

## Factores de formulación que afectan el tiempo de degradación de las cápsulas blandas

### Formulation factors effecting degradation time of soft capsules.

Jean Cantillo Hernandez<sup>1</sup> Yorgelis Gelvez Narvaez<sup>1</sup> Vanessa Velasquez Caballero<sup>1</sup> María Bernarda Alvarado Bawab<sup>1</sup>

1. Institución Universitaria ITSA, Diseño de experimentos, Ingeniería en procesos industriales, calle 17 No 39 - 100, Barranquilla, Colombia. [jccantillo@itsa.edu.co](mailto:jccantillo@itsa.edu.co)
2. Institución Universitaria ITSA, Diseño de experimentos, Ingeniería en procesos industriales, calle 17 No 39 - 100, Barranquilla, Colombia. [ymgelvez@itsa.edu.co](mailto:ymgelvez@itsa.edu.co)
3. Institución Universitaria ITSA, Diseño de experimentos, Ingeniería en procesos industriales, calle 17 No 39 - 100, Barranquilla, Colombia. [vvelasquez@itsa.edu.co](mailto:vvelasquez@itsa.edu.co)

Recibido: 09/09/2020

Aceptado: 11/12/2020

Cite this article as: J. Cantillo Hernández, Y. Gelvez Narvaez, V. Velásquez, M.B. Alvarado Bawab "Factores de formulación que afectan el tiempo de degradación de las cápsulas blandas", *Prospectiva*, Vol 19, N° 1, 2021.

<http://doi.org/10.15665/rp.v19i1.2521>

Haga clic aquí para escribir texto.

#### RESUMEN

*El objetivo de este trabajo es evaluar el efecto del agente plastificante, el tiempo de mezclado, la temperatura y la cantidad de plastificante en la formulación de capsula blanda. Para estudiar el tiempo de degradación de la capsula en agua, se construyó un diseño de experimento por bloque de cuadrados grecolatinos, se diseñó y llevó a cabo un protocolo de experimentación, minimizando los ruidos experimentales controlables. Posteriormente, se construyó un diseño factorial  $2^k$  para evaluar el tiempo de degradación de la capsula en medio alcohólico formuladas con diferentes tipos y cantidades de plastificantes. Los resultados evidencian que el tiempo de mezclado y la temperatura no presentan efectos significativos sobre la variable de respuesta. La cantidad de plastificante y el tipo de plastificante son factores influyentes en el tiempo de degradación en medio acuoso; solo el tipo de plastificante fue influyente para el tiempo de degradación de la capsula en alcohol.*

**Palabras claves:** Capsula blanda, Formulación, Plastificante, Temperatura, Tiempo de degradación.

## ABSTRACT

The aim of this work is to evaluate the effect of the plasticizer, the mixing time, the temperature and the amount of plasticizer in the soft capsule formulation. To study the degradation time of the capsule in water, an experiment design per block of Greco-Latin squares was built, an experimentation protocol was designed and carried out, minimizing controllable experimental noises. Subsequently, a  $2^k$  factorial design was built to evaluate the degradation time of the capsule in alcoholic medium formulated with different types and amounts of plasticizers. The results show that the mixing time and temperature do not present significant effects on the response variable. The amount of plasticizer and the type of plasticizer are influencing factors in the degradation time in water; and only the type of plasticizer was influential for the degradation time of the capsule in alcohol.

**Key words:** Soft capsule, Formulation, Plasticizer, Temperature, Degradation time.

## 1.INTRODUCCIÓN

La transmisión de enfermedades se puede prevenir al mantener un correcto aseo de las superficies y personal. De allí la demanda de soluciones y geles antibacteriales, que han aumentado a causa de la presencia del virus denominado Covid-19 [1]. Las empresas colombianas, se encuentran desarrollando procesos para la fabricación de geles para consumo en tiempos de hasta 2 meses [2].

El incremento acelerado del uso de empaques plásticos debido a su bajo costo, versatilidad y confiabilidad ha conllevado a altos niveles de contaminación ya que alrededor del 50% se convierten en desechos en menos de 3 años [3], que al ser dispuestos son de difícil recuperación por proceder de combustibles fósiles o por su disposición inadecuada en rellenos sanitarios y corrientes de agua [4] [5] [6]; de acuerdo con las estimaciones de la ONU, cada minuto se compran un millón de botellas de plástico y, al año, se usan 500.000 millones de bolsas. Casi una tercera parte de todos los envases de plástico salen de los sistemas de alcantarillado y ocho millones de toneladas acaban en los océanos cada año, amenazando a la vida marina [7].

Según el informe emitido en el año 2019 por Fondo Mundial para la Naturaleza – WWF, más de ocho millones de toneladas de plástico se descargan en los océanos cada año, lo que podría sumar 300 millones de toneladas para 2030, concluyendo que actualmente la responsabilidad para reducir la contaminación por plásticos recae principalmente en los consumidores y la industria de la gestión de residuos [8]. De allí que los plásticos biodegradables provenientes de polímeros naturales, constituyen una prometedora alternativa para contrarrestar el masivo consumo [9]; los cuales es posible certificarlos como compostables a través de normas generadas por la Sociedad Americana para Pruebas y Materiales – ASTM, como lo son las ASTM D6400 y D6868 [10].

Colombia, cuenta con la Resolución 1397 de 2018, por la cual se adiciona la resolución 668 de 2016 se busca estimular al consumidor y promover una cultura ciudadana, para proteger el medio ambiente, la salud humana y modificar los patrones de consumo hacia la sostenibilidad mediante el uso racional de bolsas plástica [11]; de igual forma, se adelanta el Proyecto de Ley 099 de 2017 Generada por el Congreso de la Republica, a través del cual se fomenta el uso de recipientes desechables biodegradables para consumo en establecimientos comerciales, con el fin de disminuir la contaminación por plásticos de un solo uso no biodegradables [12].

### 1.1 Residuos plásticos y la Biodegradación

En el proceso de degradación de un plástico se observan variaciones tanto físicas como químicas esto gracias a que la degradación es un proceso dirigido a modificar la estructura del polímero para hacerlo vulnerable y que desaparezca como residuo [13].

La biodegradación es el proceso mediante el cual las sustancias o productos son descompuestos de forma natural y no contaminante por la acción de agentes biológicos. Para el proceso de biodegradación se requiere de condiciones que favorezcan este proceso, el cual se logra debido a factores ambientales como lo son la humedad, dióxido de carbono ( $CO_2$ ), Oxígeno ( $O_2$ ), pH y temperatura [14].

En este caso se dice que el residuo que genera la capsula de alcohol es biodegradable, lo que significa que en presencia de microorganismos y un ambiente específico (como humedad, oxígeno en algunos casos, temperatura adecuada y agua) podrá ser fragmentada y reducida a material orgánico de menor complejidad, el cual es incorporado a los procesos en la naturaleza. Se considera que esta es una de las vías posibles para el tratamiento de los residuos, bajo ciertas condiciones precisas y concretas. También ofrece soluciones a los criterios esenciales en el control de la generación de residuos, y al ser biodegradable, de acuerdo con los parámetros diseñados para una eliminación de residuos económica y ecológicamente viable [13] [14].

El uso de capsulas blandas como envases para geles antibacteriales es una alternativa poco estudiada, pero sus componentes en la mayoría naturales aportan al medio ambiente contenedores biodegradables que puedan sustituir el plástico con el tiempo, y su descomposición en menor tiempo reduciría el impacto en los ecosistemas al estar presentes un menor tiempo de vida una vez son desechados [15].

## 1.2. Capsulas

Las cápsulas son envases solubles de fármacos o medicamentos las cuales son ampliamente utilizados en la industria farmacéutica. Las cápsulas pueden ser fabricadas con consistencia dura o blanda, lo cual dependerá de la cantidad de glicerina en la gelatina.

Los componentes utilizados para la elaboración de las capsulas blandas de gel antibacterial, sus beneficios o afectaciones se presentan a continuación:

La gelatina ( $m_{GL}$ ) 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 y as translúcidas, escamas, gránulos o como un polvo grueso [16]. La gelatina está compuesta por entre un 98 % y un 99 % de proteína proveniente del colágeno y entre un 1 % y un 2 % de sales minerales, sin contar el agua que al ser un tipo de gel es su mayor parte. Es prácticamente insoluble en acetona, cloroformo, etanol (95%), éter, y metanol, es 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 diez veces su propio peso en agua. La gelatina es soluble en agua por encima de  $40^{\circ}C$ , formando una solución coloidal, que gelifica al enfriar a  $35-40^{\circ}C$ . [16]

Los plastificantes ( $m_{PL}$ ) empleados en formulaciones de cápsulas blandas deben ser no volátiles y además emplear agua para garantizar la estabilidad mecánica, la elasticidad de las cubiertas de la cápsula durante y después del proceso de secado. Los plastificantes más comunes son polialcoholes aprobados por las farmacopeas oficiales o por las autoridades reguladoras locales, entre ellos el glicerol, sorbitol y las combinaciones de estos [17].

El Glicerol o Glicerina ( $C_3H_8O_3$ ), consiste 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. [16]. Presenta una alta efectividad como plastificante, una compatibilidad suficiente y una baja volatilidad con la capacidad de interactuar específicamente con la gelatina permitiendo la formación de una red de gel termorreversible estable. Su capacidad plastificante se debe principalmente a interacciones directas con la gelatina y solo ligeramente de su higroscopicidad, lo que permite un efecto hidratante indirecto adicional [17].

Por su parte, el Sorbitol ( $C_6H_{14}O_6$ ) 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 cristizable 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. [17]

El dióxido de titanio ( $m_{DX}$ ), cuya fórmula química es  $TiO_2$ , es una sustancia inorgánica sólida de color blanco que es térmicamente estable, no inflamable, poco soluble y no clasificada como peligrosa según la (ONU) Sistema Globalmente Armonizado de las Naciones Unidas de Clasificación y Etiquetado de Productos Químicos (GHS). El dióxido de titanio puro es un polvo fino y blanco que proporciona un pigmento blanco y brillante. El pigmento de dióxido de titanio se utiliza en una variedad de aplicaciones que requieren una elevada opacidad y brillo. [18]

Por lo anterior, en este trabajo se evalúa el efecto de los plastificantes más comunes y su combinación en la elaboración de las capsulas blandas a fin de encontrar el mayor tiempo de resistencia en medio acuoso y alcohólico.

## 2. TEORÍA Y METODOLOGÍA

### 2.1. Materiales

La cubierta de una cápsula de gelatina blanda se compone de gelatina, plastificante o una combinación de plastificantes y agua. Además, puede contener conservantes, colorantes y agentes opacificantes o aromatizantes que le den un aspecto diferenciador a las capsulas, estos se encuentran descritos en la siguiente tabla.

**Tabla No 1.** Componentes requeridos en la formulación

**Table No 1.** Components required in the formulation

Ingredientes	
Materia prima	Cantidad (gr)
Gelatina (GI)	25
Agua Purificada ( $H_2O$ )	11
Glicerina – Sorbitol (PI)	10
Dióxido Titanio (Dx)	3
Colorante cosmético (mC)	1
Total	50

Los agentes colorantes y opacificantes se usan con frecuencia para dar a las capsulas el color deseado y un acabado adecuado, es decir, para permitir que la concha proteja el relleno de la luz y para enmascarar el aspecto desagradable del relleno. [17]

## 2.2. Método

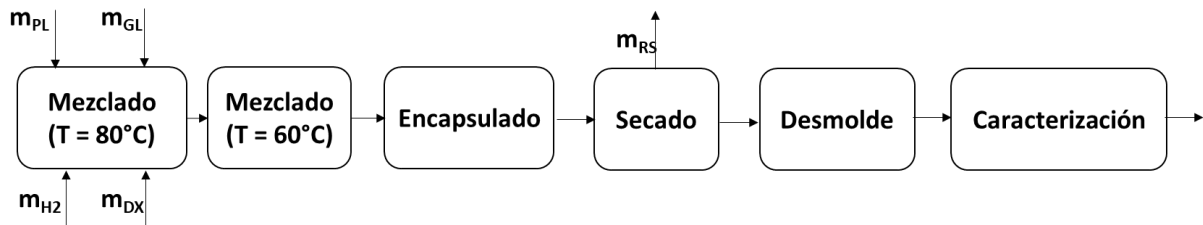
La metodología utilizada para la obtención de la capsula blanda consistió en dos etapas: preparación de la masa gelatinosa y formación de la capsula blanda.

Para la obtención de la masa gelatinosa se usaron las diferentes combinaciones establecidas por el diseño de cuadros grecolatinos con 9 composiciones.

El tiempo de mezclado fue el propuesto por la combinación generada, al igual que el resto de factores involucrados en la elaboración de la capsula, posterior a la mezcla se realizó la elaboración de la capsula introduciendo los moldes lubricados en 2 ocasiones para alcanzar el grosor adecuado, dejando secar a temperatura ambiente obteniendo así las capsulas de gelatina blanda, las cuales luego fueron sumergidas en recipientes con agua con un pH promedio de 7.07 [19], a una temperatura controlada de 25°C. El método usado en el proceso se visualiza en la Figura 1.

**Figura 1.** Método de elaboración de capsula blanda

**Figure 1.** Method of making soft capsule



Donde,  $m_{H2}$  y  $m_{RS}$  indica la cantidad de agua purificada y de agua evaporada en gramos respectivamente. A continuación, se describirán cada una de las etapas empleadas en el proceso que se presentan en la Figura 1.

1. **Proceso de Mezclado:** Mezclar las sustancias descrita en cada uno de los tratamientos del cuadro grecolatino hasta obtener una mezcla homogénea
2. **Proceso de Encapsulado:** Introducir los moldes dos (2) veces hasta obtener 2 mm de grosor.
3. **Proceso de Desmolde:** Una vez seca la capsula, se extrae y recortan los moldes para ser sometidos a caracterización.
4. **Caracterización:** Los ensayos de caracterización consisten en analizar el tiempo de degradación de las capsulas al ser sumergidas en agua o alcohol.

Para determinar el tiempo de degradación que emplean las capsulas planteadas como alternativas para la sustitución de empaques plásticos utilizados frecuentemente como medio de almacenamiento para el transporte de alcohol glicerinado. Con el fin de determinar la influencia de los plastificantes, temperatura, cantidad de plastificante y tiempo de mezclado empleado en la formulación de capsulas blandas se realizó el análisis experimental a partir del diseño de cuadros grecolatinos con una réplica que se presenta en la

tabla 2. seleccionando el tiempo de mezcla como tratamiento, el tipo de plastificante como atributo, la temperatura y cantidad de plastificante como factores de bloqueo.

**Tabla 2.** Especificaciones del diseño de bloques de cuadro Grecolatino

**Table 2.** Graeco-Latin Square design specifications

<b>Especificaciones</b>					
<b>Plastificante</b>	<b>Tiempo de mezcla t (min)</b>	<b>Temperatura T (°C)</b>		<b>Cantidad de plastificante (gr)</b>	
Glicerina	10	A	60	$\alpha$	15
Sorbitol	15	B	80	$\beta$	20
Glicerina- Sorbitol	20	C	50	$\sigma$	25

En la Tabla No 2, la primera fila representa los tipos de plastificantes empleados como atributos de la formulación, la segunda fila representa las condiciones establecidas para el tratamiento como el tiempo de mezclado, la temperatura es el primer factor de bloqueo representada por letras latinas y la cantidad de plastificante es el segundo factor de bloqueo representado por las letras griegas. Para los experimentos de este estudio se empleó glicerina al 97% y sorbitol al 99%.

Para el análisis del tiempo de resistencia a la degradación de capsulas blandas en medio alcohólico, se siguió el mismo proceso presentado en la Figura 1 a través de un diseño factorial  $2^k$  con una réplica, evaluando el factor tipo de plastificante: Glicerina y sorbitol, y la cantidad de plastificante: 15 y 25gr.

El tiempo de mezclado se estableció de 20 min y la temperatura inicial de 80°C, posterior a la mezcla se realizó la elaboración de la capsula introduciendo los moldes lubricados 2 veces para alcanzar el grosor adecuado, dejando secar a temperatura ambiente obteniendo así las capsulas de gelatina blanda, las cuales luego rellenas de alcohol glicerinado, colocándolas a prueba en una temperatura controlada de 25°C.

### 3.RESULTADOS Y DISCUSIONES

Con el fin de estudiar el efecto de los plastificantes, temperatura, cantidad de plastificante y tiempo de mezclado en la resistencia a la degradación de la capsula blandas sumergida en agua como variable de respuesta. El diseño fue aleatorizado y ejecutado todas las corridas experimentales, los tiempos de resistencia a la degradación en medio acuosos fueron tabuladas en unidades de minutos, en la tabla No 3 se presentan los datos obtenidos.

**Tabla 3.** Minutos de resistencia a la degradación en agua para las formulaciones de capsulas blandas.

**Table 3.** Water degradation resistance minutes or soft capsule formulations.

<b>Plastificante</b>	<b>Tiempo de mezcla</b>					
	<b>1</b>		<b>2</b>		<b>3</b>	
Glicerina	279	284	152	148	229	220
Sorbitol	163	167	238	242	285	280
Glicerina- Sorbitol	247	254	292	297	168	176

Con el fin de conocer y comparar la influencia de los tratamientos generados en la formulación de la capsula blanda se analizaron los resultados utilizando la herramienta computacional de Statgraphics. Se realizó el análisis de normalidad de las varianzas – Anova (Tabla 4), considerando un nivel de significancia del 95%.

**Tabla 4.** Análisis de Varianza para Tiempo de Resistencia a la Degradación en agua de formulaciones de capsulas blandas.

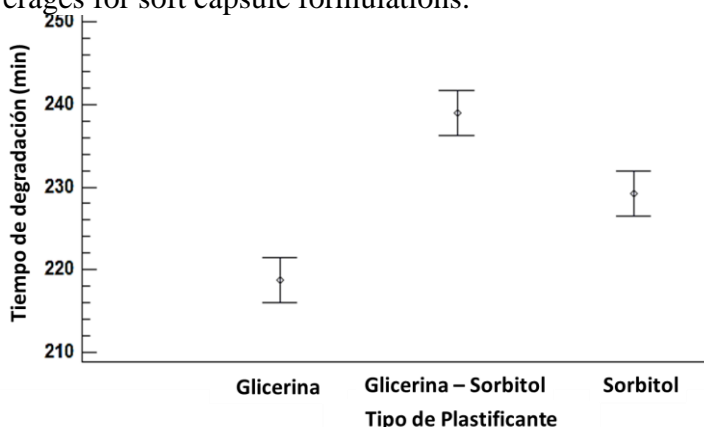
**Table 4.** Analysis of Variance for Resistance Time to degradation in water for soft capsule formulations.

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
EFECTOS PRINCIPALES					
A:Plastificante	1240,78	2	620,389	35,23	0,0001
B:Tiempo de mezcla	113,444	2	56,7222	3,22	0,0881
C:Temperatura	44,7778	2	22,3889	1,27	0,3264
D:Cantidad de Plastificante	46797,4	2	23398,7	1328,63	0,0000
RESIDUOS	158,5	9	17,6111		
TOTAL (CORREGIDO)	48354,9	17			

La tabla 4, presenta el Análisis de normalidad de la varianza (Anova) para el tiempo de resistencia a la degradación de las capsulas sumergidas en agua; la razón F permite identificar si de entre un grupo de variables independientes, al menos una tiene capacidad de explicar una parte significativa de la variación de la variable dependiente, y como resultado se determina que el tipo de plastificante y la cantidad de plastificante son los factores influyentes sobre el tiempo de degradación en medio acuoso. En la figura 2, se presentan el grafico de medias construido con los resultados obtenidos de las corridas experimentales.

**Figura 2.** Gráfica de Medias para las formulaciones de capsulas blandas.

**Figure 2.** Graph of averages for soft capsule formulations.



De la Figura 2, se evidencia que la Glicerina, glicerina-sorbitol y sorbitol como plastificante presentan tiempos de resistencia a la degradación de 219, 239 y 229 ± 4 minutos, respectivamente. Lo cual indica un 4% más de tiempo de resistencia a la degradación en agua emplear mezclas de glicerina con sorbitol como agente plastificante en las capsulas blandas.

Los resultados obtenidos del tiempo de resistencia a la degradación de capsulas blandas en medio alcohólico para las corridas experimental del diseño factorial  $2^k$  se presentan en la tabla 5.

**Tabla 5.** Horas de resistencia a la degradación en alcohol de formulaciones de capsulas blandas.

**Table 5.** Alcohol degradation resistance hours for soft capsule formulations.

Tipo de plastificante	Cantidad de plastificante (gr)	
	15	25
Glicerina	31,2	33,6
	31,0	34,8
Sorbitol	28,2	29,6
	28,0	27,0

Con el fin de conocer y comparar la influencia de los tratamientos generados en la elaboración de la capsula blanda y su tiempo de resistencia frente al alcohol glicerinado, se analizaron los resultados utilizando la herramienta computacional de *Minitab*. Se realizó el análisis de normalidad de las varianzas – Anova (Tabla 6), presentada a continuación; en esta se visualizan los cálculos realizados de los Grados de libertad (GL), las sumas ajustadas de los cuadrados (SC Ajust.) empleados para calcular los Valores P y el  $R^2$ , los cuadrados medios ajustados (MC Ajust.) que miden que tanta variación explica un término o un modelo, el Valor F que define si un término o grupo de términos están asociados con la respuesta y sirve para calcular el Valor P, empleado para tomar decisiones sobre la significancia estadística de la prueba.

**Tabla 6.** Análisis de Varianza para Tiempo de Resistencia a la Degradación en alcohol de formulaciones de capsulas blandas.

**Table 6.** Analysis of Variance for Resistance Time to degradation in alcohol for soft capsule formulations.

Fuente	GL	SC Ajust.	MC Ajust.	Valor F	Valor p
Modelo	3	49,255	16,418	15,86	0,011
Lineal	2	45,050	22,525	21,76	0,007
Tipo de plastificante	1	39,605	39,605	38,27	0,003
Cantidad de plastificante	1	5,445	5,445	5,26	0,084
Interacciones de 2 términos	1	4,205	4,205	4,06	0,114
Tipo de plastificante*Cantidad de plastificante	1	4,205	4,205	4,06	0,114
Error	4	4,140	1,035		
Total	7	53,395			



De la tabla 6, se establece que existe evidencia suficiente para afirmar que el tipo de plastificante tiene un efecto significativo sobre el tiempo de resistencia a la degradación de la capsula blanda en contacto con alcohol glicerinado al presentar un valor P de 0,003 con un 95,0% de nivel de confianza, presentando una desviación estándar de 1,017 y  $R^2$  ajustado de 69%.

De igual forma, se encontró que la glicerina como plastificante refleja un mayor tiempo de resistencia a la degradación con respecto al sorbitol. Además, aun cuando para los niveles estudiados de la cantidad de plastificante no evidenciaron un efecto significativo sobre la variable de respuesta; la cantidad de plastificante es directamente proporcional al tiempo de resistencia a la degradación del a capsula banda.

Es posible obtener alcohol glicerinado contenido en capsulas blandas hasta por 34 horas empleando 25 gramos de glicerina como plastificante en el proceso descrito en este estudio.

#### 4.CONCLUSIONES

- Se encontró que el tipo de plastificante es el factor que más afectan el tiempo de degradación de capsulas blandas en presencia de agua o alcohol, la cantidad de plastificante solo presentó un efecto significativo para las pruebas de las capsulas en medio acuoso. Además, se encontró que el tiempo de mezclado y temperatura no son factores influyentes para el proceso con un 95,0% de nivel de confianza. El mayor tiempo de resistencia posible en alcohol de la capsula blanda fue de 34 horas obtenido con la glicerina como plastificante; en medio acuoso se evidencio que la mezcla glicerina-sorbitol presentan el mayor tiempo de resistencia a la degradación.

#### REFERENCIAS

- [1] L. Becerra, “Ventas de tapabocas y gel antibacterial aumentan con la propagacion del Coronavirus,” *La Repub.*, 2020, [Online]. Available: <https://www.larepublica.co/economia/ventas-de-tapabocas-y-gel-antibacterial-aumentan-con-la-propagacion-del-coronavirus-2973993>.
- [2] M. Perez, “Produccion de geles crece hasta en un 500%,” *El Tiempo*, 2020. <https://www.eltiempo.com/economia/venta-de-geles-crece-hasta-en-un-500-por-coronavirus-477870>.
- [3] C. Bejarano, “Los oceanos y la crisis plastica mundial,” *Universidad Externado de Colombia*, 2019. <https://medioambiente.uexternado.edu.co/los-oceanos-y-la-crisis-plastica-mundial/>.
- [4] S. Liñan, “Contaminacion por el plastico,” *El financiero*, 2015. <https://www.elfinanciero.com.mx/opinion/salvador-garcia-linan/contaminacion-por-el-plastico>.
- [5] L. Angulo, “El impacto de los plasticos en el ambiente,” 2013. .
- [6] Clínica Jurídica de Medio Ambiente y Salud Pública (MASP) and Greenpeace Colombia, “SITUACIÓN ACTUAL DE LOS PLÁSTICOS EN COLOMBIA Y SU IMPACTO EN EL MEDIO AMBIENTE,” 2019. [Online]. Available: [http://greenpeace.co/pdf/2019/gp\\_informe\\_plasticos\\_colombia\\_02.pdf](http://greenpeace.co/pdf/2019/gp_informe_plasticos_colombia_02.pdf).
- [7] Organizacion de las Naciones Unidas - ONU, “Compromiso mundial para reducir los plasticos de un solo uso,” *Noticias ONU*, 2019.

- <https://news.un.org/es/story/2019/03/1452961>.
- [8] World Wildlife Fund, “WWF: líderes mundiales no enfrentan la crisis plástica en la UNEA-4,” *wwfca.org*, 2019.  
<https://www.wwfca.org/?344791/lideresmundialesnoenfrentanlacrisisplastica>.
- [9] S. Salazar and M. Ñahui, “Análisis potencial de productos biopoliméricos como materia prima para elaborar empaques biodegradables,” Univerisas Católica San Pablo, 2019.
- [10] ASTM International, “Vida nueva para los plásticos,” *Standarddization ASTM*, 2009.  
[https://www.astm.org/SNEWS/SPANISH/SPMJ09/quigley\\_spmj09.html](https://www.astm.org/SNEWS/SPANISH/SPMJ09/quigley_spmj09.html).
- [11] Ministerio de Ambiente y Desarrollo Sostenible, “Resolución 1397.” Colombia, p. 6, 2018, [Online]. Available:  
<https://www.minambiente.gov.co/images/normativa/app/resoluciones/ff-RES 1397 DE 2018.pdf>.
- [12] Congreso de la República de Colombia, *Ley No. 099*. Colombia, 2017, p. 18.
- [13] D. Ardila Zapata and R. Oliver Pujol, “Degradación de residuos de materiales plásticos,” 2007.
- [14] Plástivida Argentina, “Degradación de los Materiales Plásticos,” *Ecoplas*, vol. 21, p. 12, [Online]. Available: <http://ecoplas.org.ar/pdf/21.pdf>.
- [15] F. Sanchez, “Biodegradación en la gestión de residuos,” *MoleQla*, vol. 29, pp. 1–3, 2018, [Online]. Available:  
[https://www.upo.es/cms1/export/sites/upo/moleqla/documentos/Numero29/Nuxmero\\_29.pdf](https://www.upo.es/cms1/export/sites/upo/moleqla/documentos/Numero29/Nuxmero_29.pdf).
- [16] R. C. Rowe, P. Sheskey, and M. Quinn, *Handbook of pharmaceutical Excipients*, 6th ed. Pharmaceutical Press, 2009.
- [17] G. Reich, “Formulation and physical properties of soft capsules,” *Pharmaceutical Press*. p. 12, 2011, [Online]. Available: <http://www.pharmpress.com/files/docs/Chap 11.pdf>.
- [18] Chemical Safety Facts, “Dióxido de titanio,” *ChemicalSafetyFacts.org*.  
<https://www.chemicalsafetyfacts.org/es/dioxido-de-titanio>.
- [19] Sociedad de Acueducto Alcatarrillado y Aseo de Barranquilla S.A, “CERTIFICADO DE CALIDAD DEL AGUA TRATADA,” Barranquilla, 2020. [Online]. Available:  
<https://www.aaa.com.co/informe-de-resultados/>.