

# Cápsulas duras

---

## TEMA 2

*Calvo B, Esquisabel A, Hernández R, Igartua M*

Tecnología Farmacéutica: Formas Farmacéuticas. OCW-2015

1. Definición y características
2. Ventajas e inconvenientes
3. Fabricación de los involucros
4. Tipos de cápsulas duras
5. Formulación de cápsulas duras
6. Excipientes para la dosificación de cápsulas duras
7. Dosificación magistral de cápsulas duras
8. Métodos de llenado de cápsulas duras
9. Controles de cápsulas

## Definición

- Las **cápsulas** son preparaciones sólidas, con una cubierta que puede ser **dura o blanda** y tener forma y capacidad variables, y que generalmente contienen una única dosis de un principio activo. Están destinadas a la administración oral.

### Cápsulas duras

- Las cápsulas duras tienen cubiertas formadas por dos partes cilíndricas prefabricadas, en las cuales uno de los extremos es redondeado y está cerrado y el otro está abierto.

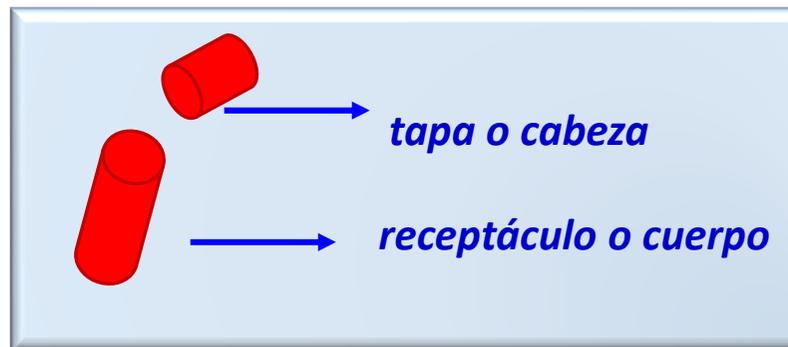
### Cápsulas blandas

- Las cápsulas blandas tienen cubiertas más gruesas que las de cubierta dura. Las cubiertas constan de una sola pieza y son de formas variadas.

*Farmacopea Española*

## Cápsulas duras

- FF constituida por **dos valvas cilíndricas** terminadas en semiesfera que encajan perfectamente una en el interior de la otra, actuando la de menor diámetro y mayor longitud como *receptáculo o cuerpo*, en donde se dosificará el producto medicamentoso, y la de mayor diámetro y menor longitud como *tapa o cabeza*.



Igartua, M. Laboratorio de Tecnología Farmacéutica,  
UPV/EHU. (realizado el 15-04-2015)

## Características de las cápsulas duras

- Se adquiere ya preparada, solo resta dosificarla
- Dosificación de sustancias sólidas (polvos, granulados, comprimidos..)
- Un tipo de cápsula gelatinosa dura apta para sustancias líquidas o semisólidas



<http://www.capsugel.com/ihc/coni-snap>  
con permiso de Capsugel Belgium NV  
(consultada el 15-05-2015)



<http://www.capsugel.com/ihc/dbcaps>  
s con permiso de Capsugel Belgium  
NV (consultada el 15-05-2015)



<http://www.capsugel.com/ihc/licaps>  
con permiso de Capsugel Belgium NV  
(consultada el 15-05-2015)



<http://qualicaps.com/pharmaceutical-equipment/capsule-filling-machine/>  
con permiso de Qualicaps LLC (consultada el 15-05-2015)



<http://qualicaps.com/wp-content/uploads/2013/10/Two-piece-capsules-for-Liquids.pdf> con permiso de Qualicaps  
LLC (consultada el 15-05-2015)

## VENTAJAS

- 1) Composición y elaboración sencillas (**magistral**)
- 2) Protección del fármaco
- 3) Buenas características organolépticas
- 4) El color facilita su identificación
- 5) Versatilidad (**individualizada**)
- 6) Buena tolerancia (indometacina)
- 7) Buena biodisponibilidad
- 8) Enmascara malos sabores y olores

## INCONVENIENTES

- 1) *Mayor coste de producción*
- 2) *Precauciones especiales para el almacenamiento*
- 3) *Limitación de aplicación: población geriátrica y pediátrica*  
(**no pueden fraccionarse**)
- 4) *Limitación de contenido*

## *Fabricación de los involucros*

### **COMPOSICIÓN**

- Mezcla de gelatinas (Pharmagel A y B)
- Obtenidas de huesos, piel, tendones y cartílago  
(fácilmente soluble a T<sup>a</sup> corporal)
  
- Alternativas a la gelatina (poco utilizadas):
  - MC, zeína, acetato de amilosa , HPMC
  - Derivados polivinílicos
  - Polisacáridos naturales (Pullulan)

## *Fabricación de los involucros*

### **OTROS COMPONENTES**

- **Plastificantes:** polioles (<5%) glicerina, sorbitol, PEG
- **Colorantes:** hidrosolubles (derivados azoicos: eritrosina, índigo carmín y amarillo quinolina) o pigmentos insolubles (óxidos de hierro)
- **Opacificante:** óxido de titanio, que fija el colorante
- **Conservantes:** hasta 0,15 % de bisulfito sódico o SO<sub>2</sub> , parabenos
- **Agentes saborizantes:** esencias (reforzadas o no con etilvainillina)
- **Humectantes:** LSS

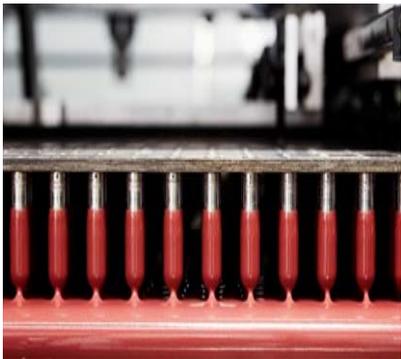
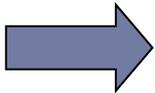
### ***Video***

<https://www.youtube.com/watch?v=NVqN-Dinh48> (consultado 05-11-2015)

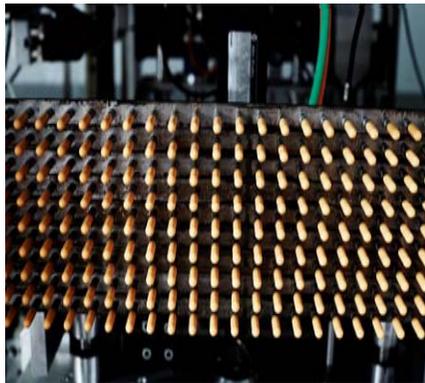
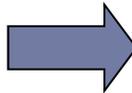
# Fabricación de los involucros



1.- Mezcla de gelatina  
50-60 °C



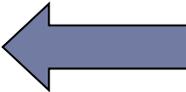
2.- Introducir los moldes en la  
gelatina



3.- Girando para una  
distribución uniforme



4.- Túneles de secado 22-27°C



5.- Extracción de los  
moldes

6.- Cortar a la longitud  
deseada y encajar las dos  
valvas



Imágenes cedidas por Qualicaps LLC. <http://www.qualicaps.com>

## ***Fabricación de los involucros***

- Cada una de las cadenas de fabricación paralela suministra media cápsula: cuerpo o tapa
- Rendimiento  $\approx 1.000.000$  involucros/día
- Condiciones fabricación: 20°C, 50% H.R

## **CONSERVACIÓN**

- Recipientes protegidos de la humedad ambiental
  - Déficit de humedad: involucros quebradizos
  - Exceso de humedad: reblandecimiento
  - **T<sup>a</sup> < 30°C**

### COLORACIÓN

- Transparentes incoloras
- Transparentes coloreadas
- Opacas coloreadas
- Bicolores, transparentes y opacas



<http://www.capsugel.com/ihc/coni-snap> con permiso de Capsugel Belgium NV (consultada el 15-05-2015)

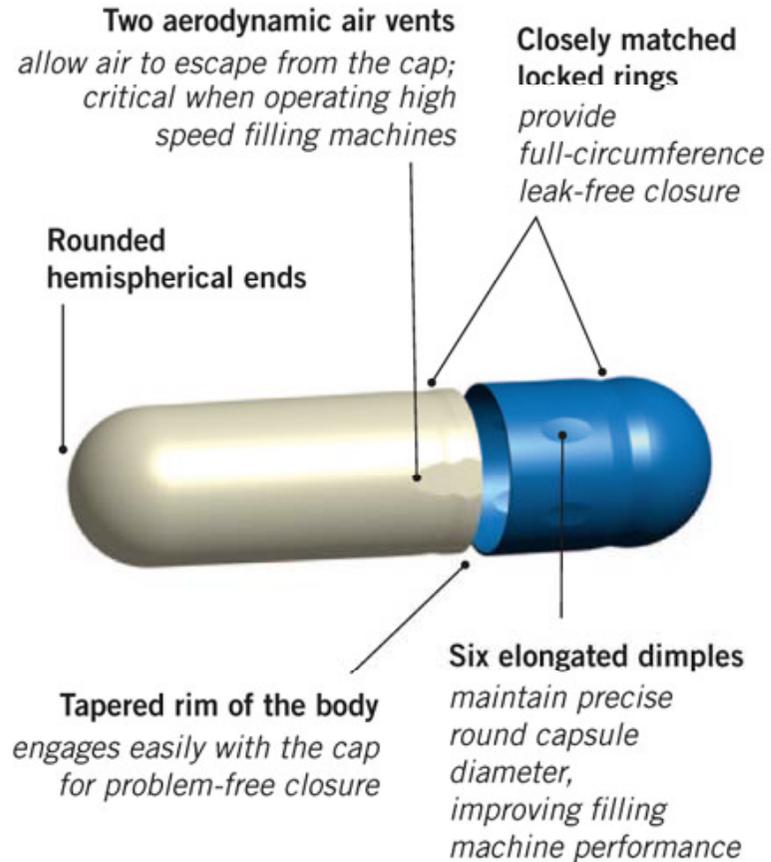
### CIERRE

- Simple presión
- Sistemas de cierre (Coni-Snap®)
- Banding (sellado por precintado)
- Autosellado (Licaps®)



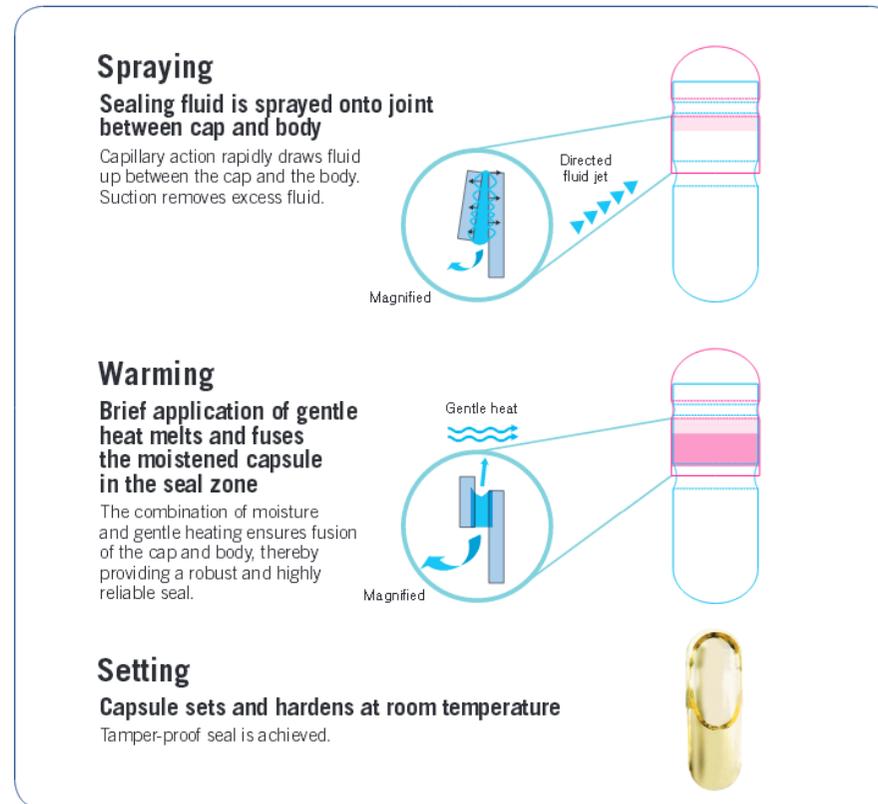
<http://www.qualicaps.com/prodCapsQualiV.cfm> con permiso de Qualicaps LLC (consultada el 15-05-2015)

**Coni-Snap® capsules - Designed to Perform**



<http://www.capsugel.com/ihc/coni-snap>  
con permiso de Capsugel Belgium NV  
(consultada el 15-05-2015)

## *Cápsulas autoselladas por soldadura térmica (Licaps®)*



[http://capsugel.com/media/library/3733\\_LICAPS\\_FUSION\\_FOLDER\\_ppp.pdf](http://capsugel.com/media/library/3733_LICAPS_FUSION_FOLDER_ppp.pdf), con permiso de Capsugel Belgium NV (consultada el 15-05-2015)

**Tamaño**

<http://www.capsugel.com/>, con permiso de Capsugel Belgium NV (consultada el 15-05-2015)

<i>Capacidades de los diferentes tipos de cápsulas</i>		
<i>Tamaño</i>	<i>Volumen (mL)</i>	<i>Peso del contenido (mg) de un polvo de densidad 0,70</i>
<i>000</i>	<i>1,37</i>	<i>960</i>
<i>00</i>	<i>0,95</i>	<i>665</i>
<i>0</i>	<i>0,68</i>	<i>475</i>
<i>1</i>	<i>0,50</i>	<i>350</i>
<i>2</i>	<i>0,37</i>	<i>260</i>
<i>3</i>	<i>0,30</i>	<i>210</i>
<i>4</i>	<i>0,21</i>	<i>145</i>
<i>5</i>	<i>0,13</i>	<i>90</i>

## ***Excipientes para la dosificación de cápsulas duras***

### **¿CUANDO DEBEN UTILIZARSE?**

- Cuando es necesario aumentar el volumen del fármaco en polvo a dosificar (***diluyentes***)
- Cuando el polvo desliza mal o adquiere cargas electrostáticas que provocarán la formación de agregados que darán lugar a una irregular dosificación de la cápsula (***lubrificantes, antiadherentes y antiestáticos***)
- Cuando se quiere aumentar la biodisponibilidad del fármaco

## ***Requisitos que debe cumplir el excipiente***

- Ser inerte
- Tener volumen constante
- Buena capacidad de deslizamiento
- Ausencia de incompatibilidades con el P.A
- Relacionados con el paciente al que va a ser administrado:
  - Intolerancia a la lactosa
  - Diabéticos: no administrar excipientes glucídicos

## *Clasificación de los excipientes*

<b><i>D</i></b>	
<b><i>I</i></b>	
<b><i>L</i></b>	<i>Lactosa</i>
<b><i>U</i></b>	<i>Avicel<sup>®</sup> (celulosa microscristalina)</i>
<b><i>Y</i></b>	<i>Almidón de maiz</i>
<b><i>E</i></b>	<i>Manitol</i>
<b><i>N</i></b>	<i>Sorbitol</i>
<b><i>T</i></b>	<i>Fosfatos de calcio</i>
<b><i>E</i></b>	
<b><i>S</i></b>	

## Clasificación de los excipientes

<b>L</b>	
<b>u</b>	<i>Estearato magnésico</i>
<b>b</b>	<i>Estearato cálcico</i>
<b>r</b>	<i>Ácido esteárico</i>
<b>i</b>	<i>Talco</i>
<b>c</b>	<i>PEG 4000</i>
<b>a</b>	<i>PEG 6000</i>
<b>n</b>	<i>Oxido de silicio coloidal</i>
<b>t</b>	<i>(Aerosil®)</i>
<b>e</b>	<i>Almidón</i>
<b>s</b>	

### TENSIOACTIVOS

LSS

## *Excipiente universal para cápsulas*

### ▪ **Excipiente nº1**

Celulosa microcristalina	98,05 g
Sílice coloidal anhidra	1,95 g

### ▪ **Excipiente nº2**

Almidón de maíz	96 g
Estearato magnésico	1 g
Talco	3 g

## *Dosificación magistral de cápsulas duras*

### **PRODUCTO**

- Forma de partículas del polvo
- Densidad final de la mezcla: a < densidad > dificultad en la caída del polvo al interior de la cápsula
- Fluidéz o facilidad de deslizamiento (1% de Aerosil®)
- Humedad ambiental
  - Demasiado húmedo: apelmazamiento y mala fluidéz
  - Demasiado seco: electricidad estática y adherencias

### **Nº de CÁPSULA**

- Volumen aparente de la mezcla pulverulenta
- Nomogramas suministrados por los fabricantes de cápsulas

## ***Dosificación magistral de cápsulas de gelatina duras***

### **MÉTODO DEL VOLUMEN**

1. Se pesa el P.A necesario para preparar el total de cápsulas
2. Se mide en una probeta el volumen que ocupa el P.A en mL (Vpa)
3. Se divide el Vpa entre el número de cápsulas a preparar
4. Se selecciona el número de cápsula a utilizar (utilizando la tabla de capacidades de cápsulas, suministrada por el laboratorio fabricante)

Número	000	00	0	1	2	3	4	5
Volumen (mL)	1,36	0,95	0,67	0,48	0,37	0,27	0,20	0,13

5. Se multiplica el volumen correspondiente al número de cápsula seleccionado, por el número de cápsulas a preparar. Es el volumen total (Vt)
6. La diferencia entre el Vt y el Vpa es el volumen de excipiente que se debe adicionar
7. Se homogenizan todos los componentes de la formulación (P.A y excipientes)
8. Se preparan las cápsulas en el capsulero

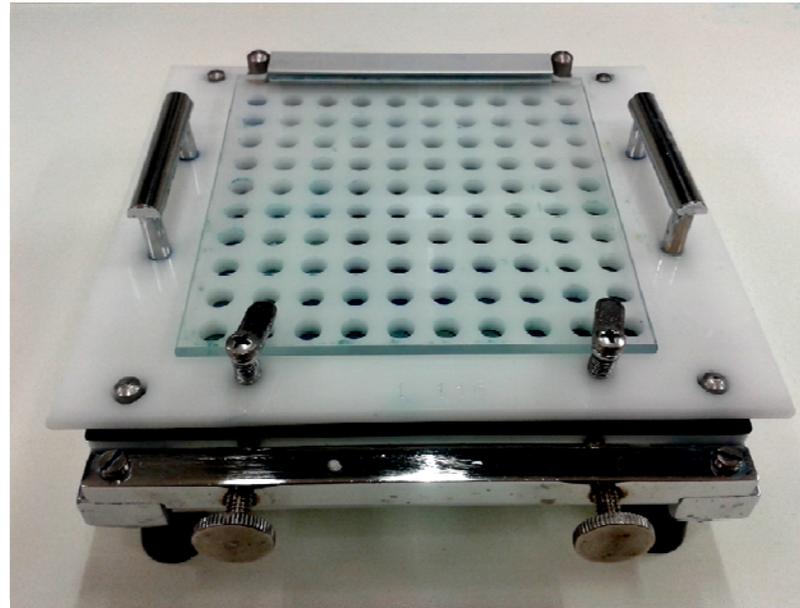
## *Métodos de llenado de cápsulas*

### **Tipos de capsuladores**

- Manuales
- Automáticos

## *Métodos de llenado de cápsulas*

### **Capsulador manual**



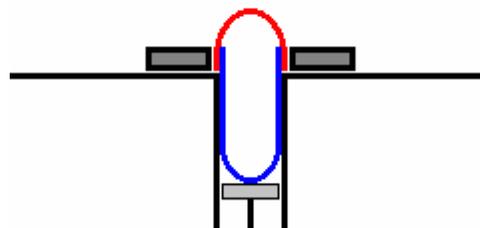
Igartua, M. Laboratorio de Tecnología Farmacéutica.  
UPV/EHU (realizada el 15-04-2015)

### **Video**

<http://www.profiller.com/1100/index.html>, con permiso de Capsugel Belgium NV (consultado 15-04-2015)

## *Llenado de cápsulas en equipos semi- y automáticos*

- Orientación y posicionamiento de las cápsulas
- Apertura de cápsula
- Llenado de la misma
- Cerrado
- Eyección de la cápsula llena y cerrada



Marcello Guidotti, 2005. <http://www.galenotech.org/capsule.htm>  
(consultado 14-04-2015)

## *Máquinas industriales para el llenado de cápsulas*



Tolva y sistema de dosificación del polvo



Platina giratoria para el llenado de las cápsulas

Igartua, M. Laboratorio de Tecnología Farmacéutica.  
UPV/EHU (realizadas el 15-04-2015)

## *Métodos de llenado de cápsulas*

- **RELLENOS LÍQUIDOS:**

- Bombas volumétricas
- Cierre:           Banding  
                      Autosellado (Licaps®)

- **RELLENOS SEMISÓLIDOS:**

- Mezclas termorreblandecidas (calentamiento: > fluidez: )
- Mezclas tixotrópicas (agitación: > fluidez)

## *Métodos de llenado de cápsulas*

- **RELLENOS DE MATERIAL PULVERULENTO:**
  - Sistemas de disco
  - Sistemas de tornillo sin fin
  - Sistema de pistón
  - Sistema de alimentador compresor
  
- **RELLENOS DE COMPRIMIDOS:**

### ***Video***

<https://www.youtube.com/watch?v=FqhbwkekwgU> (consultado 05-11-2015)

## *Operaciones auxiliares para el acabado*

- **LIMPIEZA Y PULIDO**
  - Sistemas de inyección de aire
  - Rodillos que giran
  
- **IMPRESIÓN**
  - Marcas, letras, u otro tipo de información
  
- **ENVASADO**

## ***Controles de cápsulas***

- **Caracteres organolépticos**
- **Identificación del principio activo**
- **Valoración o contenido (Assay)**
- **Uniformidad de contenido (F. E. 2.9.6)**
- **Ensayo de impurezas y sustancias relacionadas**
- **Uniformidad de peso (F. E. 2.9.5)**
- **Disgregación (F. E. 2.9.1)**
- **Disolución (F. E. 2.9.3 )**
- **Humedad (F. E. 2.2.32)**
- **Control microbiológico (F. E. 5.1.4)**

## *Caracteres organolépticos*

- Tomar 20 cápsulas al azar y observar sus características:
  - Color y número de cápsula
- En observación visual las cápsulas deben presentar:



Coni-Snap®  
■ manchas en la superficie  
■ deformaciones  
■ irregularidad en la superficie.

<http://www.capsugel.com/ihc/coni-snap>  
con permiso de Capsugel Belgium NV  
(consultada el 15-05-2015)



<http://www.capsugel.com/>, con permiso de Capsugel Belgium NV (consultada el 15-04-2015)

## ***Identificación del principio activo***

- Tomar 10 - 20 cápsulas al azar, vaciarlas y mezclar su contenido
- Analizar una muestra de la mezcla de contenidos con una técnica analítica adecuada
- Analizar paralelamente una solución estándar del fármaco

### **Resultados:**

- Determinación cualitativa
- Técnica HPLC: =  $t_R$
- Técnica UV-VIS: = espectro

## ***Valoración o contenido del principio activo (Assays)***

- Tomar 10 - 20 cápsulas al azar, vaciarlas y mezclar su contenido
- Analizar una muestra de la mezcla correspondiente al peso del contenido de una capsula con una técnica analítica adecuada
- Analizar paralelamente una solución estándar del fármaco

### **Resultados:**

- Determinación cuantitativa
- 90-110%  95-105%

### ***Uniformidad de contenido (F.E. 2.9.6)***

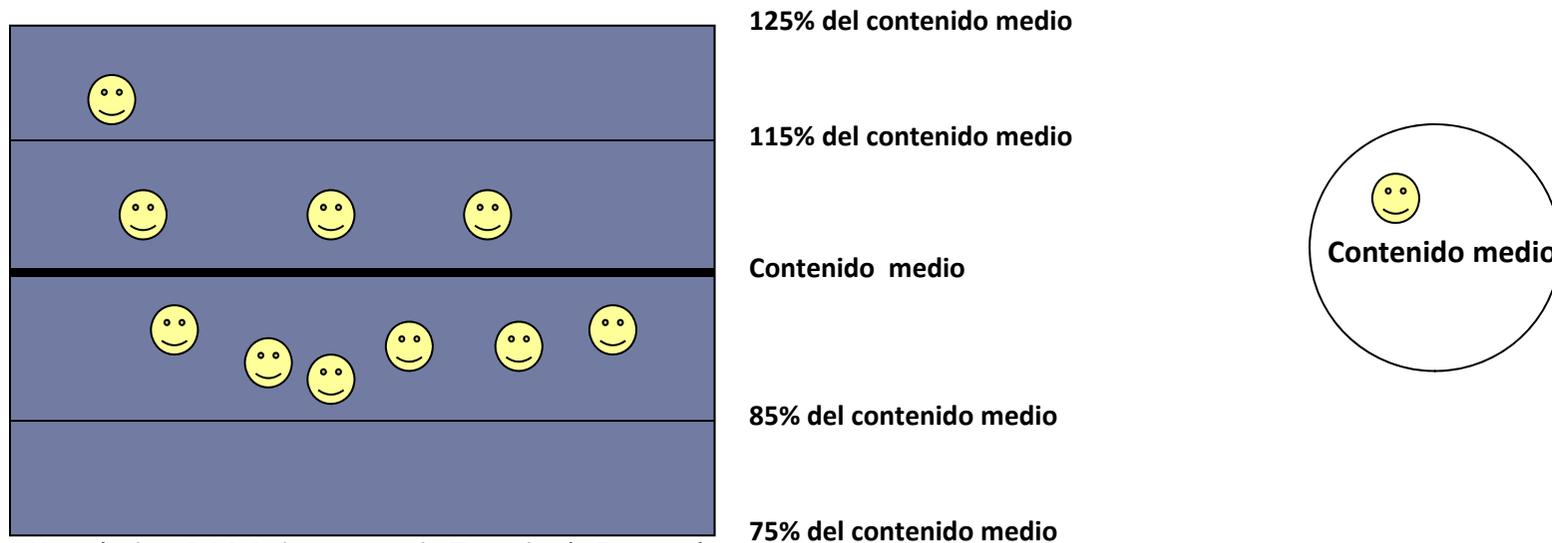
- 10 cápsulas
- Determinar individualmente su contenido en P.A con una técnica analítica adecuada

*\*\* Debe realizarse si el contenido en P.A < 2 mg o < 2% del peso o cuando lo indique la monografía correspondiente*

## ***Uniformidad de contenido (F.E. 2.9.6)***

### **Resultados (cumple el ensayo):**

- No más de un contenido individual fuera de los límites 85-115% del **contenido medio**
- Ninguno fuera del 75-125% del **contenido medio**

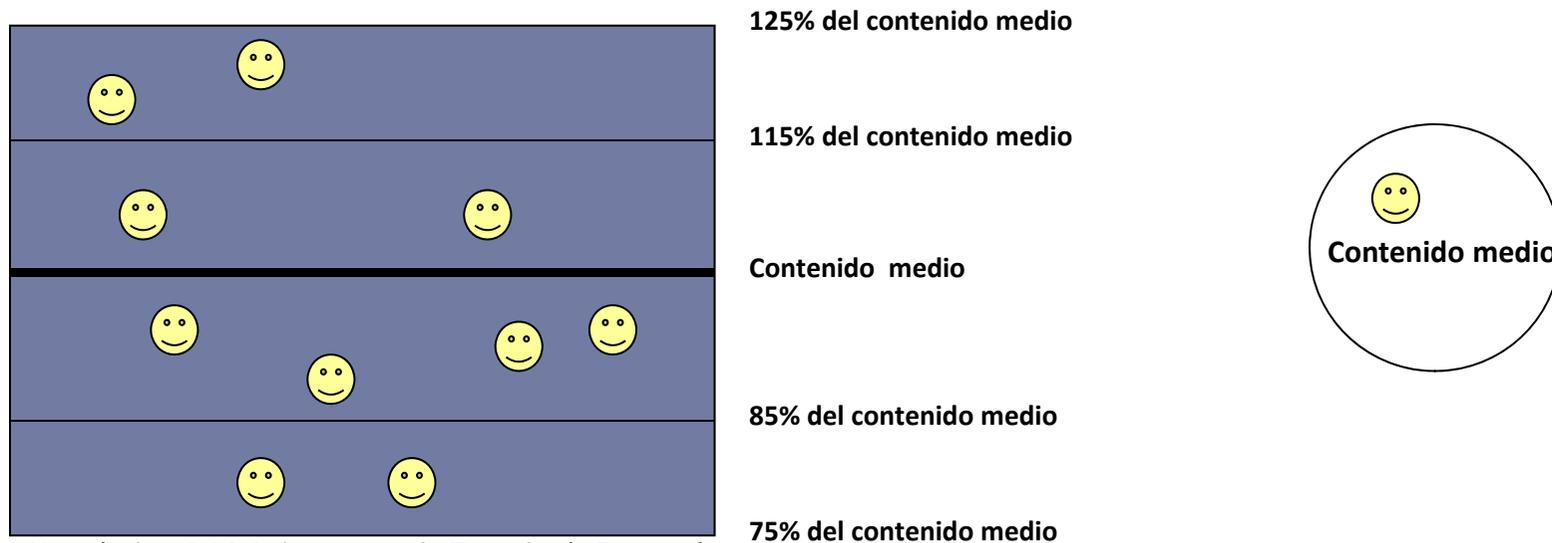


Hernández, R.M. Laboratorio de Tecnología Farmacéutica.  
UPV/EHU (realizada el 12-05-2015)

## Uniformidad de contenido (F.E. 2.9.6)

### Resultados (no cumple el ensayo):

- Si más de 3 contenidos individuales fuera de los límites 85-115% del contenido medio

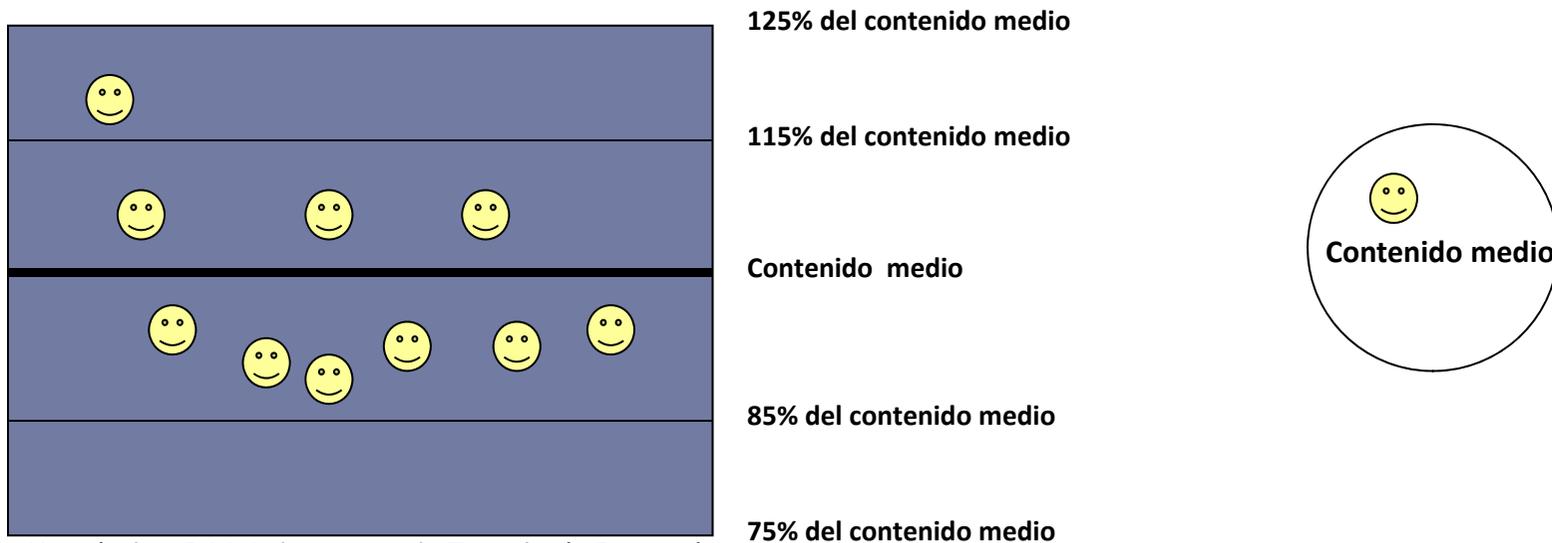


Hernández, R.M. Laboratorio de Tecnología Farmacéutica.  
UPV/EHU (realizada el 12-05-2015)

## Uniformidad de contenido (F.E. 2.9.6)

### Resultados (cumple el ensayo):

- Si 1 o más contenidos fuera del 75-125% del **contenido medio**

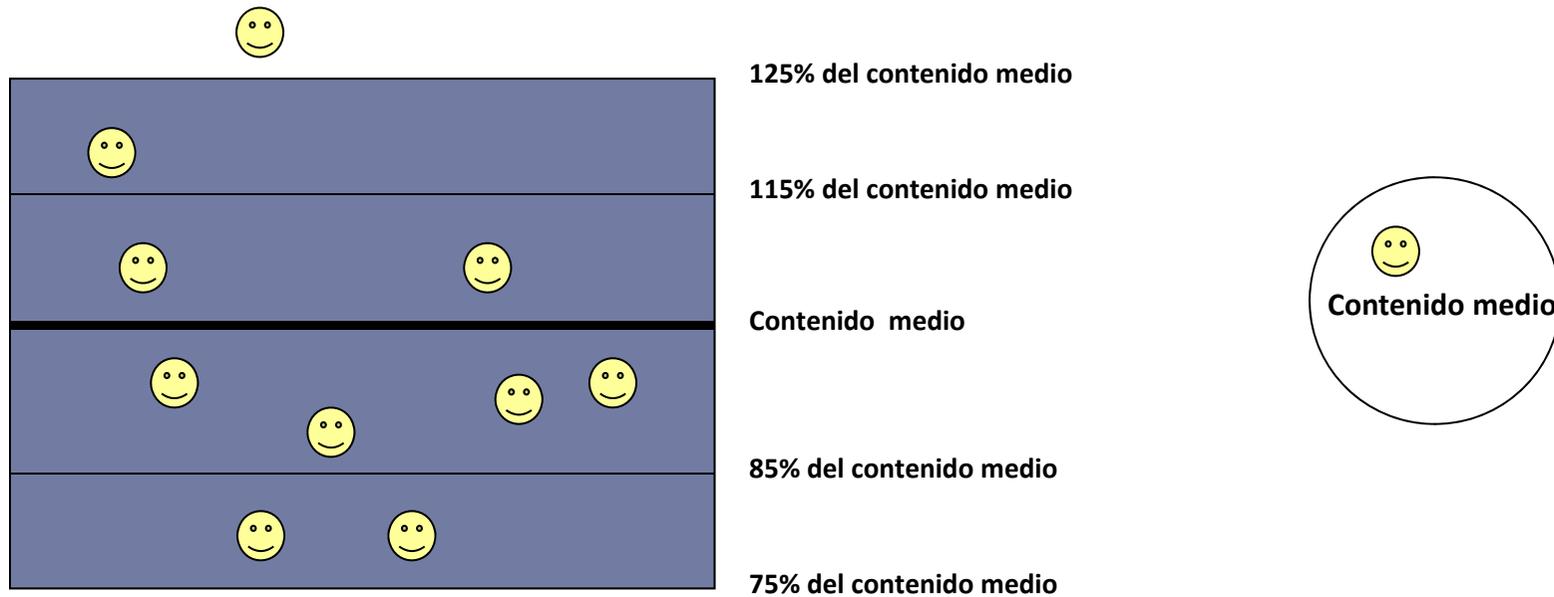


Hernández, R.M. Laboratorio de Tecnología Farmacéutica.  
UPV/EHU (realizada el 12-05-2015)

## Uniformidad de contenido (F.E. 2.9.6)

### Resultados (no cumple el ensayo):

- Si más de 3 contenidos individuales fuera de los límites 85-115% del **contenido medio**

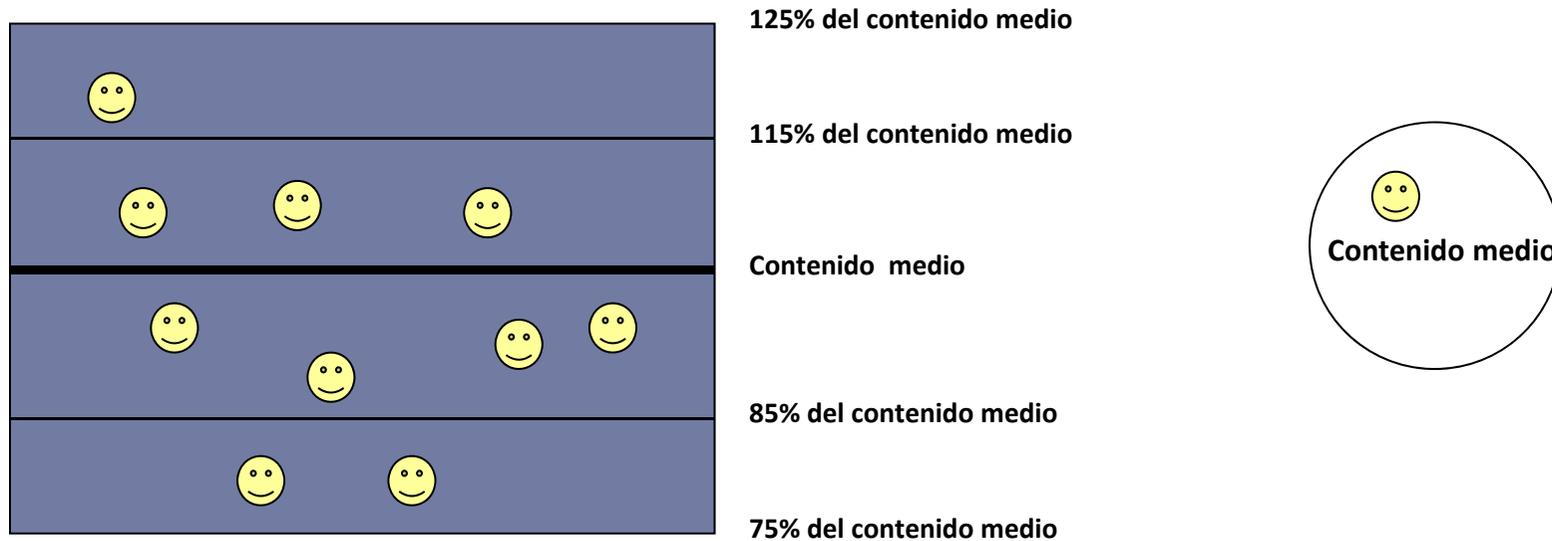


Hernández, R.M. Laboratorio de Tecnología Farmacéutica.  
UPV/EHU (realizada el 12-05-2015)

## Uniformidad de contenido

### Resultados (¿Qué hacer?):

- Si 2 o 3 contenidos individuales fuera del 85-115% pero dentro del 75-125% del **contenido medio**
- Repetir el ensayo con otras 20 capsulas



Hernández, R.M. Laboratorio de Tecnología Farmacéutica.  
UPV/EHU (realizada el 12-05-2015)

- **Cumple** si no más de tres unidades (de las 30) están fuera del 85-115% y ninguna fuera del 75-125%

### ***Uniformidad de peso (F.E. 2.9.5)***

- **Tomar 20 cápsulas**
  - 1) Pesar la cápsula llena
  - 2) Abrir la cápsula y vaciarla
  - 3) Pesar la cápsula vacía
  - 4) El peso del contenido es la diferencia entre las dos pesadas
  - 5) Repetir la operación con 19 cápsulas más elegidas al azar
  - 6) Determinar el peso medio

## ***Ensayo de impurezas y sustancias relacionadas***

- Seguir las directrices de Farmacopea para cada producto particular
- Vaciar 10-20 las cápsulas y mezclar su contenido
- Determinar las impurezas y sustancias relacionadas, en una muestra de la mezcla de contenidos, con una técnica analítica adecuada (HPLC).

### **Resultados:**

- Dependerá del principio activo

## ***Uniformidad de peso (F.E. 2.9.5)***

### **Resultados :**

- No más de 2 cápsulas pueden desviarse del peso medio en el % que se muestra en la tabla y ninguna debe desviarse más de 2 veces ese %

<b>Peso medio del contenido de la cápsula</b>	<b>% Desviación</b>
< 300 mg	10
≥ 300 mg	7,5

## *Uniformidad de peso (F.E. 2.9.5)*

### **Ejemplo:**

- Peso medio del contenido: 200 mg

Peso medio del contenido de la cápsula	% Desviación
< 300 mg	10
≥ 300 mg	7,5



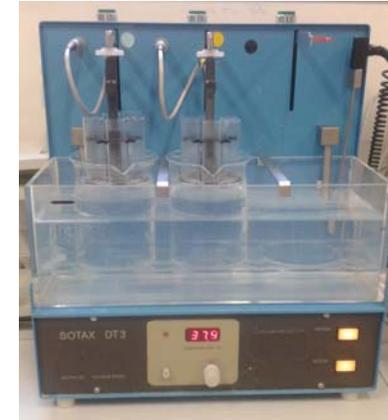
- 10% de 200 mg = 20 mg
  - No más de 2 cápsulas fuera de 180-220 mg
- 20% de 200 mg = 40 mg
  - Ninguna cápsula fuera de 160-240 mg

## ***Disgregación (F.E. 2.9.1)***

- 6 cápsulas
- $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$

### **Cápsulas no entéricas:**

- $\text{H}_2\text{O}$
- $\text{HCl}$  0,1 N (casos justificados y autorizados)



Igartua, M. Laboratorio de Tecnología Farmacéutica, UPV/EHU. (realizada el 15-04-2015)

### **Resultados:**

- Las 6 cápsulas deben disgregarse en un tiempo  $<30$  min.

## ***Disgregación (F.E. 2.9.1)***

### **Cápsulas entéricas:**

- HCl 0,1 N (2 h) (sin discos)
- Tampón fosfato 6,8 (1 h) (con discos)

### **Resultados:**

- En HCl: ninguna capsula muestra señales de disgregación o fisuras que permitan la salida de su contenido
- En T. fosfato: las 6 cápsulas deben disgregarse en un tiempo <60 min.

## ***Disgregación (F.E. 2.9.1)***

### **La disgregación se considera terminada cuando:**

- a) no queda residuo sobre la rejilla, o
- b) si queda residuo, éste está constituido solamente por una masa blanda que no constituye un núcleo no impregnado palpable, o
- c) no permanecen sobre la rejilla más que fragmentos de recubrimiento (comprimidos) o fragmentos de cubierta (cápsulas) que pueden eventualmente adherirse a la cara inferior del disco en caso de utilización de éste (cápsulas).

## ***Disolución (F.E. 2.9.3)***

- 6 cápsulas
- Parámetros de ensayo indicados en la monografía de la Farmacopea correspondiente (equipo, medio, agitación, Q)

### **Equipos:**

- Aparato 1: Cestillo
- Aparato 2: Paletas
- Aparato 3: Cilindro recíproco
- Aparato 4: Celdas de flujo continuo



Igartua, M. Laboratorio de Tecnología Farmacéutica, UPV/EHU. (realizada el 15-04-2015)

### **Resultados:**

- En Farmacopea se indica un valor de Q (% de fármaco disuelto) a un determinado tiempo
- Si no hay monografía: Q=75%, 45 min.

## Disolución (F.E. 2.9.3)

### Cápsulas convencionales:

Criterio	Nº de unidades ensayadas	Especificaciones
$S_1$	6	Cada cápsula no menos de $Q+5\%$
$S_2$	6	La media de 12 cápsulas ( $S_1 + S_2$ ) es igual o mayor que $Q$ , y ninguna cápsula inferior a $Q-15\%$
$S_3$	12	La media de 24 cápsulas ( $S_1 + S_2 + S_3$ ) es igual o mayor que $Q$ , no más de 2 cápsulas menor de $Q-15\%$ , y ninguna cápsula menor de $Q-25\%$

## ***Disolución (F.E. 2.9.3)***

### **Cápsulas de liberación retardada (entéricas):**

#### **Método A**

- Fase ácida: 750 mL HCl 0,1M
- Fase básica: 250 mL Na<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 0,2 M y ajustar a pH 6,8 ± 0,05

#### **Método B**

- Fase ácida: 1000 mL HCl 0,1M
- Fase básica: 1000 mL tampón fosfato pH 6,8

## Disolución (F.E. 2.9.3)

### Cápsulas de liberación retardada (entéricas):

- **Fase ácida**

Criterio	Nº de unidades ensayadas	Especificaciones
$A_1$	6	Ninguna cápsula supera el 10% disuelto
$A_2$	6	La media de 12 cápsulas ( $A_1+A_2$ ) no es superior al 10% disuelto, y ninguna cápsula supera el 25% disuelto
$A_3$	12	La media de 24 cápsulas ( $A_1+A_2+A_3$ ) no es superior al 10% disuelto, y ninguna cápsula supera el 25% disuelto

## Disolución (F.E. 2.9.3)

### Cápsulas de liberación retardada (entéricas):

- **Fase básica**

Criterio	Nº de unidades ensayadas	Especificaciones
B <sub>1</sub>	6	Cada cápsula no menos de Q+5%
B <sub>2</sub>	6	La media de 12 cápsulas (B <sub>1</sub> + B <sub>2</sub> ) es igual o mayor que Q, y ninguna cápsula inferior a Q-15%
B <sub>3</sub>	12	La media de 24 cápsulas (B <sub>1</sub> + B <sub>2</sub> + B <sub>3</sub> ) es igual o mayor que Q, no más de 2 cápsulas menor de Q-15%, y ninguna cápsula menor de Q-25%

## ***Humedad (F.E. 5.2.32)***

- Vaciar el contenido de las cápsulas (1-2 g) y determinar su humedad mediante:
  - Desecador
  - Aplicación de vacío
  - *Balanza halógena o de IR (15 min. 100°C)*
  - Karl-Fisher

### **Resultados:**

- Dependerá de cada formulación



Igartua, M. Laboratorio de Tecnología Farmacéutica, UPV/EHU. (realizada el 15-04-2015)

### ***Control microbiológico (F.E. 5.1.4)***

- **Recuento de gérmenes aerobios viables totales**

#### **Resultados:**

- No más de  $10^3$  bacterias aerobias y no más de  $10^2$  hongos por gramo
- **Ausencia de *Escherichia coli* (en 1,0 g).**

## ***Exigencias a nivel legal***

- **Fórmulas magistrales**
  - Evaluación de caracteres organolépticos
  
- **Fórmulas magistrales tipificadas y preparados oficinales**
  - Evaluación de caracteres organolépticos
  - Control de uniformidad de masa o uniformidad de peso
  
- **En caso de elaborar lotes**
  - Todos los controles estudiados