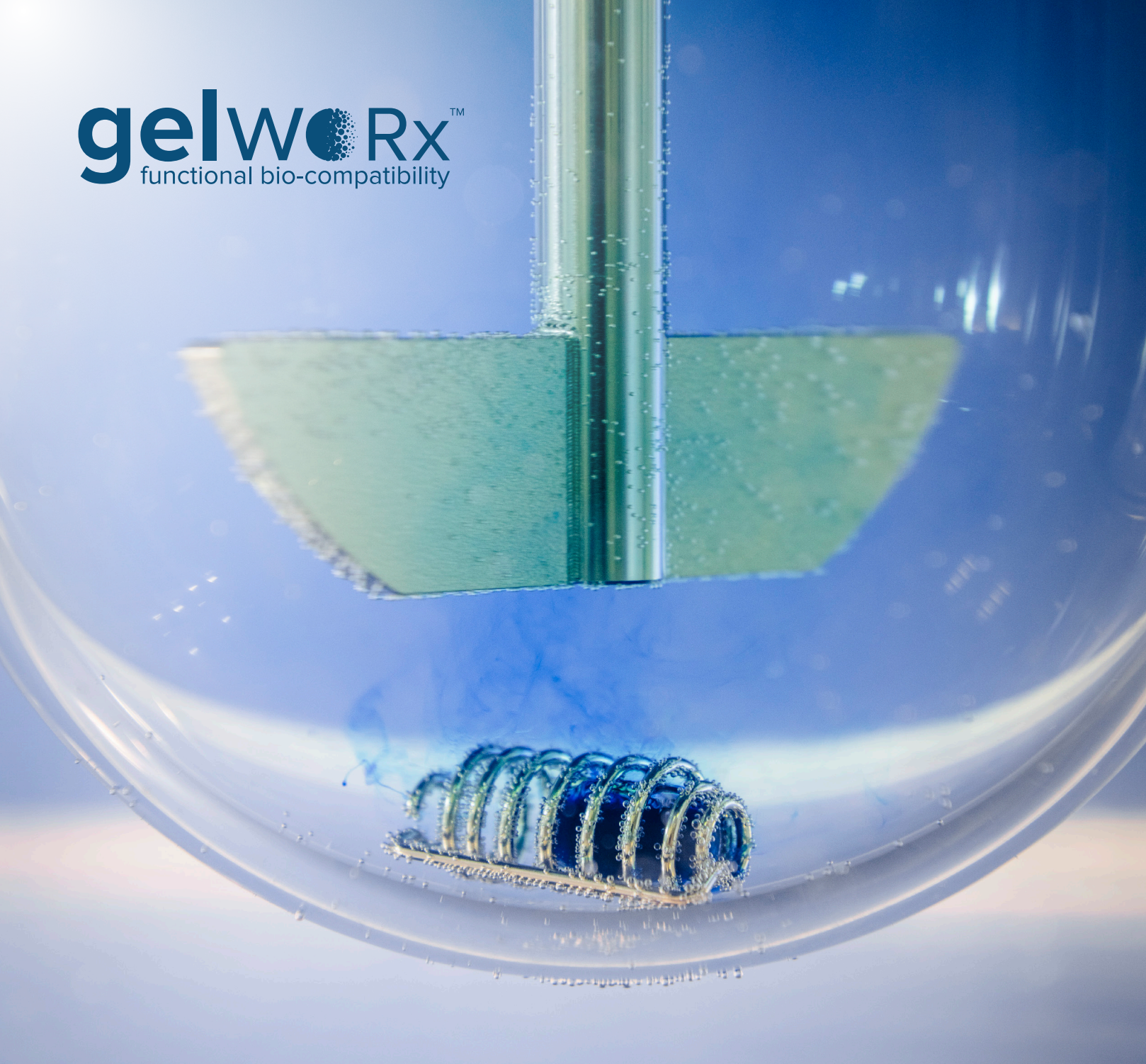


gelwoRxTM
functional bio-compatibility



Gama gelwoRxTM Dsolve

**Soluciones avanzadas para reducción de crosslinking
y disolución rápida**

White paper



PB LEINER
The Clear Solution

En comparación con otras formas farmacéuticas sólidas orales, las cápsulas blandas o softgels que contienen una formulación líquida del principio activo o suplemento nutricional pueden proporcionar beneficios clínicos importantes. Además, los resultados de encuestas sobre preferencias de los consumidores confirman que las cápsulas blandas transparentes son la forma preferida de administración de medicamentos y suplementos.

La gelatina ofrece una amplia gama de cualidades que la convierten en la materia prima de elección para las cápsulas blandas. Es universalmente bien tolerada, presenta una excelente biocompatibilidad y sus propiedades tecnológicas y biofarmacéuticas confieren a este excipiente una versatilidad sin parangón.

Sin embargo, las cápsulas blandas enfrentan un reto importante: el crosslinking. Se denomina crosslinking al fenómeno natural que se produce en la gelatina y que provoca un aumento del tiempo de disolución de las cápsulas y una reducción de la velocidad de liberación de los principios activos, así como una disminución de la estabilidad y la vida útil del producto final.

La gama gelwoRx™ Dsolve ha sido diseñada específicamente para proporcionar **soluciones avanzadas para la reducción de crosslinking y la disolución rápida de las cápsulas blandas.**

ÍNDICE

Soluciones avanzadas para la reducción de crosslinking y disolución rápida	3
Crosslinking: un fenómeno natural que se produce en la gelatina	4
Crosslinking en cápsulas blandas	5
La gama gelwoRx™ Dsolve reduce significativamente el crosslinking	5
Los resultados de las pruebas muestran un rendimiento mejorado	6
Gama gelwoRx™ Dsolve: disolución más rápida de las cápsulas blandas	7
Gama gelwoRx™: beneficios evidentes	8
Referencias	8

White paper

Soluciones avanzadas para la reducción de crosslinking y disolución rápida

Beneficios evidentes:



Velocidad de crosslinking reducida



Disolución más rápida



Mayor biodisponibilidad



Estabilidad mejorada



Vida útil prolongada

Con el avance de la investigación y el desarrollo en el área farmacéutica, se lanzan constantemente al mercado nuevos medicamentos basados en entidades químicas nuevas o ya existentes. El desarrollo de formulaciones alternativas, basadas en principios activos farmacéuticos (APIs), tiene como objetivo mejorar la adherencia al tratamiento, la estabilidad de la formulación y la biodisponibilidad de los medicamentos.

Según las estimaciones, más del 40% de las nuevas entidades químicas presentan propiedades biofarmacéuticas desventajosas, principalmente baja solubilidad en medios acuosos. Esto supone un reto importante para su absorción cuando se formulan en formas farmacéuticas orales. Al mismo tiempo, algunos de los APIs o suplementos nutricionales

existentes presentan una biodisponibilidad reducida cuando se formulan en formas farmacéuticas tradicionales, como comprimidos o cápsulas duras, lo que puede traducirse en una baja eficacia y una respuesta reducida al tratamiento.

Proporcionar una elevada biodisponibilidad de los fármacos administrados por vía oral es uno de los mayores retos y, al mismo tiempo, uno de los focos más importantes del desarrollo de formulaciones orales. Las cápsulas de gelatina blanda o softgels, una forma farmacéutica oral que contiene la presentación líquida de APIs o suplementos nutricionales, pueden promover importantes beneficios clínicos en comparación con otras formas farmacéuticas orales sólidas, particularmente para la administración oral de fármacos con baja solubilidad en agua (BCS clase II o IV).



Crosslinking: un fenómeno natural que se produce en la gelatina

El crosslinking o reticulación es un proceso en el que las cadenas de proteínas se unen mediante puentes de enlaces covalentes intermoleculares, favoreciendo la formación de estructuras macromoleculares.

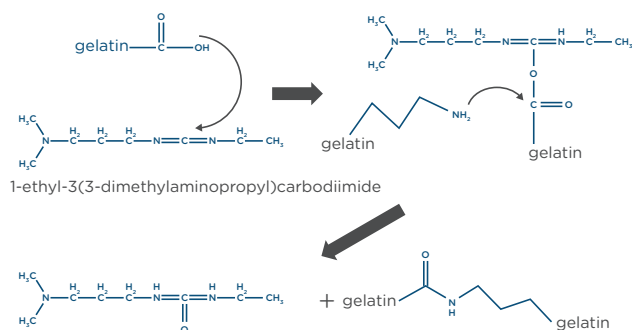
La formación de enlaces covalentes puede inducirse por diferentes vías:

Vía química: crosslinking causado por agentes químicos o catálisis enzimática es la más importante. Las interacciones químicas entre la gelatina y el principio activo, rellenos de suplementos nutricionales o disolventes utilizados para su disolución (químicamente clasificados como aldehídos, polifenoles, carbohidratos, iones metálicos, etc.) conllevan la formación de enlaces covalentes firmes (Figura 1).

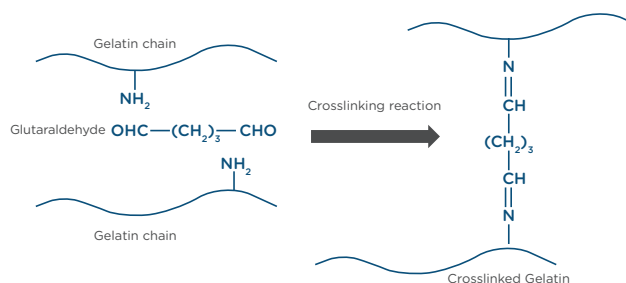
Vía térmica: la exposición a altas temperaturas (como p. ej. condiciones de almacenamiento con temperatura (T) > 30°C, humedad relativa (HR) > 60%) puede causar la formación de enlaces covalentes, el crosslinking dentro de la cubierta de la cápsula o entre la cubierta y el relleno de la cápsula.

Vía física: la agitación mecánica o exposición fotooxidativa pueden formar enlaces intramoleculares bastante débiles.

En consecuencia, a medida que las moléculas de gelatina aumentan de tamaño, las cadenas poliméricas desarrollan una disminución de la solubilidad. Mientras el proceso se produce en la cubierta de la cápsula, la solubilidad de la gelatina se ralentiza y la disolución de las cápsulas disminuye afectando a su estabilidad y la liberación del relleno.



Chen Et al., Biomed Eng Appl Basis Comm, 2005 (April); 17: 44-49



Rana Imani Et al., Bio-Medical Materials and Engineering 23 (2013) 211-224

Figura 1: Ejemplos de crosslinking químicos de gelatina. La gelatina posee algunos grupos funcionales reactivos como el carboxilo, el hidroxilo y el amino. Los agentes reticulantes más importantes son los aldehídos que forman enlaces covalentes con el grupo amino de la gelatina (por ejemplo, el de la arginina o la lisina).

La cápsula blanda, o cápsula de gelatina, es la forma farmacéutica de administración oral que contiene APIs o suplementos nutricionales en forma líquida y puede aportar importantes beneficios clínicos frente a otras formas farmacéuticas sólidas.

Crosslinking en cápsulas blandas

Mientras que el comportamiento de crosslinking de la gelatina se aprovecha en el desarrollo de nuevos andamiajes tisulares biomiméticos, esta tiene un impacto negativo en las cápsulas blandas ya que reduce su estabilidad.

La **figura 2** ilustra cómo factores externos como un aumento de la temperatura y de la humedad relativa (izquierda) o el crosslinking químico provocado por la interacción entre el relleno y la cubierta de la cápsula (derecha) pueden causar la formación de una película externa o interna, un tipo de membrana con una solubilidad significativamente reducida en un medio acuoso. La formación de la película ralentiza la disolución de la cubierta de la cápsula y el comportamiento de rotura en términos de velocidad y alcance, lo que resulta en una liberación del fármaco más lenta y un retardo en el inicio del efecto.

La gama gelwoRx™ Dsolve reduce significativamente el comportamiento de crosslinking

La gama gelwoRx™ Dsolve es una serie de cuatro productos farmacéuticos de gelatina (**Dsolve**, **Dsolve B**, **Dsolve P** y **Dsolve xTRA**) específicamente desarrollados para reducir el crosslinking de la cubierta de la cápsula blanda, proporcionando una mayor estabilidad de la formulación de la dosis oral, una disolución más rápida de las cápsulas y una liberación rápida del fármaco, lo que se traduce en una mayor biodisponibilidad del medicamento.

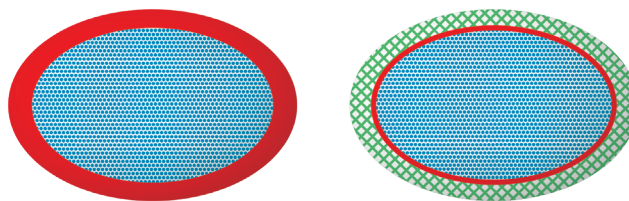


Figura 2: Estabilidad de la cápsula blanda.

Varias características de la gelatina, junto con las condiciones de fabricación y almacenamiento de la cápsula, pueden influir en este comportamiento de crosslinking y llevarlo a un nivel aceptable de forma controlada, lo que dará lugar a un producto de cápsulas blandas mejorado con el tiempo.

La gama gelwoRx™ Dsolve reduce significativamente el comportamiento de crosslinking ofreciendo una solución clara para las cápsulas blandas de gelatina

VENTAJAS PROBADAS de Dsolve

Disminución de crosslinking de la cubierta de gelatina



Disolución de la cápsula más rápida



Liberación del relleno más rápida y fiable



Estabilidad mejorada y vida útil ampliada de las formas galénicas finales

Los resultados de las pruebas muestran un rendimiento mejorado

Las pruebas muestran un rendimiento mejorado en comparación con las gelatinas estándar que se utilizan en la industria en presencia de un reticulador. Probar la gelatina es el primer paso para lograr entender mejor la capacidad de crosslinking. PB Leiner ha desarrollado un método interno con un protocolo estandarizado.

Los siguientes resultados prueban claramente que los productos de la gama gelwoRx™ Dsolve son mejores que los productos estándar que se utilizan en la industria de cápsulas blandas para la encapsulación. Tal y como se aprecia en la **figura 3**, en presencia de un reticulador, gelwoRx™ Dsolve xTRA presentó **una tendencia al crosslinking un 45% menor** en comparación con la gelatina de las cápsulas blandas estándar.



Figura 3: Tendencia de crosslinking de gelwoRx™ Dsolve xTRA frente a la gelatina estándar de la industria para cápsulas blandas.



Gama gelwoRx™ Dsolve: disolución más rápida de las cápsulas blandas

Un menor crosslinking en la cubierta de la cápsula proporciona una rápida disolución de la cápsula y una rápida liberación del contenido interno, promoviendo un breve inicio de acción del fármaco o suplemento nutricional. Para confirmar esta propiedad de la cartera Dsolve y evaluar la estabilidad de las cápsulas, se realizaron pruebas con cápsulas blandas.

Estas cápsulas blandas se sometieron a crosslinking químico, mediante la adición de un reticulante en una cantidad significativa al contenido interno de las cápsulas, y al crosslinking térmico, mediante la exposición de estas cápsulas a una temperatura externa elevada de 40°C y a una humedad relativa elevada del 75% durante un periodo de 6 meses (Tabla 1).

Los resultados obtenidos transcurridos los 6 meses (6M) confirmaron que **gelwoRx™ Dsolve supera significativamente la gelatina de las cápsulas blandas estándar en términos de disolución (Figura 4).**

Parámetros para pruebas de cápsulas	
Tipo de máquina	Technophar SGM612
Formato	7,5 oval
Relleno	PEG400 con reticulador añadido
Masa gelatinosa	Gelatina, glicerina, sorbitol, agua

Tabla 1: Parámetros para pruebas de cápsulas.

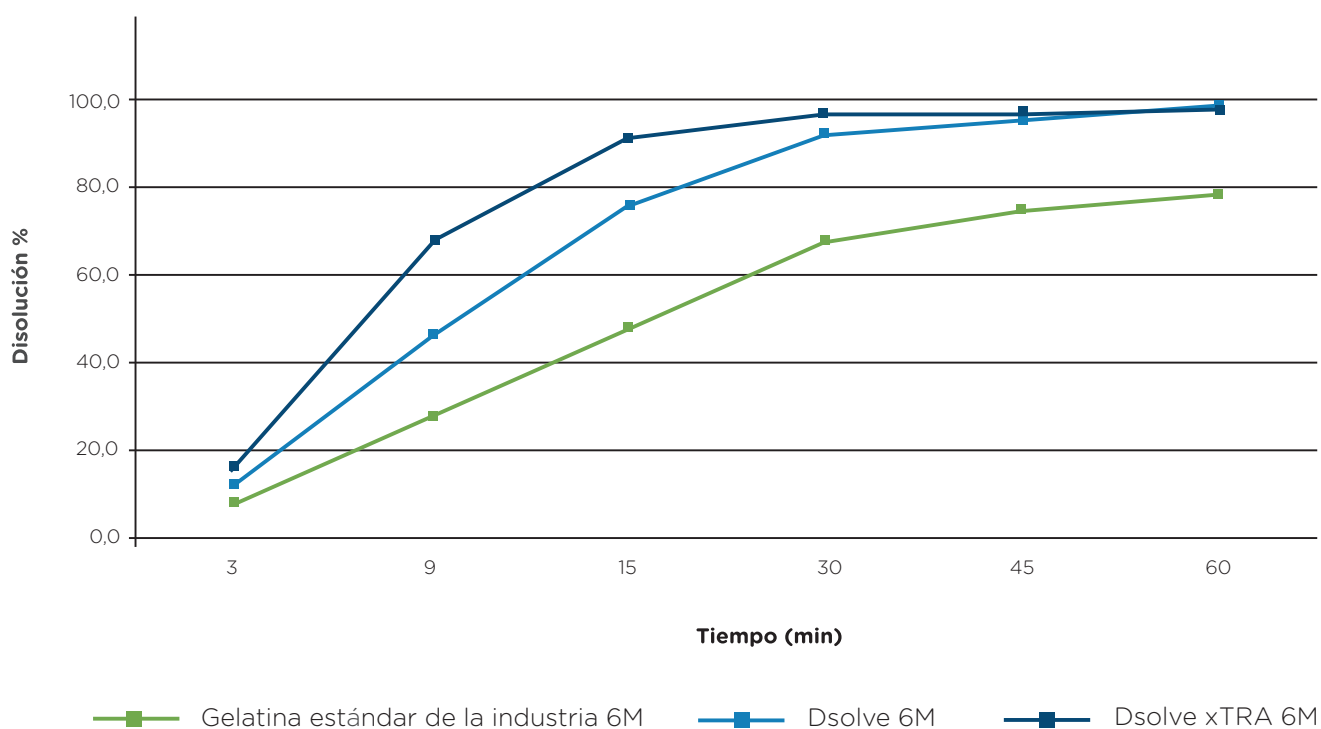
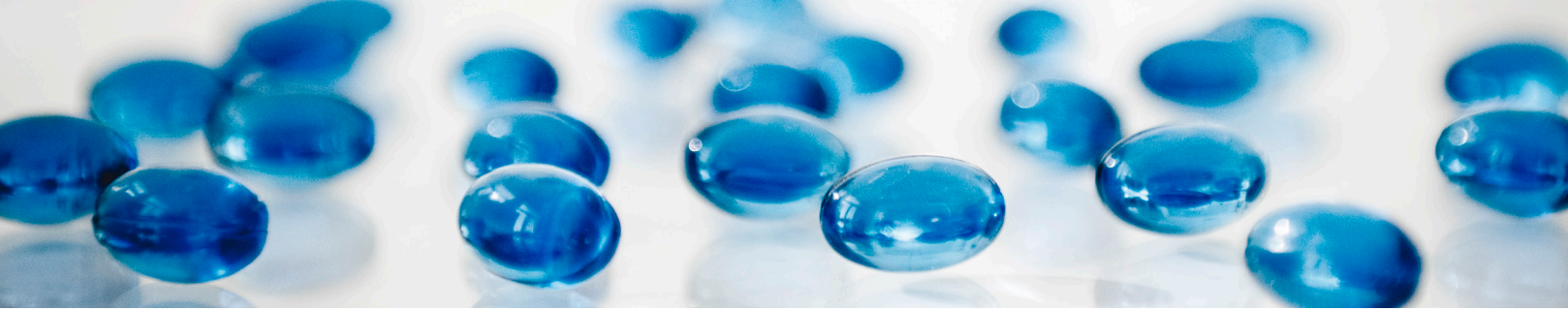


Figura 4: Tasa de disolución tras 6 meses de almacenamiento (6M) a 40°C/75% HR en presencia de reticuladores en el relleno de las cápsulas.



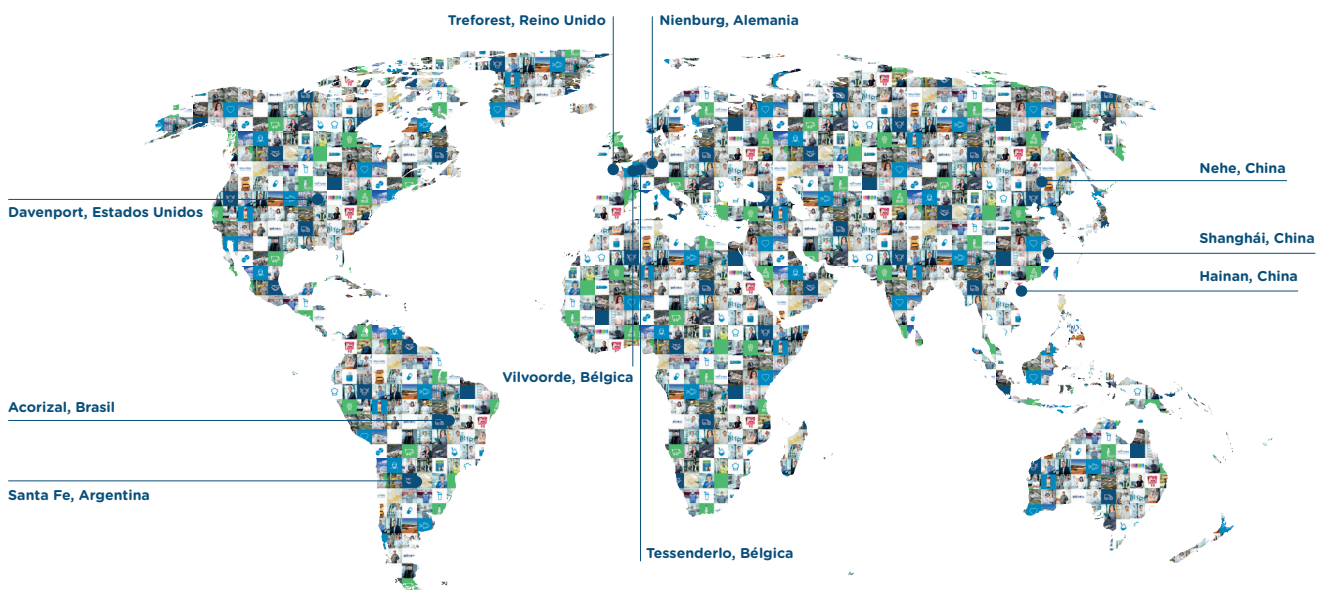
Gama gelwoRx™: ventajas claras

- Tasa de disolución superior
- Liberación del relleno más rápida
- Vida útil ampliada de las formas galénicas finales
- Indicada para todo tipo de relleno de cápsulas blandas que provoque crosslinking
- Diseñada para principios activos (de venta con receta y de venta libre) y suplementos nutricionales
- Dsolve, Dsolve B y Dsolve P permiten elegir la materia prima de preferencia - Dsolve xTRA logra incluso un mayor rendimiento
- Flexibilidad de suministro a nivel internacional: plantas de producción ubicadas en 3 continentes
- Introducción sencilla en el proceso de producción actual

Referencias

1. Gullapalli RP. Soft gelatin capsules (softgels). Review J Pharm Sci. 2010 Oct;99(10):4107-48. doi: 10.1002/jps.22151.
2. Benvenga S. (Soft) capsules of wisdom: preventing myo-inositol malabsorption caused by coffee. Expert Opin Drug Deliv. 2012 Oct;9(10):1177-9.
3. Proietti S, Carlomagno G, Dinicola S, Bizzarri M. Soft gel capsules improve melatonin's bioavailability in humans. Study Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2014 Sep;10(9):1193-8.
4. Méndez-Sánchez N, Dibildox-Martínez M, Sosa-Noguera J, Sánchez-Medal R, Flores-Murrieta FJ. Superior silybin bioavailability of silybin-phosphatidylcholine complex in oily-medium soft-gel capsules versus conventional silymarin tablets in healthy volunteers. BMC Pharmacol Toxicol. 2019 Jan 11;20(1):5. "

Estamos aquí para usted, con nuestros conocimientos y experiencia a su entera disposición.



www.pbleiner.com | info@pbleiner.com

Parte del Tessengerlo Group

© 2022 PB Leiner, parte de Tessengerlo Group - Libro blanco gelwoRx™ Dsolve - Reservados todos los derechos. Está prohibido reproducir, redistribuir o traducir el contenido y la información incluida en este documento, en cualquier forma, sin la previa autorización por escrito de PB Leiner.