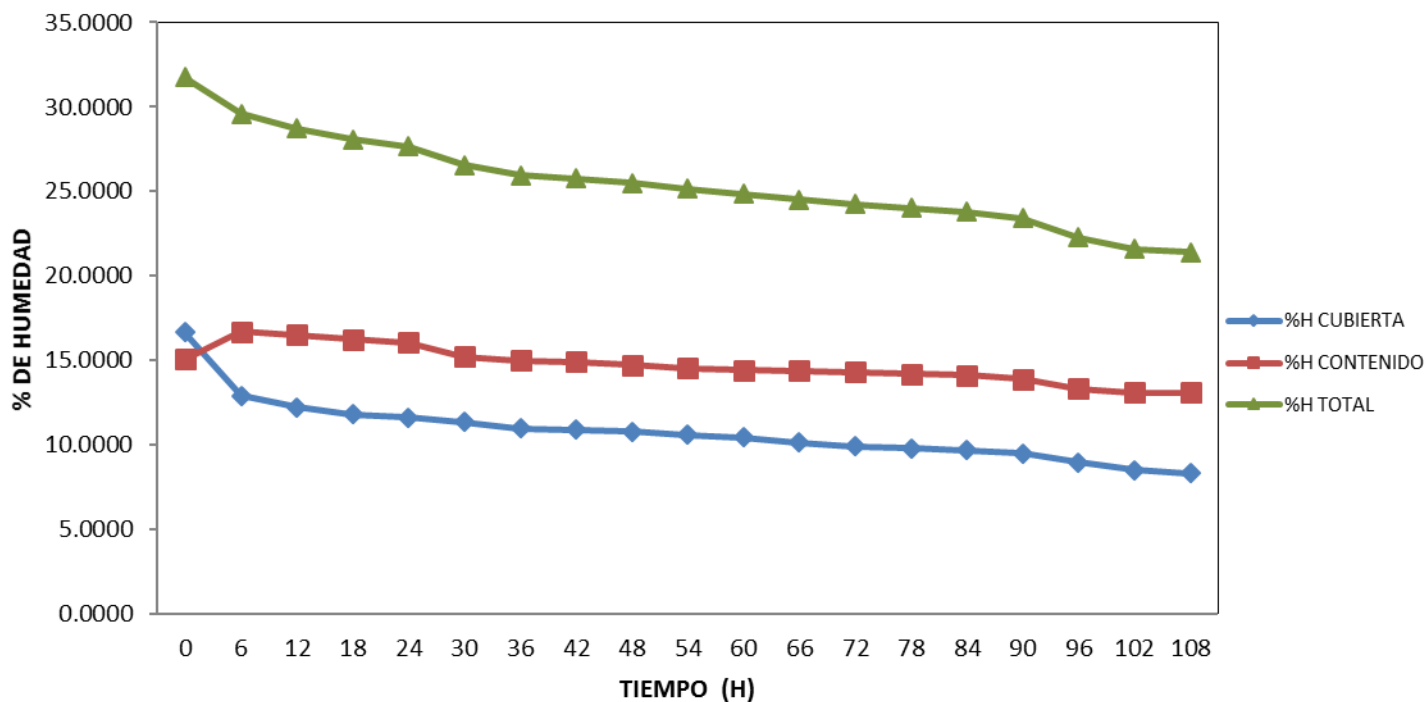
ANALISIS DE HUMEDAD
CONDICION DE SECADO 15% HR/ TEMPERATURA 25°C
GLICERINA



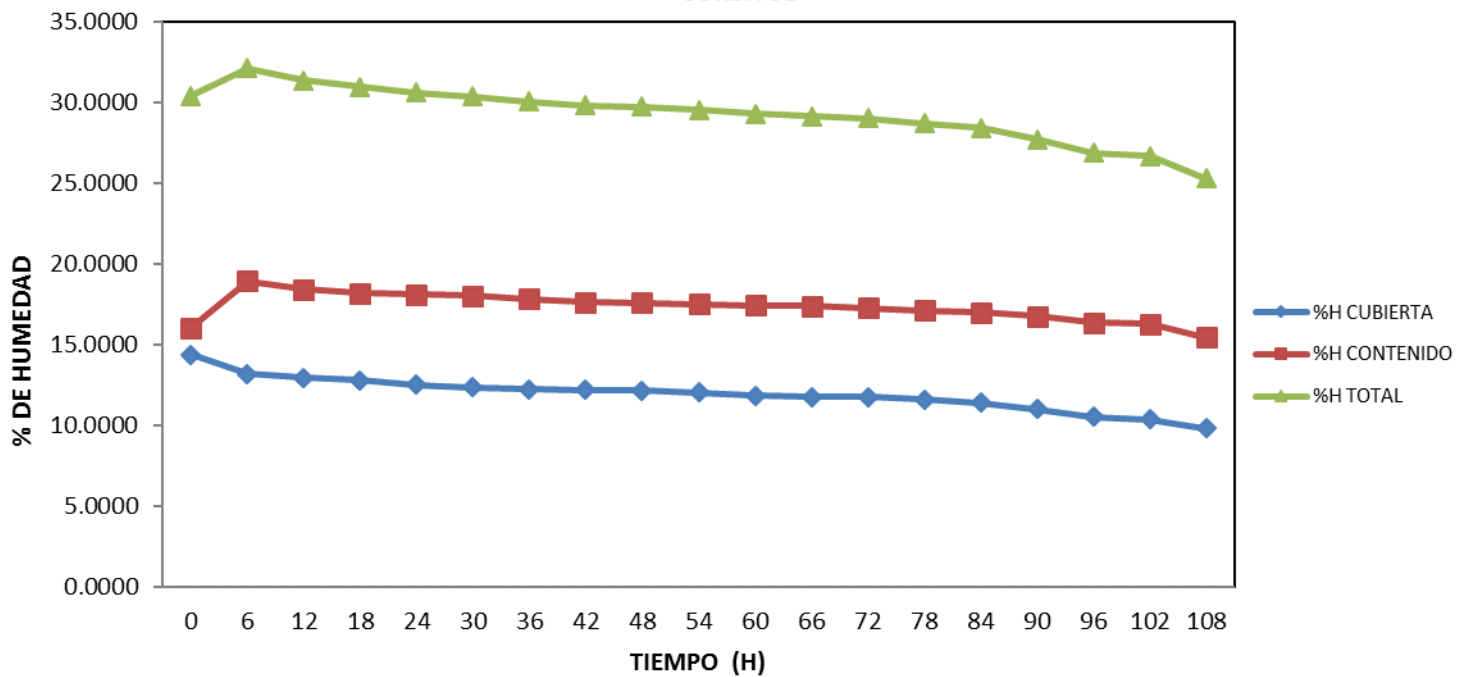




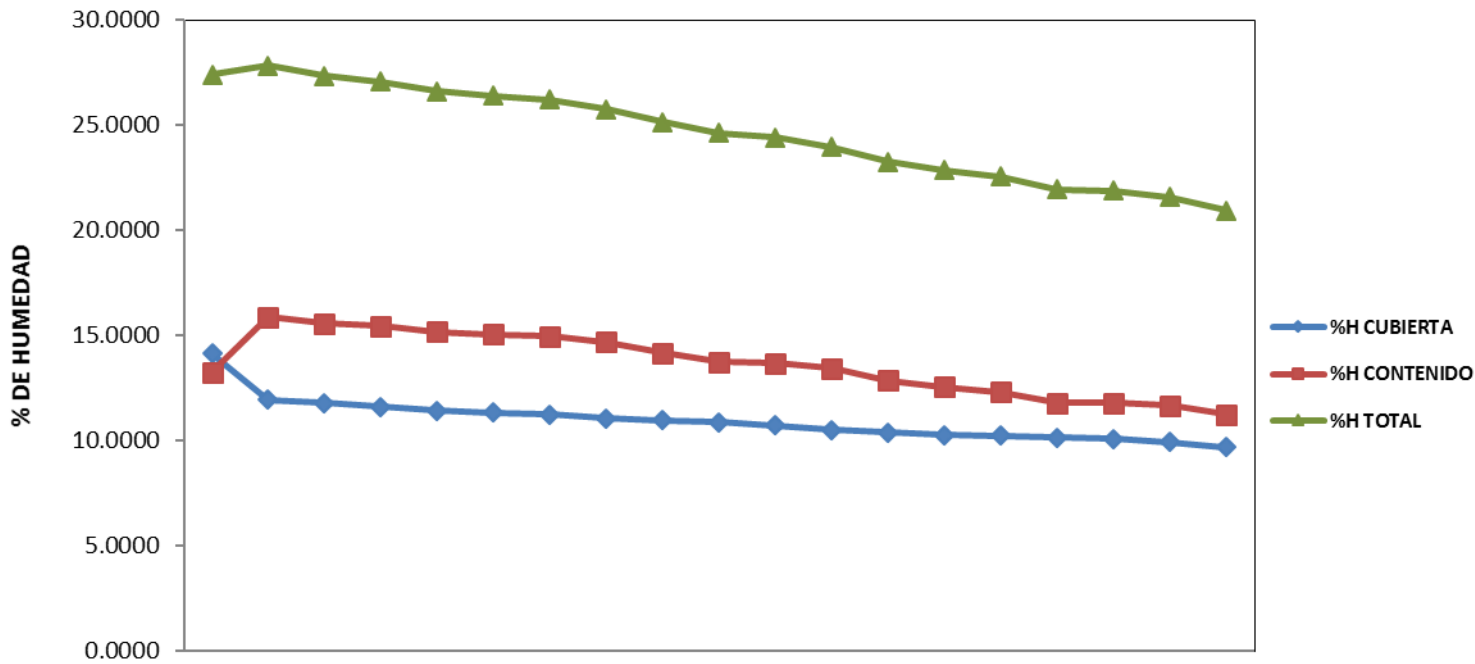
ANALISIS DE HUMEDAD
CONDICION DE SECADO 15% HR/ TEMPERATURA 25°C
SORBITOL



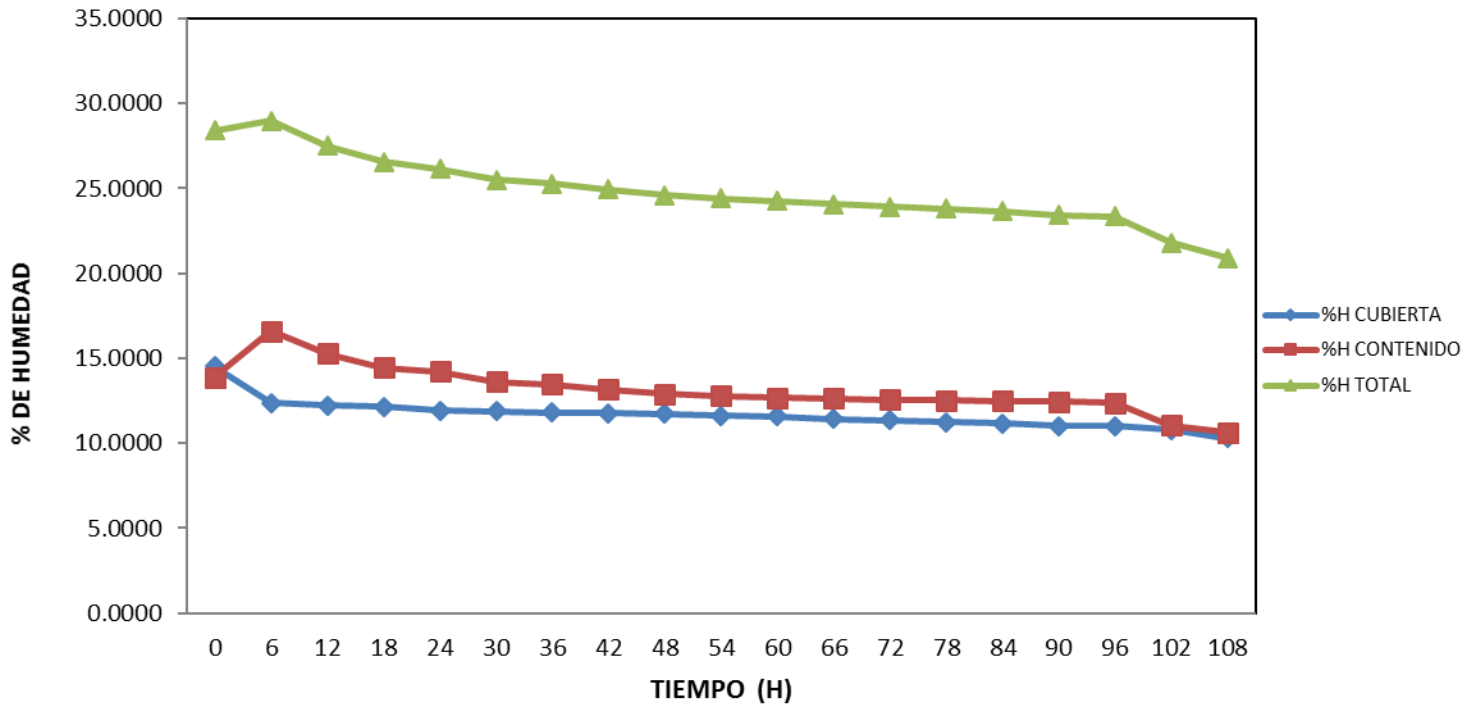
ANALISIS DE HUMEDAD
CONDICION DE SECADO 25% HR/ TEMPERATURA 25°C
SORBITOL



ANALISIS DE HUMEDAD
CONDICION DE SECADO 15% HR/ TEMPERATURA 25°C
GLICERINA - SORBITOL



ANALISIS DE HUMEDAD
CONDICION DE SECADO 25% HR/ TEMPERATURA 25°C
GLICERINA - SORBITOL



De acuerdo con los resultados obtenidos en la gráfica de la comparación del porcentaje de humedad en contenido y humedad en la cubierta durante las 108 horas de secado se observa que en la formulación que contiene glicerina como único plastificante en la cubierta se obtienen valores muy cercanos entre la cubierta y el contenido en donde el gradiente de concentración puede llegar a 0 generando un equilibrio del sistema. No se observan cambios significativos entre las 54 y 90 horas, alrededor de 40 horas que equivalen a un 40% del total del tiempo de secado (108 horas).

En el caso de las mezclas se espera que se obtenga un efecto combinado permitiendo el transporte de mayor cantidad de agua del contenido a las formulaciones que contengan glicerina en la cubierta. En la gráfica se observa que tanto el Polisorb como el Sorbitol por ser plastificantes indirectos añaden rigidez a la cubierta generando que se sellen y no permitan el intercambio de agua.

La glicerina por ser una molécula de menor tamaño y más higroscópica en comparación con el sorbitol, se puede insertar fácilmente entre las cadenas poliméricas de la gelatina y atraer más agua a la estructura de las películas resultando en un incremento en su efectividad como plastificante (Jongjareonrak, 2005). Las diferencias en el efecto plastificante entre el glicerol y el sorbitol, fue posible debido a la diferente disponibilidad de los átomos de oxígeno para establecer los enlaces de hidrógeno, y la diferencia del peso molecular entre ellos.

El plastificante apropiado para una película depende de la naturaleza, tamaño y estructura el plastificante, así como de la compatibilidad entre las moléculas poliméricas y los plastificantes. González *et al* (2015)

Teniendo en cuenta que la determinación de humedad en contenido es uno de los parámetros más importantes para el descargue de las cápsulas blandas de gelatina se hizo necesario encontrar una metodología alterna más sofisticada que contribuyera a obtener resultados confiables y rápidos favoreciendo la eficiencia y efectividad del proceso. Por tal razón, a continuación, se analizan los resultados obtenidos para una metodología alterna y la posibilidad de proponerla en la realización de este análisis en la compañía.

De acuerdo a los resultados obtenidos se establece que es necesario aumentar los tiempos de secado, puesto que en el desarrollo de cápsulas blandas con contenidos hidrofílicos se deben tener en cuenta para el descargue de los productos, en forma conjunta los valores de todas las variables asociadas al proceso (dureza, humedad en contenido y cubierta).

Se observó que en la mayoría de casos se logra alcanzar el valor de dureza esperado alrededor de las 96 horas, en el caso de la humedad en la cubierta alrededor de las 102 horas, pero para la humedad en contenido a las 108 horas aún no se obtiene el valor esperado que es del 8%, por tanto, para el descargue de productos hidrofílicos debe esperarse alcanzar este valor para asegurar la calidad del producto final.

4.4 Estandarización de la metodología para determinar el contenido de humedad en el relleno de una cápsula blanda por NIR

4.4.1 Construcción del conjunto de calibración

Una parte esencial de un modelo NIR es la construcción de un conjunto de calibración que consiste en muestras cuyos datos analíticos se conocen, al haber sido analizado, por métodos analíticos de referencia (HPLC, Karl Fisher entre otros).

4.4.2 Validación interna para modelos de calibración cuantitativos

Es una parte del proceso de optimización de los modelos, que consiste en una comparación de las muestras por el modelo NIR versus la medición realizada por el método de referencia. La validación interna se lleva a cabo usando un conjunto de validación interna, dichas muestras son espectros que pertenecen al conjunto de calibración.

En la Tabla 4-11, se muestran los datos obtenidos entre ambos métodos (Karl Fisher y NIR) para las mismas muestras. Los resultados obtenidos para las muestras de calibración analizadas en el NIR presentan un porcentaje de recuperación promedio de

100,1. La veracidad del método se puede estimar por medio del cálculo del porcentaje de recuperación, según la ecuación (4.1)

$$\% \text{ Recuperación} = \frac{\text{Valor Obtenido}}{\text{Valor de referencia}} \times 100 \quad (4.1)$$

En la figura 4-9, se observan los resultados de humedad en contenido obtenidos del conjunto de muestras de calibración de las dos metodologías obteniéndose un coeficiente de determinación satisfactorio de R^2 : 0.9984

La validación externa en el contexto de los modelos cuantitativos hace referencia a la confirmación del desempeño del modelo de calibración NIR, verificado contra un conjunto de calibración externa. El conjunto de validación externa corresponde a muestras nuevas que no fueron utilizadas para crear el modelo de calibración, ver tabla 4-12.

Tabla 4-11 Muestras para calibración del NIR

Número de Lote	Puntos de Muestreo	% Humedad en Contenido KF	% Humedad en contenido NIR	% Recuperación
LOTE 1	Salida del molde M1	19,1000	19,1000	100,0000
LOTE 1	Salida del molde M2	19,3000	19,6000	98,5000
LOTE 1	Salida del molde M3	19,2000	19,1000	101,0000
LOTE 1	Salida del molde M4	19,3000	19,1000	101,0000
LOTE 1	Salida del molde M5	19,2000	19,3000	99,0000
LOTE 1	Salida del molde M6	19,2000	19,2000	100,0000
LOTE 1	Salida del tren M1	15,0000	15,1000	99,30000
LOTE 1	Salida del tren M2	15,2000	15,0000	101,3000
LOTE 1	Salida del tren M3	15,3000	15,3000	100,0000
LOTE 1	Salida del tren M4	15,3000	15,6000	98,10000
LOTE 1	Salida del tren M5	15,2000	15,3000	99,30000
LOTE 1	Salida del tren M6	15,0000	15,2000	98,7000
LOTE 1	24 horas M1	9,3000	9,3000	100,000
LOTE 1	24 horas M2	9,2000	9,2000	100,000
LOTE 1	24 horas M3	9,3000	9,1000	102,2000
LOTE 1	24 horas M4	9,2000	9,2000	100,0000
LOTE 1	24 horas M5	9,4000	9,4000	100,0000
LOTE 1	24 horas M6	9,3000	9,3000	100,0000
LOTE 1	48 horas M1	8,6000	8,8000	97,7000
LOTE 1	48 horas M2	8,7000	8,7000	100,0000
LOTE 1	48 horas M3	8,6000	8,6000	100,0000
LOTE 1	48 horas M4	8,5000	8,6000	98,8000
LOTE 1	48 horas M5	8,4000	8,3000	101,2000
LOTE 1	48 horas M6	8,5000	8,6000	98,8000
LOTE 1	72 horas M1	8,6000	8,6000	100,0000
LOTE 1	72 horas M2	8,9000	9,0000	98,9000

Continuación de la Tabla 4-11 Muestras para calibración del NIR

Número de Lote	Puntos de Muestreo	% Humedad en Contenido KF	% Humedad en contenido NIR	% Recuperación
LOTE 1	72 horas M3	8,6000	8,6000	100,0000
LOTE 1	72 horas M4	8,8000	8,7000	101,1000
LOTE 1	72 horas M5	8,6000	8,6000	100,0000
LOTE 1	72 horas M6	8,6000	8,5000	101,2000
LOTE 2	Salida del molde M1	16,1000	16,0000	100,6000
LOTE 2	Salida del molde M2	16,2000	16,2000	100,0000
LOTE 2	Salida del molde M3	16,2000	15,8000	102,5000
LOTE 2	Salida del molde M4	16,3000	16,2000	100,6000
LOTE 2	Salida del molde M5	16,0000	15,8000	101,3000
LOTE 2	Salida del molde M6	16,2000	16,2000	100,0000
LOTE 2	Salida del tren M1	14,0000	14,3000	97,9000
LOTE 2	Salida del tren M2	14,2000	14,4000	98,6000
LOTE 2	Salida del tren M3	13,9000	13,9000	100,0000
LOTE 2	Salida del tren M4	13,9000	14,0000	99,3000
LOTE 2	Salida del tren M5	13,9000	13,9000	100,0000
LOTE 2	Salida del tren M6	14,3000	14,4000	99,3000
LOTE 2	24 horas M1	12,3000	11,7000	105,1000
LOTE 2	24 horas M2	12,6000	12,8000	98,4000
LOTE 2	24 horas M3	12,7000	12,6000	100,8000
LOTE 2	24 horas M4	12,5000	12,6000	99,2000
LOTE 2	24 horas M5	12,5000	12,5000	100,0000
LOTE 2	24 horas M6	12,3000	12,4000	99,2000
LOTE 2	48 horas M1	9,3000	9,4000	98,9000
LOTE 2	48 horas M2	9,2000	9,3000	98,9000
LOTE 2	48 horas M3	9,2000	9,1000	101,1000
LOTE 2	48 horas M4	9,2000	9,3000	98,9000
LOTE 2	48 horas M5	9,3000	9,1000	102,2000
LOTE 2	48 horas M6	9,2000	9,0000	102,2000
LOTE 2	72 Horas M1	8,3000	8,1000	102,5000
LOTE 2	72 Horas M2	8,2000	8,3000	98,8000
LOTE 2	72 Horas M3	8,3000	8,1000	102,5000
LOTE 2	72 Horas M4	8,2000	8,2000	100,0000
LOTE 2	72 Horas M5	8,2000	8,1000	101,2000
LOTE 2	72 Horas M6	8,3000	7,8000	106,4000

Continuación de la Tabla 4-11 Muestras para calibración del NIR

Número de Lote	Puntos de Muestreo	% Humedad en Contenido KF	% Humedad en contenido NIR	% Recuperación
LOTE 3	Muestras en Proceso M1	6,4000	6,5000	98,5000
LOTE 3	Muestras en Proceso M2	6,3000	6,5000	96,9000
LOTE 3	Muestras en Proceso M3	6,5000	6,5000	100,0000
LOTE 3	Muestras en Proceso M4	6,4000	6,4000	100,0000
LOTE 3	Muestras en Proceso M5	6,5000	6,4000	101,6000
LOTE 3	Muestras en Proceso M6	6,3000	6,4000	98,4000
LOTE 1	Muestras en Proceso M1	6,7000	6,6000	101,5000
LOTE 1	Muestras en Proceso M2	6,6000	6,5000	101,5000
LOTE 1	Muestras en Proceso M3	6,5000	6,6000	98,5000
LOTE 1	Muestras en Proceso M4	6,6000	6,6000	100,0000
LOTE 1	Muestras en Proceso M5	6,7000	6,7000	100,0000
LOTE 1	Muestras en Proceso M6	6,7000	6,6000	100,0000
			Promedio	100,1000
			RSD	1,5449

Figura. 4-10 Comparación entre los métodos KARL FISCHER y NIRS

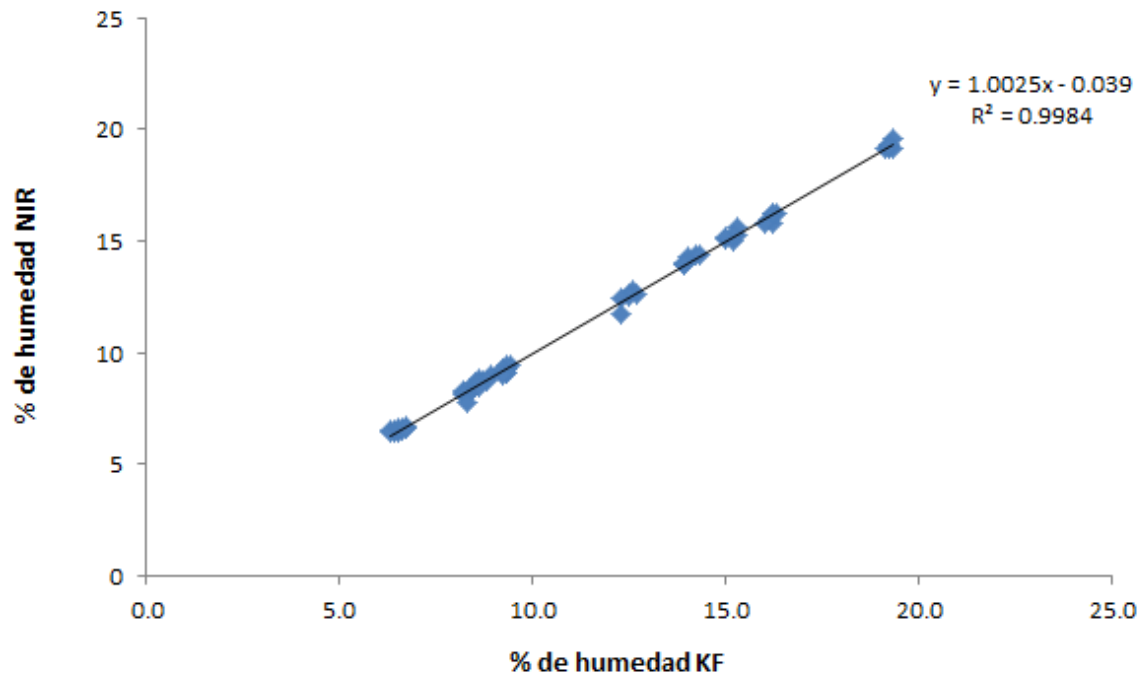


Tabla 4-12 Muestras de Validación externa

Comparación de Metodologías			
Número de Lote	Puntos de Muestreo (Tiempos)	% Humedad KF	% Humedad NIR
1	Salida del tren M1	15,9000	15,6100
1	Salida del tren M2	15,7000	15,3500
1	Salida del tren M3	16,1000	15,8800
1	Salida del tren M4	16,1000	14,8800
1	Salida del tren M5	16,0000	15,9500
1	Salida del tren M6	15,9000	15,6800
Promedio		15, 9500	15,5600
Desviación Estándar		0,15000	0,3900
Varianza		0,0200	0,1600
RSD		0, 9500	2,5300
T Tablas (gl=6-1; $\alpha=0,02$) =3,36		T EXP	2,3000
F Tablas (gl=6-1; $\alpha=0,05$) = 7,146		F EXP	6,7500
Comparación de Metodologías			
Número de Lote	Puntos de Muestreo (Tiempos)	% Humedad KF	% Humedad NIR
1	6 Horas M1	15,0000	15,0000
1	6 Horas M2	14,8900	15,0900
1	6 Horas M3	14,8000	14,5700
1	6 Horas M4	14,8900	14,8000
1	6 Horas M5	14,7000	14,1100
1	6 Horas M6	15,1000	14,9300
Promedio		14,9000	14,7500
Desviación Estándar		0,14000	0,3600
varianza		0,02000	0,1300
RSD		0,95000	2,4400
t Tablas (gl=6-1; $\alpha=0,02$) =3,36		TEXP	1,3800
F Tablas (gl=6-1; $\alpha=0,05$) = 7,146		F EXP	6,4400

Continuación de la Tabla 4-12 Muestras de validación externa

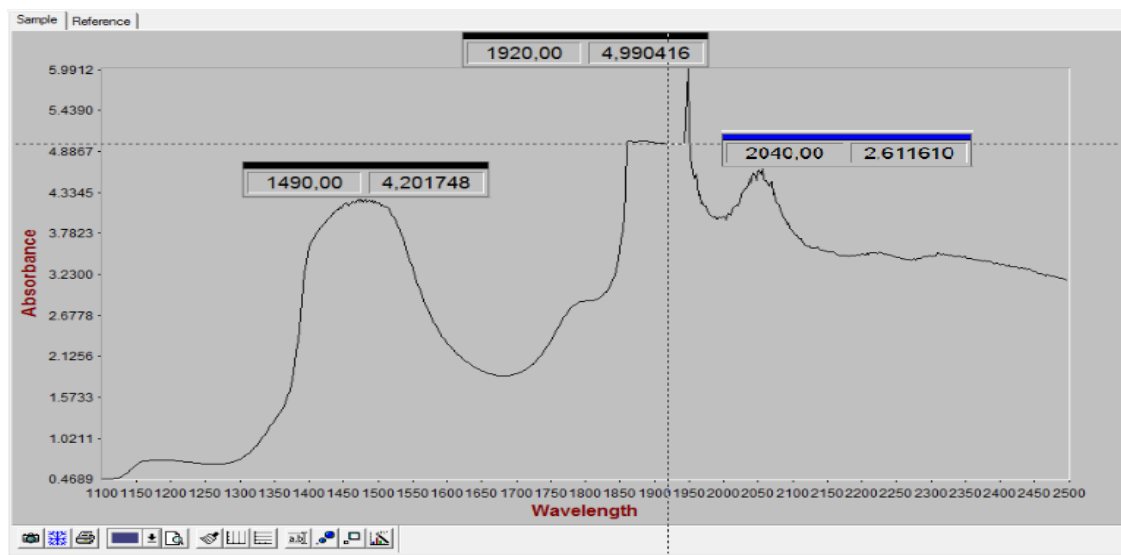
Comparación de Metodologías			
Número de Lote	Puntos de Muestreo (Tiempos)	% Humedad KF	% Humedad NIR
1	12 Horas M1	15,1000	15,0700
1	12 Horas M2	15,2000	15,1300
1	12 Horas M3	15,0000	14,7500
1	12 Horas M4	14,9000	14,6500
1	12 Horas M5	14,9200	14,9800
1	12 Horas M6	14,9000	14,6200
Promedio		15,0000	14,8700
Desviación Estándar		0,12000	0,2200
varianza		0,02000	0,0500
RSD		0,8200	1,5000
t Tablas (gl=6-1; $\alpha=0.02$) =3,36		T EXP	2,3200
F Tablas (gl=6-1; $\alpha=0.05$) = 7,146		F EXP	3,2500
Comparación de Metodologías			
Número de Lote	Puntos de Muestreo (Tiempos)	% Humedad KF	% Humedad NIR
1	24 Horas M1	10,3000	10,5000
1	24 Horas M2	10,1900	10,2400
1	24 Horas M3	10,5000	10,7600
1	24 Horas M4	10,4000	10,4900
1	24 Horas M5	10,0000	10,6200
1	24 Horas M6	10,1900	10,3900
Promedio		10.2600	10,5000
Desviación Estándar		0.18000	0,18000
varianza		0.03000	0,03000
RSD		1.7300	1,7100
T Tablas (gl=6-1; $\alpha=0.02$) =3,36		T EXP	2,8800
F Tablas (gl=6-1; $\alpha=0.05$) = 7,146		F EXP	1,0300

Continuación de la Tabla 4-12 Muestras de validación externa

Comparación de Metodologías			
Número de Lote	Puntos de Muestreo (Tiempos)	% Humedad KF	% Humedad NIR
1	48 Horas M1	8,0000	7,8820
1	48 Horas M2	7,9000	7,8550
1	48 Horas M3	8,2900	7,9720
1	48 Horas M4	8,0000	7,9580
1	48 Horas M5	8,1000	7,9130
1	48 Horas M6	8,2000	7,870
Promedio		8,0810	7,9080
Desviación Estándar		0,1400	0,0480
Varianza		0.0200	0,0020
RSD		1,7700	0,6070
t Tablas (gl=6-1; $\alpha=0.02$) =3,36		T EXP	3,3200
F Tablas (gl=6-1; $\alpha=0.05$) = 7,146		F EXP	0,1100
Comparación de Metodologías			
Número de Lote	Puntos de Muestreo (Tiempos)	% Humedad KF	% Humedad NIR
1	72 Horas M1	7,1000	7,1100
1	72 Horas M2	7,1000	7,0700
1	72 Horas M3	7,2000	7,0000
1	72 Horas M4	7,2000	7,0400
1	72 Horas M5	7,2000	7,1000
1	72 Horas M6	7,2000	7,0200
Promedio		7,1700	7,0600
Desviación Estándar		0,0500	0,0400
Varianza		0,0000	0,0000
RSD		0,7200	0,6300
T Tablas (gl=6-1; $\alpha=0.02$) =3,36		T EXP	3,1800
F Tablas (gl=6-1; $\alpha=0.05$) = 7,146		F EXP	0,7400

El espectro NIR del agua ver figura 4-10 presenta una alta intensidad de la señal en la región del infrarrojo cercano. Estas señales se presentan bien marcadas en las regiones comprendidas entre las absorbancias de 1490, 1920 y 2050 nm. Una de las sustancias que presentan mayor señal en las soluciones hidrofílicas es el agua. De tal manera facilita la cuantificación del contenido de humedad en estos productos usando espectroscopia NIR. La longitud de onda de 1920 nm, presenta una señal que satura el detector, el cual dificulta incluirla para la cuantificación de Humedad en contenido.

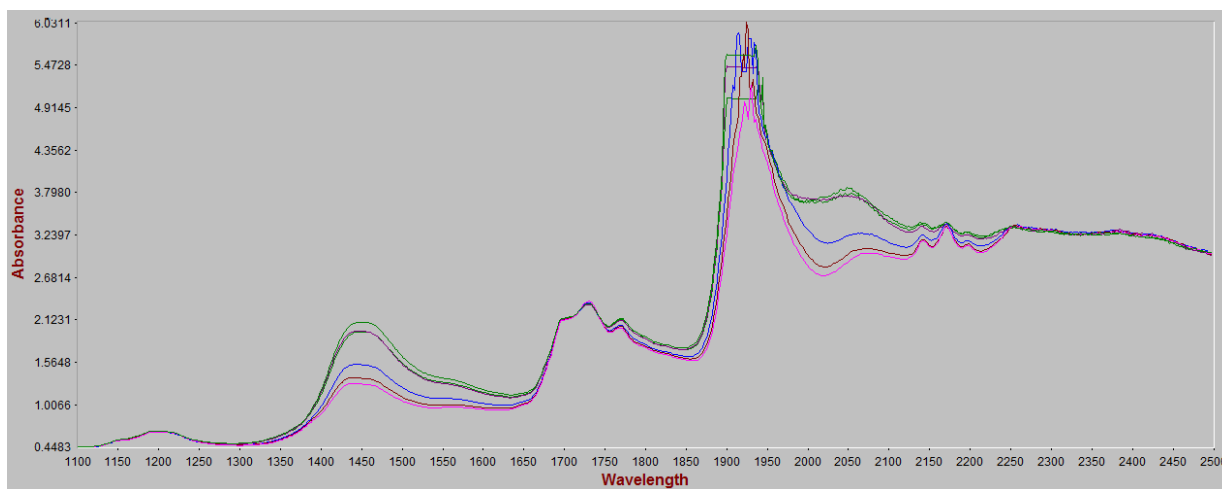
Figura. 4-11 Espectro de agua



En el anexo A se presentan las figuras obtenidas por cada etapa de secado.

En la figura 4-12 se observan los espectros NIR del producto evaluado, en los diferentes, tiempos de secado. La intensidad de la banda en el espectro depende de la cantidad de agua en la muestra. Las progresiones se observan en los rangos establecidos para la molécula de agua. Las muestras que tienen mayor cantidad de agua tienen mayor intensidad este lo observamos a la salida del molde a las 0 horas.

Figura 4-12. Espectros NIR de productos hidrofílicos desde tiempo 0 a 72 horas de secado. (La línea verde corresponde al tiempo 0 horas, la línea violeta al tiempo 6 horas, la línea verde claro 12 horas, línea azul 24 horas, línea rojo 48 horas, línea fucsia 72 horas.)



Los datos obtenidos con muestras de validación externa fueron utilizados para realizar un estudio estadístico comparativo. Este estudio consistió en aplicar la prueba T pareada, la cual está diseñada para evaluar si existe diferencia estadística entre el método de referencia KARL FISHER y el método propuesto NIR, ver tabla 4-9. La prueba estadística arrojó que para una $p=0.02$ y tomando 6 ($n-1$) como el número de grados de libertad, el valor experimental de $|t|$ en los 5 puntos de muestreo es menor que el $|t|$ de tabla: 3.36 por tanto, no hay diferencia estadística significativa entre los dos métodos. La ecuación (4.2) se utilizó para aplicar la prueba T .

$$t = \frac{d_{prom} \sqrt{n}}{s_d} \quad (4.2)$$

Dónde: d_{prom} y s_d son la media y la desviación estándar, respectivamente, de d_{prom} , la diferencia entre los valores que forman cada par.

Para evaluar si la precisión del método propuesto NIR es significativamente más grande que la del método de referencia KARL FISHER se realizó una prueba F, ver tabla 4-12. Tomando 6 (n-1) como el número de grados de libertad del numerador y del denominador, el valor de tabla es de $F_{5,5} = 7,146$ el valor experimental de F fue menor que el F de tabla en todos los puntos de muestreo analizados, por tanto, no hay diferencia estadística significativa entre las dos varianzas a un nivel del $p=0,05$. La ecuación (4,3) se utilizó para aplicar la prueba F.

$$F = \frac{S_1^2}{S_2^2} \quad (4.3)$$

El F considera la razón de dos varianzas muestrales, es decir la razón de los cuadrados de las desviaciones estándar S_1^2 y S_2^2 .

De acuerdo con los resultados obtenidos se puede considerar la metodología analítica del NIR como una alternativa para el análisis de humedad en contenido, esta metodología, permite adquirir de forma rápida la información necesaria, registra el espectro de muestras en estado sólido, líquido o gas, muestra los espectros sin necesidad de preparación de la muestra ni destrucción de la misma al ser analizada. Los espectros NIR aportan información de propiedades físicas y químicas por lo que varios parámetros pueden ser determinados en un mismo análisis, dadas las ventajas de la espectroscopia NIR frente a otras técnicas instrumentales puede considerarse como una técnica de relevancia dentro de la tecnología analítica de procesos. (Alcalá, 2006).

Por otro lado, el proceso de secado como operación unitaria requiere controles exhaustivos de todas las condiciones bajo las que se lleva a cabo, como humedad relativa, temperaturas, flujos de aire, tipo de materiales utilizados en la cubierta y en el relleno que afectan de una u otra forma la obtención de un producto estable y de buena calidad, por tal razón se ha buscado optimizar el proceso de secado no solo desde la parte de control de calidad estandarizando metodologías más sofisticadas que generen mayor confiabilidad en los resultados y reducción de costos de operación, si no también diagnosticar y posiblemente modelar el comportamiento de secado en los plastificantes

estudiados utilizando modelos semi-empíricos que permitan estimar tiempos de secado tentativos que optimicen el proceso, con este fin, se describirán a continuación, los resultados obtenidos de los ajustes de modelos empleados para evaluar la cinética del secado de cápsula blanda de gelatina.

4.5 Análisis de resultados de los modelos matemáticos

Para la evaluación de la cinética de secado se aplicaron los modelos semi-empíricos reportados en la literatura (Ayadi *et al.*, 2014), teniendo en cuenta que estos derivan de una relación directa entre el contenido de agua y el tiempo de secado. Los coeficientes de cada expresión matemática se encuentran reportados en la tabla 4-13.

El modelo de Midilli – Kucuk fue el que mejor se ajustó a los datos obtenidos, teniendo en cuenta que la suma del error cuadrático (SSE), ver tabla 4-14, entre el valor experimental y el calculado, fue mínima comparada con el resto de los modelos, siendo este parámetro un indicador de la desviación que existe entre el modelo propuesto y los datos experimentales. También se determinaron los coeficientes de correlación de cada uno de los modelos (R^2) Ver Tabla 4-15, de los cuales se detectó que existen modelos como el Two-Term, Modified Henderson and Pabis y Midilli–Kucuk, con coeficientes de correlación similares pero el modelo Midilli- Kucuk presenta la menor desviación estándar entre sus datos.

Este tipo de modelos se basan, de modo general en la ley de Newton para enfriamiento aplicado a la transferencia de masa. Cuando se aplica esta ley se asume que las condiciones son isotérmicas y que la resistencia a la transferencia de humedad está restringida apenas a la superficie del producto (Martinazzo *et al.*, 2007).

La analogía entre el secado de materiales vegetales y las películas de gelatina es válida teniendo en cuenta los principios de transferencia de calor y masa que dependen de la estructura de los materiales, temperaturas del medio de secado, tasas de transferencia de calor y contenido de humedad en el equilibrio. Estos productos (material vegetal y cápsulas blandas, cuya composición principal es gelatina), normalmente se colocan en contacto con aire de temperatura y humedad constantes, después de un tiempo

suficiente el sólido alcanza una humedad de equilibrio que depende de la humedad y temperatura del aire con el que estuvo en contacto.

Los dos fenómenos de transporte que caracterizan el secado se dan de la siguiente forma tanto en los materiales vegetales, como en las cápsulas blandas, transferencia del calor desde los alrededores hacia el producto, conducción de calor dentro del producto y evaporación en la superficie (a veces dentro del material), y transferencia de masa desde el interior hacia la superficie del material seguido del transporte de la humedad desde allí hacia los alrededores.

Dentro del producto, la transmisión de calor se debe a la conducción por la presencia de gradientes internos de temperatura y, en menor medida, a la convección originada por la migración de la humedad.

De manera similar la energía se transfiere al material vegetal y a la cápsula blanda por convección y conducción y el flujo de humedad dentro del material se origina por una combinación de distintos mecanismos de transporte que pueden ser flujo capilar debido a gradientes de presión, difusión líquida por gradientes de concentración, difusión de vapor causada por gradientes de presiones de vapor, flujo viscoso consecuencia de gradientes totales de presión externos o altas temperaturas (Orrego, 2003)

Para el caso de estudio, se considera que el proceso de transporte de masa se realiza por difusión ordinaria, es decir que el mecanismo impulsor primario de la difusión es el gradiente de concentración (Cengel *et al.*, 2011). Evidentemente, el principal diferenciador aquí es el coeficiente de transferencia de masa que depende de la naturaleza entre los materiales.

Por otra parte, el secado de cápsulas blandas de gelatina (CBG) puede compararse con el secado de una película de gelatina en donde el contenido de la CBG funciona como reservorio de humedad, el cual migra por difusión a medida que se elimina el agua de la superficie. El tiempo de secado corresponde al requerido para que las bio-películas plastificadas con glicerina, sorbitol o mezcla de los plastificantes alcancen la humedad en equilibrio, en donde la velocidad de secado es controlada por la transferencia de calor y masa en el exterior fase gaseosa (Tapia-Blácido *et al.*, 2013).

Tabla 4-13. Constantes cinéticas obtenidas para cada modelo matemático, tratamiento de secado y composición del producto en cápsula blanda.

Modelo	Constante cinética	Formulación 1		Formulación2		Formulación3		Formulación4	
		15%	25%	15%	25%	15%	25%	15%	25%
		HR	HR	HR	HR	HR	HR	HR	HR
Newton	k	0,0061	0,0084	0,0047	0,0023	0,0024	0,0025	0,0070	0,0088
Page	k	0,0011	0,0324	0,0079	0,0015	0,0052	0,0081	0,0080	0,0107
	n	1,3926	0,6801	0,8763	1,1027	0,8219	0,7305	0,9689	0,9689
Modified page (II)	k	0,0076	0,0065	0,0040	0,0027	0,0017	0,0014	0,0069	0,0086
	n	1,3925	0,6801	0,8763	1,1026	0,8219	0,7305	0,9689	0,9643
Henderson and Pabis	k	0,0069	0,0068	0,0044	0,0024	0,0023	0,0021	0,0070	0,0087
	a	1,0563	0,9052	0,9828	1,0037	0,9927	0,9735	1,0015	0,9910
Logarithmic	k	0,0069	0,0069	0,0095	0,0024	0,0251	0,0134	0,0113	0,0096
	a	1,0563	0,5635	0,5911	1,0037	0,2729	0,2777	0,7687	0,9378
	c	0,0000	0,4556	0,4131	0,0000	0,7852	0,7228	0,2558	0,0589
Twtoterm	K ₀	3,5197	0,0050	0,0572	0,0023	0,1206	0,1886	0,1004	1,5428
	K _i	0,0069	0,1327	0,0037	1,3034	0,0017	0,0018	0,0066	0,0082
	a	0,2774	0,7998	0,1119	0,9980	0,2277	0,2147	0,1059	895,51
	b	1,0563	0,4747	0,9273	57,241	0,9447	0,9495	0,9676	0,9623
Two term exponential	k	1011,1	0,0558	0,0047	0,0043	0,0326	0,0481	135,20	0,0088
	a	0,0000	0,1189	1,0000	1,7431	0,0541	0,0412	0,0000	1,0000
Approximation of diffusion	k	0,0061	0,0574	0,0036	0,0012	0,0220	0,0592	0,0001	0,0084
	a	1,0000	0,2318	0,9182	1,9159	0,1066	0,0567	0,1454	0,9726
	b	1,0000	0,0811	9,0496	0,0020	0,0577	0,0294	0,0050	10,956
Modified Henderson and Pabis	k	0,0069	0,0050	0,0037	0,0023	0,0017	0,0018	0,0049	0,0082
	a	0,3521	0,7997	0,9273	0,9980	0,9446	0,9495	0,0286	0,9623
	b	0,3521	0,4747	0,0559	0,0021	0,0399	0,0226	0,9324	1055,6
	c	0,3521	0,6692	0,0559	148,78	0,2277	0,2147	0,1014	1055,6
	g	0,0069	0,1327	0,0572	0,6629	2,3475	2,0504	0,0065	1,6662
Verma et al.	h	0,0069	3,1832	0,0572	1,4628	0,1206	0,1885	0,0809	1,7077
	k	0,0061	0,0047	0,0036	0,0024	0,0023	0,0021	0,0070	0,0084
	a	0,3511	0,7681	0,9181	1,0037	0,9927	0,9735	1,0015	0,9726
Midilli-Kucuk	g	0,0061	0,0574	0,0329	2,1675	2,3475	2,0501	2,8861	0,0918
	k	0,0006	0,3960	0,0274	0,0002	0,2590	0,0513	0,0177	0,0163
	a	0,9758	1,8318	1,0779	0,9718	1,4856	1,1045	1,0609	1,0356
	b	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
	n	1,5378	0,2603	0,6353	1,5307	0,1875	0,4018	0,8110	0,8699

Tabla 4-14 Datos del parametro SSE para los modelos de secado.

Estadístico de Prueba	% Humedad Relativa	Formulación	newton	Paige	Modified Page	Henderson and Pabis	Logarithmic	Two Term	TwoTerm Exponencial	Aproximacion of diffusion	Modified Henderson and Pabis	Verma Et al	Midilli Kucuck
SSE	15%	1	0,4236	0,1898	0,1898	0,3134	0,3134	0,3134	0,4236	0,4236	0,3134	0,4236	0,1720
SSE	15%	2	0,1845	0,1608	0,1608	0,1733	0,1595	0,1478	0,1845	0,1561	0,1478	0,1561	0,1545
SSE	15%	3	0,1796	0,1605	0,1605	0,1774	0,1237	0,0881	0,1537	0,1522	0,0881	0,1774	0,1013
SSE	15%	4	0,1369	0,1343	0,1605	0,1368	0,1209	0,1183	0,1369	0,1308	0,1184	0,1368	0,1185
SSE	25%	1	0,8887	0,4613	0,4613	0,6074	0,4627	0,3055	0,5368	0,4004	0,3055	0,4004	0,3580
SSE	25%	2	0,1092	0,1055	0,1055	0,1086	0,1086	0,1037	0,1015	0,1046	0,1037	0,1086	0,0976
SSE	25%	3	0,0866	0,0412	0,0412	0,0178	0,0438	0,0178	0,0435	0,0363	0,0178	0,0566	0,0318
SSE	25%	4	0,1844	0,1774	0,1774	0,1820	0,1811	0,1195	0,1844	0,1743	0,1195	0,1743	0,1729
PROMEDIO			0,2742	0,1788	0,1821	0,2146	0,1892	0,1518	0,2206	0,1973	0,1518	0,2042	0,1508
DESVES			0,2689	0,1236	0,1226	0,1790	0,1351	0,1044	0,1694	0,1392	0,1044	0,1342	0,0959

Tabla 4-15 Datos del Coeficiente de Correlación (R^2), para los modelos de secado.

Estadístico de Prueba	Humedad Relativa %	Formulación	Newton	Paige	Modified Page	Henderson and Pabis	Logarithmic	TwoTerm	TwoTerm Exponencial	Aproximacion of diffusion	Modified Henderson and Pabis	Verma Et al	Midilli Kucuck
R^2	15%	1	0,9268	0,9671	0,9671	0,9457	0.9457	0.9457	0,9268	0,9268	0,9457	0,9268	0,9702
R^2	15%	2	0,9278	0,9371	0,9371	0,9322	0.9376	0.9421	0,9278	0,9389	0,9421	0,9389	0,9395
R^2	15%	3	0,8235	0,8424	0,8424	0,8257	0.8784	0.9766	0,8491	0,8507	0,9134	0,8255	0,9731
R^2	15%	4	0,9722	0,9727	0,9727	0,9722	0.9754	0.9760	0,9722	0,9734	0,9968	0,9750	0,9759
R^2	25%	1	0,7934	0,8920	0,8920	0,8578	0.9454	0.9844	0,9545	0,9063	0,9799	0,9063	0,9162
R^2	25%	2	0,8953	0,8989	0,8989	0,8958	0.8958	0.9005	0,9865	0,8997	0,9005	0,8958	0,9064
R^2	25%	3	0,8877	0,9462	0,9462	0,9261	0.9428	0.9768	0,9432	0,9526	0,9973	0,9913	0,9584
R^2	25%	4	0,9705	0,9716	0,9716	0,9709	0.9710	0.9809	0,9705	0,9721	0,9809	0,9721	0,9723
PROMEDIO			0,8997	0,9285	0,9285	0,9158	0.9365	0.9604	0,9413	0,9276	0,9571	0,9290	0,9515
S			0,0644	0,0468	0,0468	0,0526	0.0337	0.0290	0,0430	0,0414	0,0373	0,0538	0,0276

Las variables de entrada de los experimentos realizados fueron: la formulación de gelatina (variable cualitativa) y la humedad relativa (variable cuantitativa) y durante el proceso de ajuste de las ecuaciones de Midilli-Kucuk se encontró que la cinética del proceso de secado tiene una dependencia significativa de estas variables de entrada. De esta manera, se estimó la relación existente entre los coeficientes del modelo cinético de secado y la humedad relativa del proceso para cada una de las formulaciones de gelatina evaluadas. Con los datos obtenidos para las dos condiciones de humedad relativa del proceso, se ajustaron las curvas para la estimación de las ecuaciones de los coeficientes de la cinética del proceso de secado.

Las figuras 4-12,4-13,4-14,4-15, muestran las curvas de secado para los valores experimentales y calculados a partir del modelo de Midilli-Kucuk, representados por el cociente entre la humedad a cada tiempo y la humedad inicial (MR) *versus* el tiempo de secado (horas). Este modelo se aproxima en todo el proceso por curva de secado mostrando una buena simulación de principio a fin. Los mejores resultados obtenidos con el modelo de Midilli-Kucuk se pueden atribuir a que este posee el parámetro “n” de forma exponencial, dando una mejor aproximación matemática de los datos experimentales (Vega y Lemus, 2006). Ver Tabla 4-16.

Tabla 4-16. Valores de los coeficientes del modelo Midilli-Kucuk.

Coeficiente	Formulación 1		Formulación 2		Formulación 3		Formulación 4	
	15% HR	25% HR	15% HR	25% HR	15% HR	25% HR	15% HR	25% HR
A	0,9758	1,8318	1,0779	0,9717	1,4856	1,1045	1,0609	1,0356
K	0,0006	0,3960	0,0274	0,0002	0,2590	0,0513	0,0177	0,0163
B	0,0000	0,0000	0,000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
N	1,5378	0,2603	0,6353	1,5307	0,1875	0,4018	0,8110	0,8699

Figura 4-13. Curva de secado experimental (MR ei) y calculado (MR ci) con el modelo Midilli-Kucuk para las diferentes condiciones de humedad relativa (15% y 25%HR) durante el secado empleando la formulación 1 de cubierta de gelatina con glicerina + sorbitol.

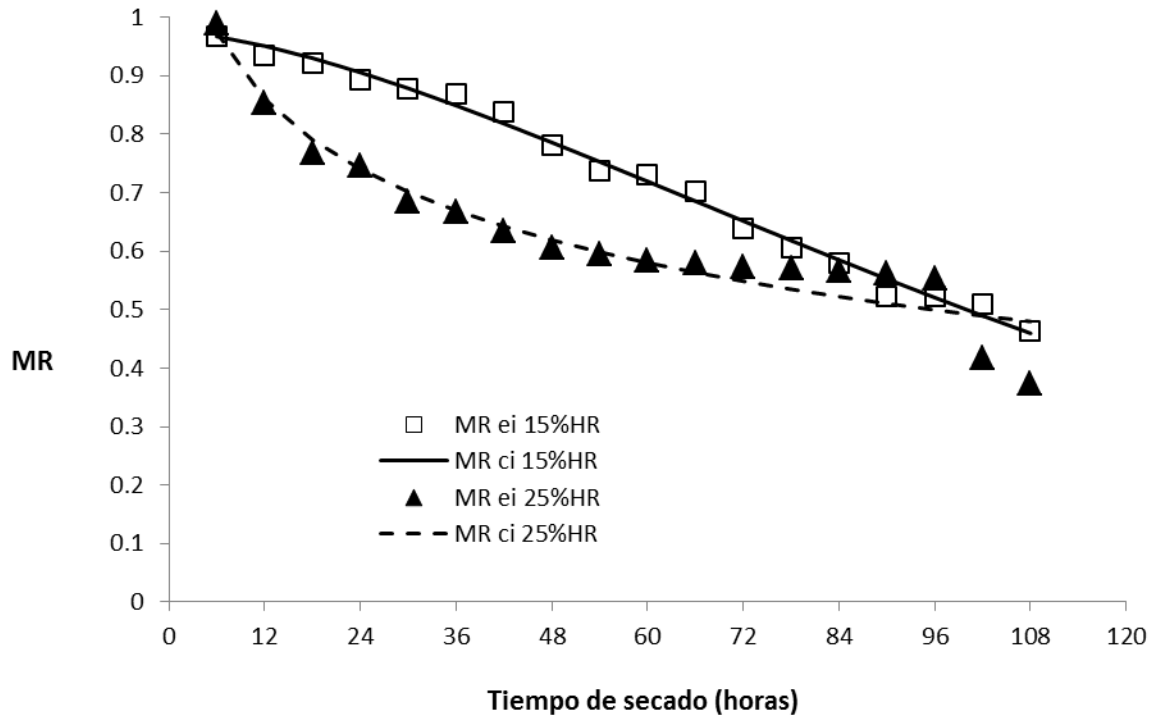


Figura 4-14. Curva de secado experimental (MR ei) y calculado (MR ci) con el modelo Midilli-Kucuk para las diferentes condiciones de humedad relativa (15% y 25%HR) durante el secado empleando la formulación 2 de cubierta de gelatina con Sorbitol

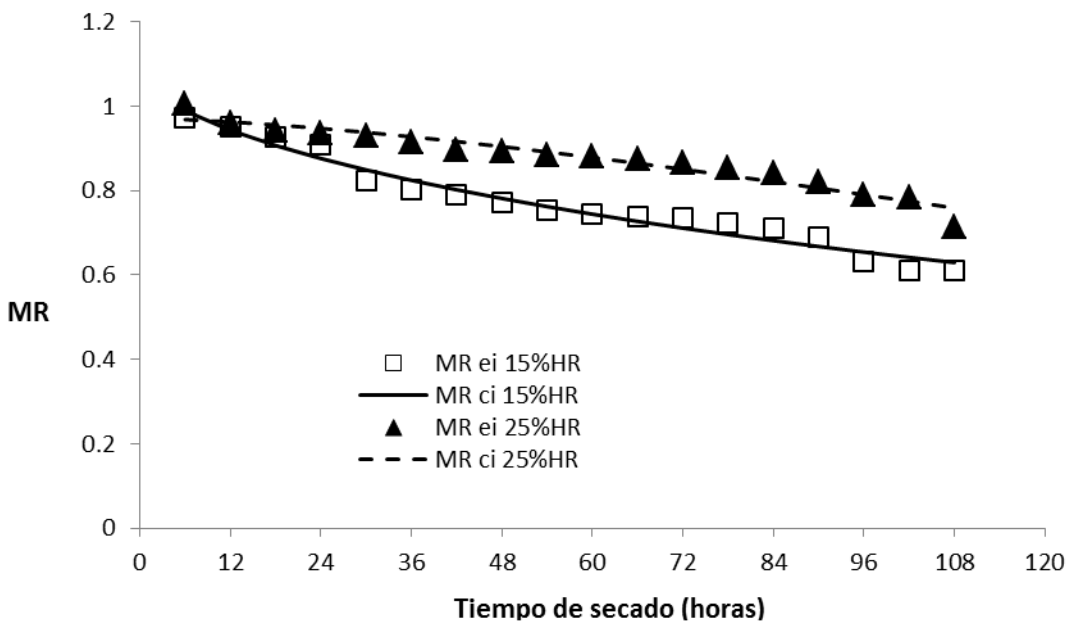


Figura 4-15. Curva de secado experimental (MR ei) y calculado (MR ci) con el modelo Midilli-Kucuk para las diferentes condiciones de humedad relativa (15% y 25%HR) durante el secado empleando la formulación 3 de cubierta de gelatina con (polisorb).

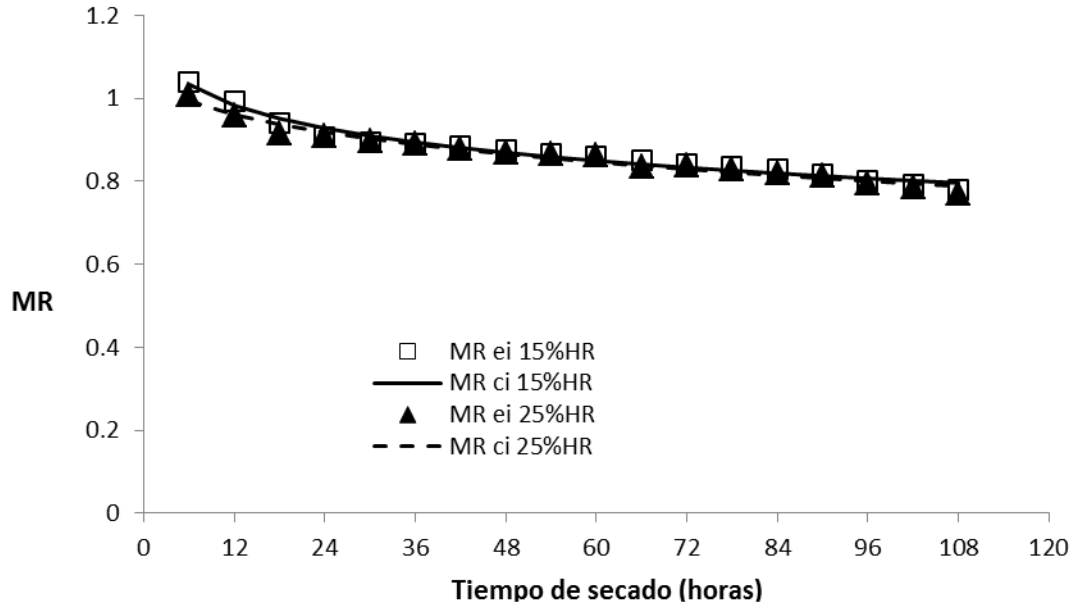
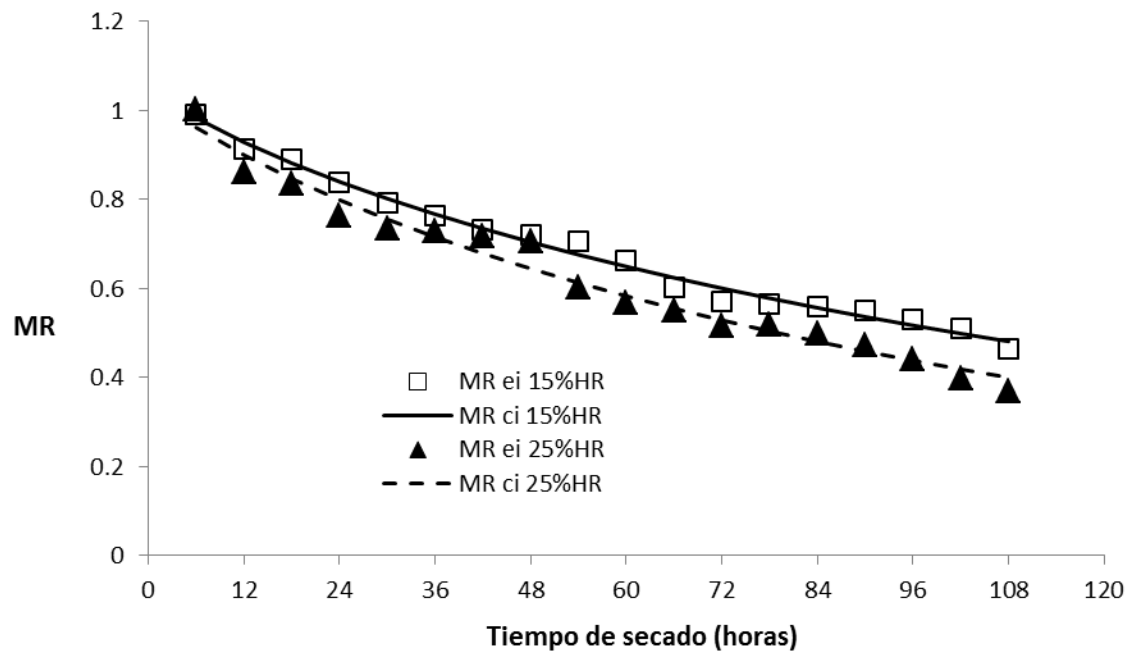


Figura 4-16. Curva de secado experimental (MR ei) y calculado (MR ci) con el modelo Midilli-Kucuk para las diferentes condiciones de humedad relativa (15% y 25% HR) durante el secado empleando la formulación 4 de cubierta de gelatina con glicerina.



De acuerdo a los resultados obtenidos para cada tratamiento de secado, ver tabla 4-13, se encontró que el valor de la constante “k” presente en los modelos evaluados no sigue una tendencia particular en cuanto a la diferencia de porcentaje de humedad relativa. Generalmente esta constante depende de la temperatura, según lo obtenido por autores como Vega *et al.* (2007) y Puente *et al.* (2010). En cuanto a los parámetros “n” y “a” de los modelos, Vega y Lemus. (2006), señalan que podrían estar más ligados a las

estructuras de los tejidos y la velocidad del aire de secado, más que a la temperatura, según estudios de secado en vegetales, evidenciando la resistencia interna del producto al proceso de secado (Bonacina, 2009). Al igual que en las estructuras vegetales, en donde el agua interactúa con pectinas, almidón y otros polisacáridos, las películas de gelatina también presentaron resistencia interna al proceso de secado, debida a la interacción del agua con los plastificantes, glicerina y sorbitol, empleados en este estudio.

A pesar de que los modelos utilizados solo relacionaron la pérdida de humedad con el tiempo, proporcionan un ajuste adecuado para predecir los periodos teóricos de secado. Aunque no se incluyan otro tipo de variables como geometría, porosidad, presión y temperatura, se demuestra su eficacia y sencillez, facilitando la aplicación de estos sin necesidad de información adicional, tanto para materiales de tipo vegetal como para las cápsulas blandas de gelatina.

En la manufactura de cápsulas blandas de gelatina con contenido hidrofílico, el secado constituye una etapa que involucra múltiples factores que finalmente pueden afectar la calidad del producto terminado. Las condiciones de secado y la composición tanto de la cubierta de gelatina como la del contenido, ejercen influencia sobre las variables respuesta que generalmente se miden durante el secado.

Teniendo en cuenta los resultados de esta investigación, las formulaciones plastificadas con la mezcla de glicerina + sorbitol en la proporción 1:1, a las condiciones de 15% y 25% de HR, permitieron obtener cápsulas con valores óptimos de dureza, humedad en contenido y humedad en la cubierta de gelatina, luego de 108 horas de secado. Similarmente con la glicerina se pudieron obtener cápsulas con parámetros óptimos entre 15% y 25% de HR, aunque con un valor de dureza inferior si se compara con la mezcla glicerina + sorbitol. Para este caso particular, en términos de consumo energético resultaría más conveniente emplear una humedad relativa de 25%.

Para el caso de las formulaciones plastificadas con sorbitol o polisorb, en relación al parámetro de humedad en contenido, se requeriría más tiempo para lograr valores bajos de humedad. En el caso del sorbitol, que es más susceptible a la variación de humedad relativa, se puede emplear la condición de 15% de HR para disminuir el tiempo de secado, sin embargo, se debe tener en cuenta la relación de consumo energético versus tiempos de proceso.

Por otra parte, todos los sistemas plastificantes mostraron una buena correlación cuando se evaluó el modelo matemático de secado de Midilli-Kucuk, por lo tanto, mediante este modelo se podría predecir la humedad residual en el contenido de una cápsula blanda o el tiempo necesario para lograr un valor requerido de porcentaje humedad. Finalmente la determinación de humedad por la técnica del NIR permitiría optimizar un proceso de secado en términos de: los costos de energía, el tiempo de procesamiento de las muestras y la disminución de la contaminación del medio ambiente.

Este trabajo ofrece un valioso aporte a nivel compañía en el análisis del proceso de secado, debido a que los sobrecostos generados hoy día por la pérdida de productos con problemas durante el secado generan el interés de estudiar a profundidad las variables asociadas al mismo. La escogencia de los materiales y su interacción con todas las variables asociadas al proceso se ha realizado de forma empírica; por tal razón con este trabajo se pretende proporcionar una base científica para la toma de decisiones en el momento de desarrollar un producto en CBG con carácter hidrofílico. De esta forma contribuir a generar estrategias que mejoren la productividad en temas operacionales. Contrastando este estudio de secado en cápsula blanda se evidenció que, a diferencia de algunos autores, Fang y colaboradores (2011), el cambio en las condiciones de secado en cuanto al parámetro de humedad relativa tiene efectos significativos sobre el comportamiento de las formulaciones con diferentes plastificantes.

5. Conclusiones y recomendaciones

5.1 Conclusiones

1. En el diseño de una cápsula blanda con contenido hidrofílico se evidencia la importancia de conocer las interacciones que ocurren con los componentes de la cubierta (agua, plastificante y gelatina) y la formulación de relleno (PEG y agua), ya que estos intervienen directamente en los procesos de transferencia de masa y calor.
2. A parte de la escogencia de los materiales que componen la capsula blanda, se evidenció en el estudio, las variaciones que se generan en los resultados al cambiar las condiciones de secado en este caso al pasar de una humedad relativa del 15 % al 25 %, se modifican los tiempos de secado en las diferentes formulaciones estudiadas.
3. Al estudiar diferentes tipos de plastificantes en la cubierta de la cápsula blanda se observa que, algunos plastificantes le confieren a la formulación la capacidad de alcanzar los rangos establecidos de dureza, humedad en contenido, humedad en la cubierta para el descargue de los productos reportando tiempos estándar en los proceso de secado, mientras que otros plastificantes requieren mayor tiempo para alcanzar la calidad deseada.
4. La formulación que contenía en su cubierta sorbitol al 20% fue la que demostró impactarse de mayor forma con los cambios de humedad relativa, debido a las características fisicoquímicas del plastificante. La menor higroscopicidad y la menor capacidad de reducir la temperatura de transición vítrea, lo hacen menos flexible en los procesos de manufactura si se compara

con la glicerina; así mismo se evidencia la necesidad de utilizarlo en mezclas con glicerina para obtener el efecto deseado en el proceso de secado.

5. Se logró estandarizar una metodología para control analítico de procesos asociados a las PAT, como la técnica del NIR, estableciéndose una alternativa para reemplazo de la técnica actual. Las diferentes bondades la constituyen en una opción para maximizar la productividad desde el punto de vista de recursos, tiempo y mano de obra asociada a los análisis.
6. Fue posible modelar el proceso de secado utilizando modelos semi-teóricos que permitieron ajustar los datos experimentales a uno de los modelos estudiados, lográndose obtener información acerca del comportamiento de los plastificantes y tiempos de secado del proceso. El modelo de Midilli-Kucuk, permitió establecer que el principal diferenciador durante el proceso de transferencia de masa y calor, fue el coeficiente de transferencia de masa que depende cada material.

5.2 Recomendaciones

1. Se sugiere realizar estudios de secado a diferentes temperaturas, flujos de aire y humedades relativas, para establecer cómo influyen estas variables en el proceso de secado de productos hidrofílicos, empleando el diseño estadístico experimental (DoE), y la técnica del NIR podría ser útil para la determinación de humedad en contenido de las CBG.
2. Se recomienda realizar estudios de cantidad de masa pérdida por unidad de tiempo, utilizando datos de variación de peso, para identificar cuál de las formulaciones tiene más capacidad de perder masa. Relacionando de esta forma la variación del tiempo de secado versus el peso de cápsulas y desarrollar otros tipos de análisis a partir de este concepto.
3. Se propone estudiar las propiedades mecánicas y térmicas en las cápsulas blandas de gelatina para caracterizar con más detalle el proceso de secado de estas, a través de a calorimetría diferencial de barrido (DSC), que es una técnica útil en el análisis térmico, así como el estudio de propiedades mecánicas, como la resistencia a la ruptura y deformación de películas de gelatina, pueden ser determinadas mediante un texturómetro.
4. Se recomendaría realizar un estudio utilizando principios activos en la formulación del contenido de las cápsulas, para verificar la validez de los modelos en el momento de la predicción de los tiempos de secado. Adicionalmente, se pueden emplear otros solventes de uso farmacéutico en el contenido de las cápsulas, tales como polietilenglicol 600, propilenglicol, glicerina, entre otros, que pueden tener efectos diferentes en la migración del agua entre la cubierta y el contenido, y por lo tanto modificar el comportamiento del secado.

A. Anexo: Analisis de humedad en contenido de producto hidrofílico por NIR

Figura A-1. Analisis de humedad en contenido de producto hidrofílico por NIR (0 horas)

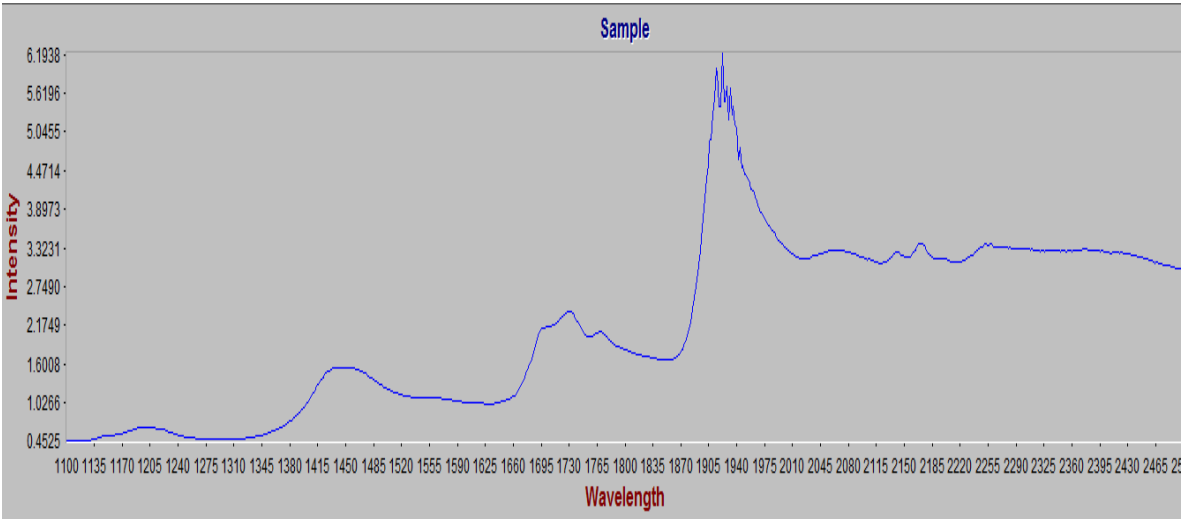


Figura A-2 . Analisis de humedad en contenido de producto hidrofílico por NIR (6 horas)

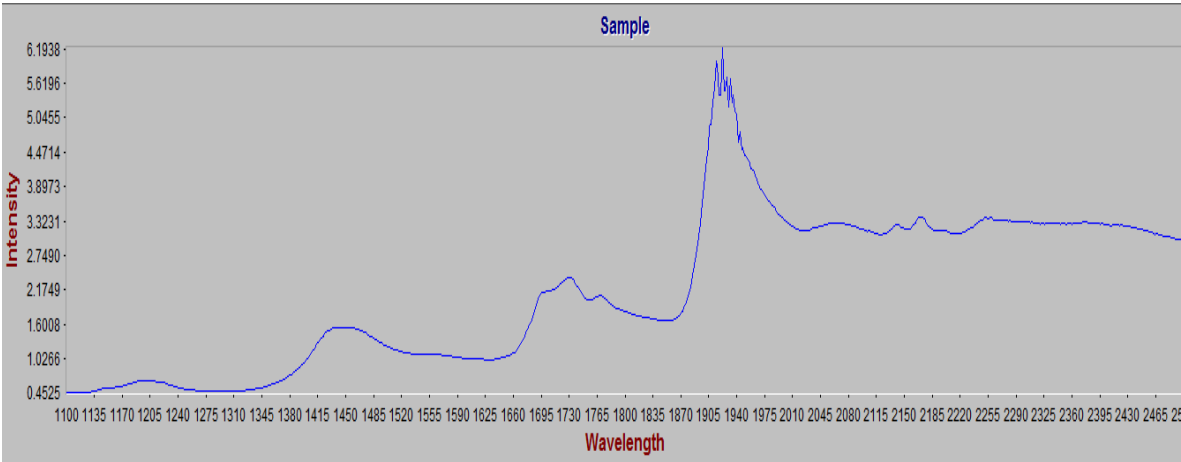


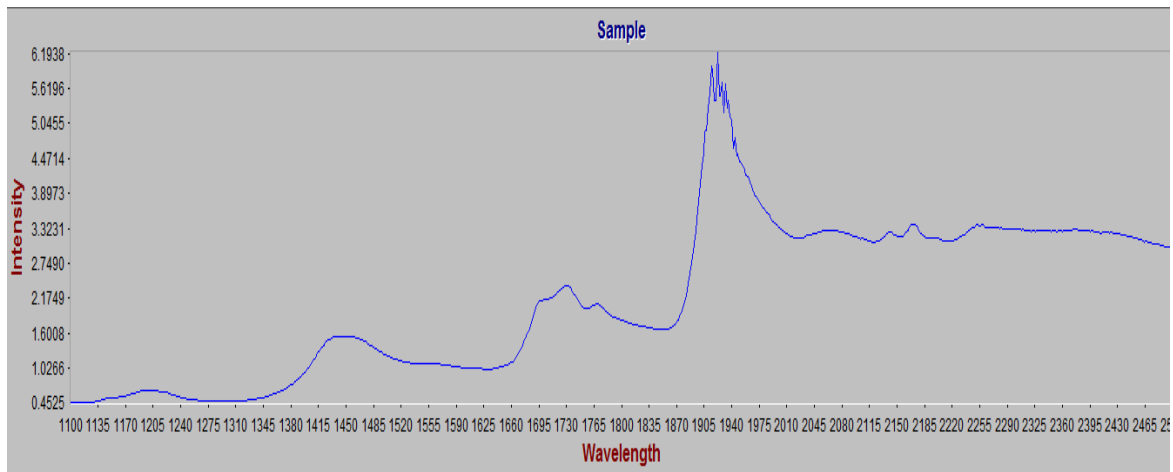
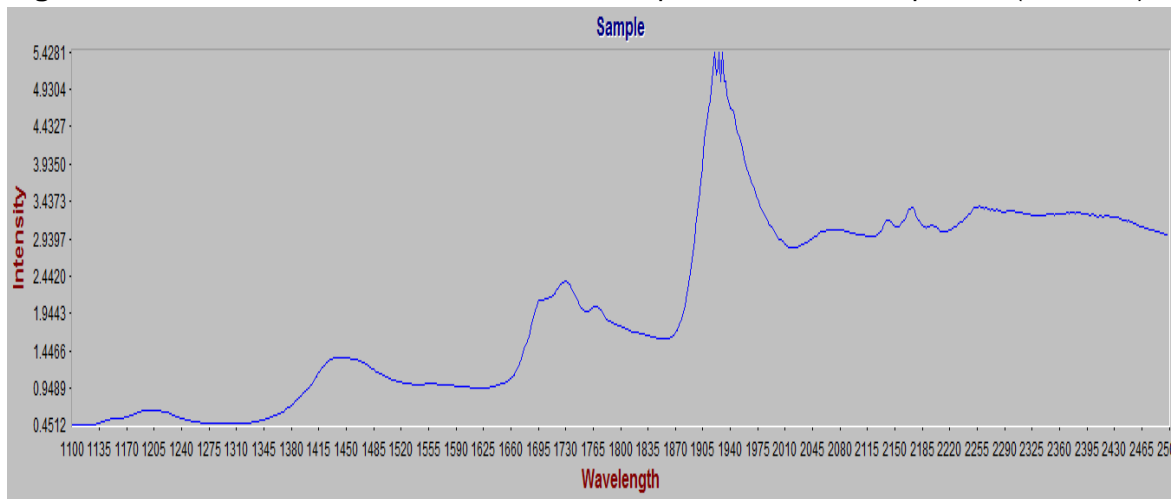
Figura A-2. Análisis de humedad en contenido de producto hidrofílico por NIR (12 horas)**Figura A-3.** Análisis de humedad en contenido de producto hidrofílico por NIR (24 horas)

Figura A-4. Análisis de humedad en contenido de producto hidrofílico por NIR (48 horas)

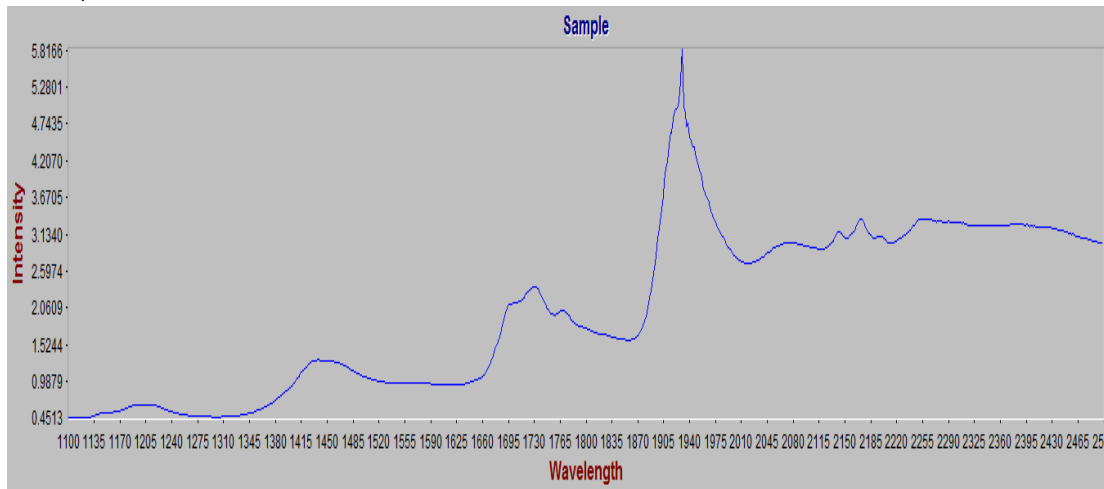
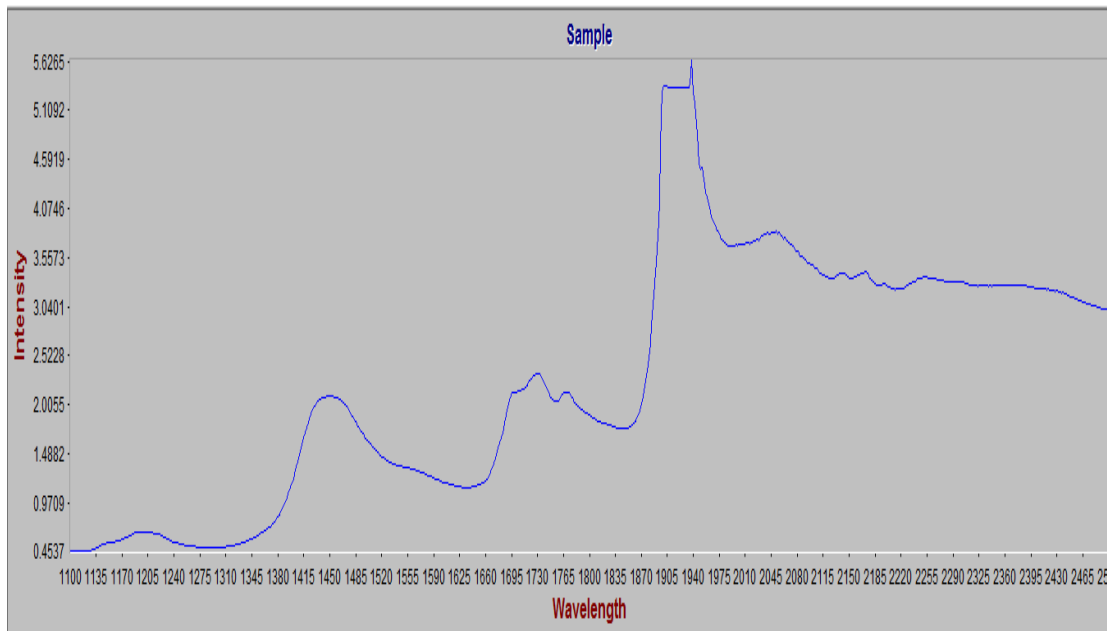


Figura A-5. Análisis de humedad en contenido de producto hidrofílico por NIR (72 horas)



B. Anexo: Diferencia minima significativa entre las formulaciones al 15 y 25 % de humedad relativa

DIFERENCIA MINIMA SIGNIFICATIVA ENTRE LAS FORMULACIONES AL 15 % DE HUMEDAD RELATIVA										
HUMEDAD EN LA CUBIERTA										
HORA DE MUESTREO	F CALCULADO	F (1,22; α : 0,05)	DMS	F1-F2	F1-F3	F1-F4	F2-F3	F2-F4	F3-F4	CONCLUSION α : 0,05
0	0,0000	2,8160	458,0179	0,1333	-2,5197	-2,3290	-0,8945	0,1907	1,6252	NO SE EVIDENCIA DIFERENCIASIGNIFICATIVA
6	6,0000		811,2082	0,0717	-0,9460	-1,6858	-1,9003	-0,7398	-0,9543	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
12	12,0000		406,1161	0,0856	-0,4190	-1,0166	-1,6674	-0,5976	-1,2484	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
18	18,0000		161,8403	0,1267	-0,1806	-1,0710	-1,3990	-0,8904	-1,2184	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
24	24,0000		157,4276	0,1356	-0,1789	-1,2144	-1,4157	-1,0355	-1,2369	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
30	30,0000		257,2461	0,1043	-0,0136	-1,2433	-1,2095	-1,2297	-1,1959	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
36	36,0000		1008,2810	0,0590	0,2987	-1,2023	-1,1995	-1,5010	-1,4982	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
42	42,0000		296,9513	0,0950	0,1826	-1,0088	-1,1691	-1,1913	-1,3517	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
48	48,0000		298,7882	0,0889	0,2020	-1,0812	-0,9287	-1,2832	-1,1306	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
54	54,0000		320,3359	0,0914	0,2659	-1,1092	-0,9722	-1,3751	-1,2381	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
60	60,0000		367,9187	0,0842	0,2967	-1,0325	-0,9859	-1,3292	-1,2826	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
66	66,0000		218,1541	0,1273	0,3629	-1,1866	-1,1418	-1,5496	-1,5047	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
72	72,0000		425,5279	0,1006	0,4783	-1,2229	-1,2465	-1,7012	-1,7248	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
78	78,0000		582,4569	0,0926	0,4883	-1,3470	-1,3491	-1,8353	-1,8373	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
84	84,0000		673,3630	0,0875	0,5672	-1,3237	-1,3222	-1,8910	-1,8894	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
90	90,0000		902,5713	0,0773	0,6433	-1,3316	-1,2837	-1,9748	-1,9269	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
96	96,0000		484,8704	0,1240	1,1222	-1,2381	-1,2893	-2,3603	-2,4116	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
102	102,0000	1433,3024	0,0836	1,4120	-1,2975	-1,4446	-2,7095	-2,8566	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA	
108	108,0000	1267,7965	0,0933	1,3794	-1,4767	-1,5724	-2,8561	-2,9518	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA	

DIFERENCIA MINIMA SIGNIFICATIVA ENTRE LAS FORMULACIONES AL 15 % DE HUMEDAD RELATIVA										
DUREZA										
HORA DE MUESTREO	F CALCULADO	F (3,116; α : 0,05)	DMS	F1-F2	F1-F3	F1-F4	F2-F3	F2-F4	F3-F4	CONCLUSION α : 0,05
0	313,3196	2,6820	0,0587	-0,5900	-6,4467	-0,4800	-0,4900	0,1100	0,6000	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
6	44,0485		0,2354	-0,4000	-0,9033	0,5133	0,6200	0,9133	0,2933	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
12	130,0373		0,2298	-0,3100	0,0733	1,0400	1,1300	1,3500	0,2200	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
18	228,3345		0,2017	-0,4167	0,1500	1,1833	1,3167	1,6000	0,2833	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
24	210,1022		0,2545	-0,4433	0,4533	1,5033	1,5200	1,9467	0,4267	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
30	211,2661		0,2546	-0,4533	0,5800	1,5000	1,5333	1,9533	0,4200	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
36	251,6987		0,2318	-0,4133	0,4800	1,5167	1,5067	1,9300	0,4233	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
42	358,3101		0,1909	-0,4633	0,0067	1,4367	1,5300	1,9000	0,3700	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
48	191,4407		0,2633	-0,3933	-0,1700	1,4767	1,5467	1,8700	0,3233	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
54	388,4219		0,1920	-0,3367	-0,0467	1,5700	1,5900	1,9067	0,3167	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
60	459,1500		0,1785	-0,3400	8,4533	1,5833	1,6133	1,9233	0,3100	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
66	249,7050		0,2260	-0,2400	8,6333	1,3933	1,6333	1,6333	0,0000	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
72	215,2506		0,2257	-0,2733	8,6867	1,1533	1,6300	1,4267	-0,2033	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
78	138,6279		0,2756	-0,3267	8,7967	1,0033	1,6800	1,3300	-0,3500	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
84	266,2310		0,2043	-0,2367	9,0067	1,0500	1,7100	1,2867	-0,4233	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
90	180,2216		0,2517	-0,2200	9,0967	1,1200	1,7000	1,3400	-0,3600	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
96	205,1020		0,2141	-0,2167	9,2100	1,1000	1,4867	1,3167	-0,1700	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
102	158,4684	0,2465	-0,1000	9,4500	1,3133	1,3267	1,4133	0,0867	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA	
108	296,3484	0,2443	-0,8600	9,6667	1,3900	1,9600	2,2500	0,2900	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA	

DIFERENCIA MINIMA SIGNIFICATIVA ENTRE LAS FORMULACIONES AL 15 % DE HUMEDAD RELATIVA										
HUMEDAD EN CONTENIDO										
HORA DE MUESTREO	F CALCULADO	F(1,22; α : 0,05)	DMS	F1-F2	F1-F3	F1-F4	F2-F3	F2-F4	F3-F4	CONCLUSION α : 0,05
0	811,9190	2,8160	0,0858	-1,8088	-2,3652	-1,7847	-0,5564	0,0241	0,5804	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
6	323,2692		0,1980	-0,8259	-3,0236	0,2875	-2,1977	1,1134	3,3111	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
12	787,5880		0,1271	-0,9352	-2,8106	0,6355	-1,8754	1,5708	3,4461	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
18	679,8681		0,1190	-0,8103	-2,3248	0,7189	-1,5146	1,5292	3,0438	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
24	744,1753		0,1159	-0,8738	-2,1975	0,9311	-1,3237	1,8049	3,1286	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
30	575,3315		0,1380	-0,1632	-2,1745	1,1831	-2,0113	1,3463	3,3576	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
36	460,7407		0,1631	-0,0304	-2,2037	1,3600	-2,1734	1,3904	3,5637	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
42	1398,7378		0,0992	-0,2158	-2,4368	1,3306	-2,2211	1,5464	3,7674	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
48	600,7202		0,1560	-0,5438	-2,8675	0,9067	-2,3237	1,4506	3,7742	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
54	2807,4849		0,0740	-0,7687	-3,1365	0,6382	-2,3678	1,4069	3,7747	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
60	1064,6322		0,1270	-0,7254	-3,1384	0,9419	-2,4130	1,6673	4,0803	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
66	889,3719		0,1526	-0,9245	-3,3073	1,2161	-2,3828	2,1407	4,5235	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
72	2356,1674		0,0995	-1,4662	-3,7566	0,9006	-2,2904	2,3668	4,6572	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
78	2018,4094		0,1102	-1,6446	-4,0096	0,6740	-2,3650	2,3186	4,6836	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
84	1580,4061		0,1258	-1,7934	-4,1679	0,4755	-2,3745	2,2689	4,6434	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
90	1027,5997		0,1614	-2,1005	-4,5607	0,0302	-2,4602	2,1307	4,5909	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
96	1355,1209	0,1361	-1,5218	-4,3741	0,1856	-2,8523	1,7075	4,5598	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA	
102	1202,6820	0,1458	-1,4150	-4,3938	0,2332	-2,9788	1,6482	4,6270	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA	
108	904,4845	0,1783	-1,8421	-4,6655	0,2080	-2,8234	2,0502	4,8736	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA	

DIFERENCIA MINIMA SIGNIFICATIVA ENTRE LAS FORMULACIONES AL 25 % DE HUMEDAD RELATIVA										
HUMEDAD EN LA CUBIERTA										
HORA DE MUESTREO	F CALCULADO	F (1,22; α : 0,05)	DMS	F1-F2	F1-F3	F1-F4	F2-F3	F2-F4	F3-F4	CONCLUSION α : 0,05
0	0,0000	2,816	193,4110	0,1034	0,1687	1,1997	1,0391	1,0310	0,8704	NO SE EVIDENCIA DIFERENCIASIGNIFICATIVA
6	6,0000		303,4162	0,0792	-0,7974	0,2315	-0,9451	1,0288	-0,1478	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
12	12,0000		224,4196	0,0745	-0,7316	0,2315	-0,6226	0,9631	0,1090	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
18	18,0000		368,4667	0,0519	-0,6626	0,1935	-0,5624	0,8561	0,1002	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
24	24,0000		177,3974	0,0694	-0,5957	0,0556	-0,6882	0,6514	-0,0925	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
30	30,0000		261,7316	0,0561	-0,4692	0,1543	-0,6544	0,6235	-0,1852	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
36	36,0000		372,1236	0,0459	-0,3922	0,2142	-0,6103	0,6064	-0,2181	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
42	42,0000		237,5277	0,0504	-0,3911	0,2034	-0,4909	0,5946	-0,0998	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
48	48,0000		184,2961	0,0659	-0,4068	0,3156	-0,4967	0,7224	-0,0900	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
54	54,0000		218,4493	0,0597	-0,3926	0,3175	-0,4870	0,7101	-0,0944	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
60	60,0000		237,2948	0,0548	-0,2650	0,3734	-0,4431	0,6384	-0,1781	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
66	66,0000		297,4268	0,0512	-0,3072	0,3372	-0,5158	0,6443	-0,2086	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
72	72,0000		149,5165	0,0788	-0,3672	0,3589	-0,5566	0,7261	-0,1895	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
78	78,0000		321,4185	0,0535	-0,3192	0,3392	-0,5948	0,6584	-0,2757	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
84	84,0000		233,1217	0,0645	-0,2367	0,3905	-0,5971	0,6271	-0,3604	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
90	90,0000		418,9531	0,0493	0,0207	0,3402	-0,6704	0,3195	-0,6911	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
96	96,0000	319,9744	0,0661	0,4731	0,4338	-0,5957	-0,0393	-1,0689	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA	
102	102,0000	279,8584	0,0724	0,4084	0,3445	-0,7026	-0,0639	-1,1110	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA	
108	108,0000	291,7095	0,0852	0,4596	0,0994	-0,9733	-0,3602	-1,4330	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA	

DIFERENCIA MINIMA SIGNIFICATIVA ENTRE LAS FORMULACIONES AL 25 % DE HUMEDAD RELATIVA										
DUREZA										
HORA DE MUESTREO	F CALCULADO	F (3,116;α: 0,05)	DMS	F1-F2	F1-F3	F1-F4	F2-F3	F2-F4	F3-F4	CONCLUSION α: 0,05
0	409,7222	2,6820	0,0594	-1,0767	-6,2567	-0,2933	0,1467	0,7833	0,6367	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
6	37,2204		0,2378	-0,6000	-1,4067	0,0200	0,8300	0,6200	-0,2100	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
12	3,7232		0,6330	-0,4133	-1,1433	0,2567	0,3803	0,6700	0,2897	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
18	17,8971		0,1922	-0,2900	-0,8633	0,1900	0,3233	0,4800	0,1567	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
24	29,4567		0,2047	-0,5367	-1,0233	0,0767	0,3433	0,6133	0,2700	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
30	19,3838		0,2393	-0,5400	-0,8733	0,0200	0,3700	0,5600	0,1900	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
36	28,1174		0,2047	-0,5767	-1,0533	-0,0200	0,3733	0,5567	0,1833	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
42	22,8076		0,2061	-0,4400	-1,3700	0,1200	0,3900	0,5600	0,1700	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
48	26,0186		0,1348	-0,4000	-1,6300	-0,1300	0,2833	0,2700	-0,0133	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
54	6,3503		0,2167	-0,2867	-1,3667	-0,1067	0,2833	0,1800	-0,1033	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
60	1,6386		0,2641	-0,1967	7,3433	-0,1300	0,1200	0,0667	-0,0533	NO SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
66	13,2114		0,2091	0,0633	7,6733	-0,1767	0,2133	-0,2400	-0,4533	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
72	15,6540		0,1924	-0,2533	7,7300	-0,2067	0,4033	0,0467	-0,3567	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
78	19,3222		0,2353	-0,0233	8,0800	-0,1733	0,4433	-0,1500	-0,5933	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
84	1,8427		0,7682	0,0895	8,1862	-0,1971	0,3033	-0,2867	-0,5900	NO SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
90	19,8831		0,2555	0,1133	8,2967	-0,1767	0,3733	-0,2900	-0,6633	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
96	27,2631	0,2097	0,3200	8,4867	-0,3033	-0,1367	-0,6233	-0,4867	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA	
102	20,9388	0,2782	0,4033	9,2200	0,2833	0,3533	-0,1200	-0,4733	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA	
108	44,8454	0,1723	0,2033	9,3000	0,1067	0,4433	-0,0967	-0,5400	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA	

DIFERENCIA MINIMA SIGNIFICATIVA ENTRE LAS FORMULACIONES AL 25 % DE HUMEDAD RELATIVA										
HUMEDAD EN CONTENIDO										
HORA DE MUESTREO	F CALCULADO	F (1,22; α : 0,05)	DMS	F1-F2	F1-F3	F1-F4	F2-F3	F2-F4	F3-F4	CONCLUSION α : 0,05
0	2020,7164	2,8160	0,0497	-2,1653	-1,2996	-0,5490	0,8657	1,6163	0,7506	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
6	2108,2322		0,0838	-2,3410	-1,8845	1,1182	0,4566	3,4592	3,0026	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
12	4666,1971		0,0699	-3,1282	-2,6604	0,9938	0,4678	4,1220	3,6542	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
18	8504,9957		0,0535	-3,7333	-2,9919	0,3731	0,7414	4,1064	3,3650	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
24	8973,5419		0,0572	-3,8607	-3,1224	0,7763	0,7384	4,6370	3,8986	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
30	4374,5284		0,0882	-4,3997	-3,5819	0,4228	0,8178	4,8225	4,0047	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
36	7750,4939		0,0655	-4,3604	-3,6724	0,3042	0,6880	4,6646	3,9766	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
42	6668,7566		0,0711	-4,4740	-3,8577	0,0818	0,6163	4,5558	3,9395	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
48	5719,5022		0,0789	-4,6924	-4,0361	-0,0854	0,6563	4,6069	3,9506	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
54	4013,5114		0,1037	-4,7258	-4,0825	0,6802	0,6432	5,4060	4,7627	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
60	11102,5012		0,0646	-4,7771	-4,1876	0,8453	0,5895	5,6224	5,0329	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
66	5226,6381		0,0930	-4,7619	-3,9051	0,9662	0,8568	5,7281	4,8713	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
72	11905,4400		0,0633	-4,7176	-3,9847	1,1785	0,7328	5,8960	5,1632	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
78	13541,2702		0,0581	-4,5919	-3,9264	1,1522	0,6654	5,7440	5,0786	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
84	8822,0654		0,0716	-4,4872	-3,8278	1,2817	0,6594	5,7689	5,1095	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
90	11056,0374		0,0639	-4,2947	-3,8271	1,4429	0,4677	5,7376	5,2699	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
96	6959,6571		0,0792	-3,9970	-3,7085	1,6351	0,2884	5,6321	5,3437	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA
102	30949,3263	0,0423	-5,2384	-4,8953	0,6741	0,3431	5,9125	5,5694	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA	
108	9188,9747	0,0751	-4,8176	-5,1547	0,4955	-0,3372	5,3130	5,6502	SE EVIDENCIA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA	

Bibliografía

Ahumada Edgar A., Delgado Daniel R., Martínez Fleming. (2012). Solution thermodynamics of acetaminophen in some PEG 400 + water mixtures. *Fluid Phase Equilibria*; 332: 120– 127.

Alcalá M. (2006). “Utilización de la espectroscopia NIR en el control analítico de la industria farmacéutica. Desarrollos iniciales del PAT”, Tesis de Doctorado en Ciencias Químicas, Departamento de Química, Universidad Autónoma de Barcelona, Bellaterra.

Arvanitoyannis, I. S. (2002). Formation and properties of collagen and gelatin films and coatings. In A. Gennadios (Ed.), *Protein-based films and coatings* (pp. 275–304). Boca Raton: CRC Press, 275–304.

Aulton M. (2004) Disolución y solubilidad en “Farmacia. La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas”. Segunda Edición; El sevier, Madrid.

Ayadi Mourad, Ben Mabrouk Salah, Zouarilmed, Bellagi Ahmed. (2014). Kinetic study of the convective drying of spearmint. *Journal of the Saudi Society of Agricultural Sciences*; **13**: 1–7.

Benza Habiba I. and Munyendo Were L.L. (2011). A review of progress and challenges in soft gelatin capsules formulations for oral administration. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*; **10**: 20 – 24.

Berry, I. R., Borkan, L. and Shah, D. (1988). Chewable, edible soft gelatin capsule. European Patent Application 0374359.

Bonacina R. (2009). “Modelagem e simulação matemática do processo de secagem de milho”, Dissertação apresentada como parte dos requisitos exigidos para obtenção do título de Mestre em Agronomia, Programa de Pós-Graduação em Agronomia – Produção Vegetal, Universidade Federal da Grande Dourados, Mato Grosso do Sul.

Bonacucina G., Martino P., Piombetti M., Colombo A., Roversi F., Palmieri G.F. (2006). Effect of plasticizers on properties of pregelatinised starch acetate (Amprac 01) free films. *International Journal of Pharmacy*, **313**: 72–77.

Brox W, Meinzer A, Zande H. (2006). Soft gelatin capsule manufacture. US Patent 7,078,054.

Brox W. (1988). Soft gelatin capsules and methods for their production. US Patent 4744988.

Cárdenas Zaira J, Jiménez Daniel M., Martínez Fleming. (2015). Solubility and solution thermodynamics of meloxicam in polyethylene glycol 400 + water mixtures. *Journal of Molecular Liquids*; **211**: 233–238.

Çengel Yunus A, Ghajar Afshin J. (2011). Transferencia de calor y masa: Fundamentos y aplicaciones. McGraw-Hill/Interamericana Editores, S.A. de C.V. México, D. F. pp: 795-814.

Center for Drug Evaluation and Research (CDER). (2015). Development and Submission of Near Infrared Analytical Procedures. Guidance for Industry. Silver Spring, MD.

Cole E., Cadé D., Benameur H. (2008). Challenges and opportunities in the encapsulation of liquid and semi – solid formulations into capsules for oral administration. *Advanced Drug Delivery Reviews*; **60**: 747 – 756.

Corrêa Paulo Cesar, Mendes Botelho Fernando, Horta Oliveira Gabriel Henrique, Duarte Goneli André Luis, Resende Osvaldo and De Carvalho Campos Sílvia. (2011). Mathematical modeling of the drying process of corn ears. *Acta Scientiarum Agronomy*; **33**: 575-581

Daoust RG, Lynch MJ. Sorbitol in pharmaceutical liquids. (1962). *Drug and Cosmetic Industry*. **90**: 689–691, 773, 776, 777, 779, 781–785.

Darvishi Hosain, Farhang Asie & Hazbavi Eisa. (2012). Mathematical Modeling of Thin-Layer Drying of Shrimp. *Global Journal of Science Frontier Research*, **12**: 82-90.

Denavi G., Tapia-Blácido D.R., Añón M.C., Sobral P.J.A., Mauri A.N., Menegalli F.C. (2009). Effects of drying conditions on some physical properties of soy protein films. *Journal of Food Engineering*; **90**: 341–349.

Dominguez – Courtney M.F, Jimenez-Munguia M.T (2012) Películas comestibles formuladas con polisacáridos, propiedades y aplicaciones. *Temas selectos de Ingeniería de Alimentos*, **6**: 110-121.

Doymaz Ibrahim. (2007). Air-drying characteristics of tomatoes. *Journal of Food Engineering*; **78**: 1291–1297.

Fang Q., Hu Y., Yu N., Majuru S., Mariharan M. (2011). Characterization and Modeling of Softgel Drying Processes. *Tablets & Capsules*, **9**: 24 – 33.

Farmacopea de los estados unidos de América, trigésima novena edición, y el formulario nacional, trigésima cuarta edición. The United States Pharmacopeial Convention, Rockville, MD, 2016.

Genakoplis Christie J. (1998). Procesos de transporte y operaciones unitarias. Tercera edición; Compañía editorial, continental, S.A.de C.V. México, pp 579 – 624.

Gennadios A., McHugh T. H., Weller C. L., & Krochta J. M. (1994). Edible coatings and films based on proteins. In J. M. Krochta, E. A. Baldwin, & M. Nisperos-Carriedo(Eds.), *Edible coatings and films to improve food quality* (pp. 210–278). Lancaster: Technomic Pub. Co., Inc.

Gontard, N., Guilbert, S., & Cuq, J.-L. (1993). Water and glycerol as plasticizer affect mechanical and water vapor barrier properties of an edible wheat gluten film. *Journal of Food Science*; **58**: 206–211.

Goyal R.K., Kingsly A.R.P., Manikantan M.R., Llyas S.M. (2007). Mathematical modelling of thin layer drying kinetics of plum in a tunnel dryer. *Journal of Food Engineering*; **79**: 176–180.

Gullapalli R.P. (2010). Soft Gelatin Capsules (Soft gels), *Journal of Pharmaceutical Science*. 1-34.

Gutiérrez Mosquera Luis Fernando, Arias Giraldo Sebastián, Garzón Jiménez Danny, Martínez Pantoja Darío Fidel, Osorio Alturo Andrea, Restrepo López Santiago. (2011). Modelamiento de la operación unitaria de deshidratación bajo diferentes esquemas de secado. *Vector*, **6**: 100-110.

HII C.L., LAW C.L., CLOKE M. (2008). Modelling of thin layer drying kinetics of cocoa beans during artificial and natural drying. *Journal of Engineering Science and Technology*.**3**: 1 – 10.

Hutchinson Keith Graeme, Garnett Kelvin Royce, Fischer Gerhard, Page Nicola Sandra. (1998). Soft Galatin Capsule Shell Compositions. United States Patent 5,817,323.

Iguaz A., San Martin M.B., Mate J.I., Fernandez T., Virseda P. (2003). Modelling effective moisture diffusivity of rough rice at low drying temperatures. *Journal of Food Engineering*; **59**: 253–258.

Intelvi Marco. (2010). Contact drying of particulate pharmaceuticals: Modeling and simulation, Tesi di laurea in ingegneria chimica e dei processi industriali. Università Degli Studi di Padova. Facoltà di ingegneria, dipartimento di principi e impianti di ingegneria chimica. Karathanos Vaios T. (1999). Determination of water content of dried fruits by drying kinetics. *Journal of Food Engineering*, **39**: 337-344.

Klotz Lyell J. (1961). Soft Gelatin Capsule. United States Patent 2,973,301.

Koukouch Abdelghani, Idlimam Ali, Asbik Mohamed, Sarh Brahim, Boujemaalzar, Bah Abdellah, Omar Ansari. (2015). Thermophysical characterization and mathematical modeling of convective solar drying of raw olive pomace. *Energy Conversion and Management*; **99**: 221-230.

Krogars K, Heinämäki J, Karjalainen M, Rantanen J, Luukkonen P, Yliruusi J. (2003). Development and characterization of aqueous amylose-rich maize starch dispersion for film formation. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*; **56**: 215–221.

Luybaert J., Massart D. L., Vander Heydenand. (2007). Near-infrared spectroscopy applications in pharmaceutical analysis. *Talanta*; **72**: 865-883

Malekjani Narjes, Jafari Seid Mahdi, Rahmati Mohammad Hashem, Ebrahim Esmaeel Zadeh, and Mirzaee Hbibollah. (2013). Evaluation of Thin-Layer Drying Models and Artificial Neural Networks for Describing Drying Kinetics of Canola Seed in a Heat Pump Assisted Fluidized Bed Dryer. *International Journal of Food Engineering*; **9**: 375–384.

Manzano O.A., Morales M.T. Formas Farmacéuticas Sólidas. Cápsulas de Gelatina Blanda. Parte III. URL: <http://www.gylsa.com.mx/pdf/3.pdf>, Abril de 2011.

Marimoto S., Toyoda K., Takeuchi R. and Kojima H. (1991). Modelling of deep-bed grain drying. *Mathematical and Control Applications in Agriculture and Horticulture*, Matsuyama, Japan.

Marques M., Cole E., Kruep D., Gray V., Murachanian D., Brown W.E., Giancaspro G.I. (2009). Liquid – filled Gelatin Capsules. *Pharmacopeial Forum*, 35, 1029 – 1041.

Martinazzo Ana P., Corrêa Paulo C., Resende Osvaldo & Melo Evandro de C. (2007). Análise e descrição matemática da cinética de secagem de folhas de capim-limão. *Revista Brasileira de Engenharia Agrícola e Ambiental*, **11**: 301–306.

McGinity James W., Felton Linda A. (2003). Enteric Film Coating of Soft Gelatin Capsules. *Drug Development & Delivery*, **3**: 1-5.

Menegalli F.C., Sobral P.J., Roques M.A, Laurent S. (1999). Characteristics of gelatin biofilms in relation to drying process condition near melting. *Drying technology*, **17**: 1697 – 1706.

Midilli Adnan, Kucuk Haydar. (2003). Mathematical modeling of thin layer drying of pistachio by using solar energy. *Energy Conversion and Management*, **44**: 1111–1122.

Montalvo C, Lopez- Malo A, Palou E. (2012). Películas Comestibles de proteínas, características, propiedades y aplicaciones. *Temas selectos de ingeniería de Alimentos*; **6**: 32-46.

Orrego A. Carlos E (2003) Procesamiento de alimentos. Universidad Nacional de Colombia sede Manizales

Panchariya P.C., Popovic D., Sharma A.L. (2002). Thin-layer modelling of black tea drying process. *Journal of Food Engineering*; **52**: 349–357.

Pascal G.F. “Characterization and Correlation Analysis of Pharmaceutical Gelatin”, Tesis de Maestría en Ciencias en Ingeniería Biomédica, Universidad del Sur de Florida, November 18, 2003.

Piñeiro Yolanda Redondo. (2007). Simulación de Monte Carlo de Sistemas Complejos en Red. Tesis de Doctorado en Química - Física. Departamento de Química-Física de la Universidad de Santiago de Compostela.

Ponciano S. Madamba, Robert H. Driscoll & Ken A. Buckle. (1996). The Thin-layer Drying Characteristics of Garlic Slices. *Journal of Food Engineering*, **29**: 15-97.

Pouton CW. (2000). Lipid formulations for oral administration of drugs: Non-emulsifying, self-emulsifying and 'self-microemulsifying' drug delivery systems. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*; **11**:S93–S98.

Rabadiya Bhavisha. (2013). A review: Capsule shell material from gelatin to non-animal origin material. *International Journal of Pharmaceutical Research and Bio-Science*; **2**: 42-71.

Raymond C Rowe, Paul J Sheskey and Marian E Quinn. (2009). Handbook of Pharmaceutical Excipients. Sixth edition, Pharmaceutical Press, London SE1 7JN, UK Pp 278 – 281, 283 – 286, 679 – 682.

Reich G. Formulation and physical properties of soft capsules.URL: <http://www.pharmpress.com/files/docs/Chap%2011.pdf>, Abril de 2011.

Reich, G. (1994). Action and optimization of plasticizers in soft gelatin capsules. *Pharmaceutical Industries*; **56**: 915–920.

Reich, G. (1996). Effect of sorbitol specification on structure and properties of soft gelatin capsules. *Pharmaceutical Industries*; **58**: 941–946.

Scherer Robert Pauli. (1958). Method for drying gelatin capsules. United States Patent 2,851,786.

Schrieber R., Gareis H. (2007). Gelatine Handbook. Theory and Industrial Practice. WILEY-VCH.

Serajuddin A.T., Sheen P.C., Augustine M.A. (1986). Water Migration from Soft Gelatin Shell to Fill Material and Its Effect on Drug Solubility. *Journal of Pharmaceutical Science*, 62-64.

Sharifi Akram and Hassani Bahram. (2013). Vacuum Drying of Barberry Fruit (*Berberis vulgaris*) and Selection of a Suitable Thin Layer Drying Model. *Research Journal of Applied Sciences, Engineering and Technology*; **5**: 1668-1673.

Simal S., Femenia A., Garau M.C., Rossell C. (2005). Use of exponential, Page's and diffusional models to simulate the drying kinetics of kiwi fruit. *Journal of Food Engineering*, **66**: 323–328.

Slade, L., & Levine, H. (1987). Polymer-chemical properties of gelatin in foods. In A. M. Pearson, T. R. Dutson, & A. J. Bailey, *Advances in meat research* (Vol. 4) (pp. 251–266). New York: AVI, 251–266.

Sobral P. J. A., Menegalli F. C., Hubinger M. D., Roques M. A. (2001). Mechanical, water vapor barrier and thermal properties of gelatin based edible films. *Food Hydrocolloids*; **15**: 423-432.

Soltanpour Shahla, Zohrabi Fatemeh, Bastami Zahra. (2014). Thermodynamic solubility of pioglitazone HCl in polyethylene glycols 200, 400 or 600 + water mixtures at 303.2 and 308.2°K—Data report and modeling. *Fluid Phase Equilibria*; **379**:180–184.

Sothornvit, R., & Krochta, J. M. (2001). Plasticizer effect on mechanical properties of b-lactoglobulin films. *Journal of Food Engineering*; **50**:149–155.

Sperling L.H. (2006). *Introduction to physical polymer science*. 4th Edition. Wiley – Interscience a John Wiley & Sons, Inc. publication, Hoboken, New Jersey. Pp 19.

Spiegel A.J., Noseworthy M.M. (1963). Use of nonaqueous solvents in parenteral products. *Journal of Pharmaceutical Science*; **52**: 917–927.

Stanley John P. and Bradley Clayton W. (1959). Gelatin formulation for capsules. United States Patent 2,870,062.

Stanley JP.(1986). Soft gelatin capsules. In: Lachman L, Lieberman HA, Kanig JL, editors. The theory and practice of industrial pharmacy. 3rd edition. Philadelphia: Lea and Febiger. pp. 398–412.

Steele D, Dietel G. (1993). Softgel Manufacturing Process. US Patent 5200191.

Sweetman SC, ed. Martindale: The Complete Drug Reference, 36thedn. London: Pharmaceutical Press, 2009; 2314–2315.

Tapia-Blácido D.R., Sobral P.J., Menegalli F.C. (2013). Effect of drying conditions and plasticizer type on some physical and mechanical properties of amaranth flour films. *Food Science and Technology*, **50**: 392 – 400.

Tapia-Blácido,D., Sobral, P. J. A., & Menegalli, F. C. (2011). Optimization of amaranth flour films plasticized with glycerol and sorbitol by multi-response analysis. *LWT-Food Science and Technology*, **44**: 1731 – 1738.

Torres, J. A. (1994). Edible films and coatings from proteins. In N. S. Hettiarachchy, & G. R. Ziegler (Eds.), Protein Functionality in Food Systems (pp. 467–507). New York: Marcel Dekker.

Torregroza Espinosa Angélica María. (2013). “Determinación de la influencia de la temperatura y velocidad del aire sobre las cinéticas de secado de tres variedades de yuca procesadas en la planta instalada en la vereda los algarrobos”. Tesis de maestría en ciencias agroalimentarias con énfasis en ingeniería. Universidad de Córdoba. Facultad de Ingenierías.

Vanin, F. M., Sobral, P. J. A., Menegalli, F. C., Carvalho, R. A., & Habitante, A. M. Q. B. (2005). Effects of plasticizers and their concentrations on thermal and functional properties of gelatin-based films. *Food Hydrocolloids*: **19**: 899–907.

Vega Antonio Gálvez, Ireland Cristian Tello, Lemus Roberto Mondaca. (2007). Simulación matemática del proceso de Secado de Gracilaria Chilena (*Gracilaria Chilensis*) Ingeniare. *Revista chilena de ingeniería*; **15**: 55-64.

Vega Antonio y Lemus Roberto. (2006). Modelado de la Cinética de Secado de la Papaya Chilena (*Vasconcellea pubescens*). *Información Tecnológica*; **17**: 23-31.

Vera Peña M, (2012) Metodología de Diseño Simultáneo de Proceso y Control aplicada a un secado por atomización multiproducto para sustancias químicas naturales, tesis de Maestría en Ingeniería Química. Universidad Nacional de Colombia. Facultad de Minas, Escuela de Procesos y Energía.

Victorov Herman and Dinescu Eugen C. (2007). Tumbler-dryer for capsules. United States Patent 7,246,451 B2.

Watson E.L., Bhargava V. K. (1974). Thin-Layer Drying Studies on Wheat. *Canadian Agricultural Engineering*; **16**: 18 – 22.

Xiang Ng Mei, Chai Tham Thing, Pheng Ong Sze, Lim Law Chung. (2015). Drying kinetics of technical specified rubber. *Information Processing in Agriculture*; **2**: 64–71.

Yurquina A., Manzur M.E., Brito P., Manzo R., Molina M.A.A. (2007). Physicochemical studies of acetaminophen in Water – Peg 400 systems. *Journal of Molecular Liquids*; **133**: 47–53.

Zomorodian and Moradi M. (2010). Mathematical Modeling of Forced Convection Thin Layer Solar Drying for Cuminumcyminum. *Journal of Agricultural and Science Technology*; **12**: 401-408.

González C. Rafael E., Pérez M. Jaime., Tarón D. Arnulfo Efecto de plastificantes sobre las propiedades mecánicas de biopelículas comestibles a base de goma Gelana de alto y bajo acilo. @limentech Ciencia y Tecnología Alimentaria. Volumen 13, No. 2, p. 172-179, Facultad de Ingenierías y Arquitectura. Universidad de Pamplona