

## CAPITULO I. ANTECEDENTES

### 1.1 Historia de la cápsula

Es en el antiguo Egipto, principio casi obligatorio de toda reseña histórica, donde empieza la historia de la cápsula. La medicina y la farmacia europeas nacen en Egipto y uno de los papiros más antiguos y más completos es el papiro de Ebers (llamado así según Georg Ebers, egiptólogo alemán que descubrió este documento en 1872, en Luzor). Este texto que se remonta al año 1500 a. c. abarca nada menos que 811 fórmulas y da las informaciones siguientes sobre las formas de administración: Las medicinas de uso interno se administran en forma de infusiones, inyecciones (lavados), píldoras, tabletas para mascar, pastillas para disolver en la boca, cápsulas, polvos, bebidas e inhalaciones.

Desgraciadamente no existe ninguna otra referencia en cuanto a la cápsula y ésta fue aparentemente olvidada. No es hasta 1730 en que las cápsulas vuelven a ser mencionadas de nuevo cuando se cita al farmacéutico vienés de Pulí, quién confeccionaba tabletas de almidón para ocultar el sabor desagradable de la trementina pura que administraba contra la gota.

Unos 100 años más tarde, el estudiante de farmacia Francois Achile Barnabé Mothes recibió, el 25 de marzo de 1834, en París, la patente No. 9690 (descripción de la fabricación de cápsulas gelatinosas con fines farmacéuticos).

Un año antes había hecho, junto con el farmacéutico Joseph Gérard Auguste Dublanc, una petición de patente acompañada de un croquis. Estas primeras cápsulas eran ampollas de gelatina fabricadas por medio de una pequeña bolsa de cuero llena de mercurio que se sumergía en una solución de gelatina. En cuanto la película de gelatina se secaba y solidificaba, vaciaban el mercurio de la bolsa de cuero siendo luego muy fácil despegar el film de gelatina endurecida. Casi siempre se introducía un medicamento líquido por medio de una pipeta (sustancia aceitosa o alcoholizada) y se cerraba la abertura con un gota de gelatina.

El 4 de diciembre del mismo año, Mothes presentó una patente complementaria. Reemplazaba las pequeñas bolsas de cuero por moldes metálicos en forma de oliva. La forma de las cápsulas se hizo más regular y el proceso de fabricación más eficaz.

Este invento correspondía a las necesidades de la época. Las cápsulas fueron ganando en importancia y cada vez eran más utilizadas.

Algunos años más tarde, se fabricaba cápsulas en Bucarest y en Nueva York, y también en Berlín donde el farmacéutico J. E. Simón fabricaba y vendía unas cápsulas llenas de Balsam Copaivae.

Como que las legislaciones en materia de patentes no eran iguales en todos los países, las oficinas de patentes se inundaron de solicitudes. En Francia, se intentó burlar la patente de Mothes, quien había creado un monopolio en la venta de cápsulas llenas y vacías.

Así, en 1838, el farmacéutico francés M.J. Garrot patentó su método de fabricación de píldoras cubiertas con una capa de gelatina, que eran maravillosamente redondas y brillantes.

Su material se componía de unas agujas metálicas con puntas finas sobre las cuales se ensartaban las píldoras. Después de la inmersión en la gelatina, las agujas se secaban en posición vertical y para cerrar el agujero de la envoltura, ponía la aguja sobre la llama de una vela. El calor producido era suficiente para fundir la gelatina alrededor del punto de contacto.

El médico de medicina general A. Steinbrecher obtuvo, el 27 de octubre de 1845, en Munich (Baviera, Alemania), una patente para la fabricación de cápsulas medicamentosas gelatinosas, mientras que una petición de patente por parte de un inventor prusiano había sido rechazada en 1841 a causa de la patente francesa de Mothes, aún vigente.

En 1846, el francés Jules César Lehuby consiguió una nueva patente para la fabricación de envolturas médicas. Para evitar toda comparación con Mothes, utilizó en primer lugar almidón, azúcar y colorantes. Más tarde, reemplazó esta mezcla por una gelatina vegetal obtenida a partir de musgo según un procedimiento por el cual poseía también una patente. Lehuby fue el primero en fabricar las verdaderas cápsulas con una envoltura dura de gelatina en dos partes.

Unas barras finas de metal plateadas, colocadas sobre un disco, y que luego se sumergían en una solución de gelatina. Las cápsulas obtenidas eran descritas como cilíndricas, teniendo la forma del capullo del gusano de seda y compuestas por dos partes que encajan entre sí.

En el curso de los años que siguieron a la fabricación de las cápsulas fue esencialmente competencia del farmacéutico en su farmacia quien también las llenaba. Se crearon máquinas adecuadas que fueron saliendo al mercado y apareció una distinción clara entre las tabletas (a base de almidón) y las cápsulas.

En 1872, el francés Limousin inventó el primer aparato destinado a la fabricación y llenado de tabletas en dos partes. Luego, surgieron unos aparatos de cierre que permitían que cada farmacéutico llenara él mismo sus tabletas con sus propias mezclas medicamentosas.

El proceso artesanal de fabricación de las cápsulas todavía se describía con precisión en 1904 en la obra alemana *Enzyklopadieder gesamten Pharmazie*, porque aún no era corriente utilizar las cápsulas ya producidas de manera mecánica en los Estados Unidos. A partir de 1874 en Detroit, el farmacéutico Hubel se dedicó a la fabricación industrial de cápsulas, según el principio elaborado por Lehuby. También define una codificación para los diferentes tamaños: el 00 para las mayores, el 5 para las más pequeñas, al contrario que en Alemania y Austria donde utilizaban habitualmente el 0 para las más pequeñas y el 5 para las mayores.

La Enzyklopadie antes citada indicaba a propósito de las cápsulas americanas: El llenado de estas cápsulas es difícil y además la toma es laboriosa, de modo que esta forma galénica es más fácilmente conseguida y con un coste menor con unas cápsulas fabricadas de manera artesanal o con unas tabletas de almidón.

Los farmacéuticos, cuyo arte es uno de los más antiguos y de los más ricos en tradiciones, no se dejaron convencer fácilmente de la necesidad de innovación.

Prosiguieron fabricando y llenando sus propias cápsulas con envolturas duras y blandas.

Sin embargo, con el desarrollo de las técnicas modernas, este trabajo complejo fue reemprendido en los años siguientes por fábricas especializadas.

En 1888 John B. Russel de Detroit patentó un proceso que permitió hacer envolturas de gelatina, que utilizó por primera vez la sociedad Parke-Davis en aquella ciudad. Este procedimiento fue perfeccionado y, en 1895, Arthur Colton patentó, por iniciativa de Parke Davis, una máquina que permitía un rendimiento de 60000 a 10000 unidades por hora. En la misma época, Parke Davis fabricaba cápsulas blandas a partir de hojas de gelatina, según el principio de la prensa.

El empleo farmacéutico de las cápsulas continuó extendiéndose entre las dos guerras mundiales y el famoso Gehes Codex de 1920 no sólo menciona numerosas preparaciones en cápsulas normales, sino también a las endurecidas gracias a 1 formaldehído, y a las que sólo se disgregan en el intestino delgado. Ya en esta época empezaban a preocuparse por la observancia del tratamiento y describían así la preparación siguiente con doble principio activo.

Cápsula duplex stomachica Bouri. Z.E. Polvos en cápsulas rojas y negras, Las cápsulas negras, que contienen 0.01 de nitrato de plata, son incluidas en los polvos de las cápsulas rojas, de tal modo que el paciente tiene que tomar una sola cápsula. El polvo blanco de las cápsulas rojas está formado por 0.25 de subnitrato de bismuto, 0.1 de fosfato de sodio y 0.1 de carbonato de sodio. Para el tratamiento de los trastornos gástricos, 1 cápsula 3 veces al día.

Durante estos últimos 50 años, Parke Davis no ha dejado de innovar en la forma de su producto y en su proceso de fabricación para estar siempre a la vanguardia de los cambios tecnológicos. Es principalmente durante los años 60 cuando la actividad de Capsugel que se convirtió en filial independiente de Parke Davis dio un salto prodigioso. En 1968, las cápsulas de gelatina dura STANDARD, cuyas dos partes presentaban paredes lisas, fueron reemplazadas por la cápsula de gelatina dura SNAP-FIT: la parte inferior fue provista de un borde cónico que le permite, en el momento del cierre, deslizarse con seguridad y facilidad bajo la parte superior. Los defectos después del llenado con unas máquinas de rendimientos muy elevados se ven así reducidos en gran manera.

Si la puesta a punto de la CONI-SNAP SUPRO, una nueva cápsula en la que el cuerpo se introduce totalmente dentro de la cabeza de manera que sólo queda visible el fondo redondeado del cuerpo. Una apertura manual, intencionada o accidental es casi imposible sin estropear la cápsula, porque la superficie para el agarre del cuerpo es demasiado pequeña para que se puedan separar las dos partes.

Esta cápsula prevé el riesgo de manipulación del contenido de las cápsulas y garantiza así una terapia más adecuada con las prescripciones del médico.

## 1.2 Definición

Las cápsulas son preparaciones de consistencia sólida, constituidas por una envoltura dura o blanda, de forma y capacidad variable que contienen una cantidad de medicamento que normalmente se utiliza de una sola vez. En la mayoría de los casos, las cápsulas se destinan para la administración por vía oral.

La mayoría de las veces, la envoltura está fabricada a base de gelatina o de otras sustancias cuyo grado de consistencia puede regularse por adición de glicerina o de sorbitol por ejemplo. Se puede también añadir otros excipientes tales como surfactivos, opacificadores, conservantes, edulcorantes, materiales colorantes autorizadas y, si es necesario, aromatizantes. Las cápsulas pueden llevar también las indicaciones impresas.

El contenido de las cápsulas puede ser de consistencia sólida, líquida o pastosa. Está formado por una o varias sustancias medicamentosas y la posible adición de excipientes tales como disolventes, diluyentes, lubricantes y disgregantes. El contenido no debe provocar un deterioro de la envoltura. En cambio, ésta se verá alterada por los jugos gástricos, lo que provocará la liberación del contenido.

Debido a su composición, modo de fabricación y utilización, las cápsulas destinadas a la administración por vía oral ofrecen propiedades particulares. Desde este punto de vista, pueden distinguirse varias categorías.

- Cápsulas con envoltura dura
- Cápsulas con envoltura blanda
- Cápsulas con envoltura gastrorresistente
- Cápsulas con liberación controlada

Las cápsulas con envoltura dura están constituida por 2 partes cilíndricas abiertas por un extremo y cuyo fondo es hemisférico. Por lo general, el medicamento o medicamentos sólidos (polverulentos o granulosos) se introducen en una de las 2 partes y luego la segunda se encaja con la primera. El cierre puede ser reforzado con medios apropiados. Las envolturas son prefabricadas.

### 1.3 Fabricación de las cápsulas

#### La gelatina – materia prima esencial

Todas las cápsulas de gelatina dura están compuestas por una gelatina de alta calidad, extraída del colágeno. El colágeno, una proteína fibrilada, sirve de tejido conjuntivo y de estroma a los mamíferos. Está compuesto por 18 aminoácidos diferentes en los que predomina la glicina (cerca del 30%), seguida de la alanina, la prolina, la hidroxiprolina y la glutamina. El colágeno de los huesos o de la piel se descompone por hidrólisis, según un proceso de maceración y de purificación en un ambiente ácido o alcalino, en una cadena casi lineal de aminoácidos de longitud variable que constituyen la gelatina. Según la longitud de la cadena, el peso molecular de la gelatina está entre 40,000 y 100,000. Según el proceso de extracción, se puede distinguir como producto final la gelatina A (proceso ácido) o la gelatina B (proceso alcalino).

La calidad y las propiedades de la gelatina dependen sobre todo de la materia prima (huesos, pieles y su origen) y del proceso de extracción (ácido o alcalino).

Las cápsulas de gelatina dura se fabrican a partir de una gelatina de gran pureza que debe satisfacer las exigencias de todas las farmacopeas conocidas. Esta materia prima esencial se somete a una inspección completa (tests físicos, químicos y microbiológicos) antes de ser utilizada en producción. Como los métodos analíticos son idénticos e igual de severos en todas las fábricas del mundo se garantiza una materia prima de calidad alta y constante.

#### 1.3.1 El proceso de fabricación

El principio de fabricación de las cápsulas casi no ha sido modificado desde su invención en 1833. Sin embargo, la mecanización y la automatización crecientes del proceso de fabricación han mejorado de manera extraordinaria el nivel de producción y de calidad, asegurando así la utilización cada vez mayor de las cápsulas en el mundo entero como forma de administración farmacéutica moderna.

Hoy en día, las cápsulas de gelatina dura se fabrican con máquinas automáticas de alto rendimiento, ubicadas en una atmósfera climatizada y que utilizan el principio de la inmersión.

Después de la inspección inicial de la materia prima, la gelatina se mezcla con agua desmineralizada, filtrada y esterilizada, y se funde a 80° en una solución del 30%. A esta mezcla se le aplica el vacío y se le añaden colorantes o pigmentos en función del pedido. Esta solución de gelatina se traslada hasta la máquina en recipientes a temperaturas controlada y que alimentan continuamente las cubetas de inmersión.

Unos moldes metálicos de tamaño y forma estandarizados, puestos sobre barras metálicas se sumergen a una profundidad previamente determinada en la solución de gelatina mantenida a temperatura constante.

Después de la inmersión, las barras giran sobre ellas mismas, lo que permite que la gelatina se reparte regularmente sobre los moldes de inmersión y se solidifique al contacto con el aire (gelificación). Estos moldes de inmersión existen en nueve tamaños diferentes para las cápsulas convencionales, a los que se deben añadir los tamaños de las cápsulas CONI-SNAP SUPRO.

La buena elección de la velocidad de rotación de las barras, del grado de viscosidad de la gelatina y del tiempo de inmersión, garantizan un reparto regular de la película. Las cápsulas resultantes poseen así un espesor de pared homogéneo y específico.

Los moldes de inmersión cubiertos con el film de gelatina pasan por varias cámaras de secado. Así se obtiene el grado de humedad residual deseado.

A continuación, los films de gelatina se desprenden de los moldes en la sección de la máquina denominada bloque automático, cortados con precisión a la longitud requerida, las partes así obtenidas, que forman la cabeza y el cuerpo de la cápsula, encajan una dentro de la otra, la cápsula ya sale en posición de precierre.

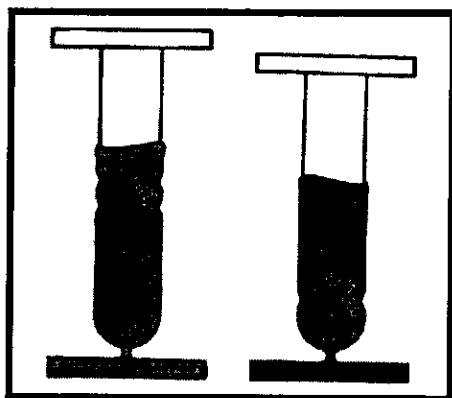


Fig. 1. Principio de inmersión para la cabeza y cuerpo de la cápsula

Para garantizar un producto final de calidad máxima y constante, se comprueba durante toda la fabricación, que las cápsulas no presenten ningún defecto y que estén conformes a las dimensiones requeridas (como por ejemplo el espesor de las paredes, la longitud, etc.). El desarrollo de máquinas de llenado completamente automáticas, con un rendimiento superior a 150,000 cápsulas por hora, determina unas exigencias de precisión especialmente elevadas. Las cápsulas satisfacen estos requisitos gracias a:

- Unas materias primas seleccionadas con total atención
- Una observación permanente de la calidad de los productos
- Técnicas de medida y control elaboradas
- Condiciones de ambiente e higiene constantes
- Técnicas de control estadístico de la calidad

Tras la fabricación e inspección, las cápsulas que están en posición de precierre se recuentan y se acondicionan inmediatamente o después de la operación de impresión si se requiere. Las cápsulas ya terminadas sólo recibirán la aprobación para su envío después de un último y severo control visual.

## 1.4 Propiedades

### 1.4.1 Tamaños de cápsulas

Se proporcionan cápsulas de todos los tipos en una variedad de tamaños.

Las cápsulas duras, se suministran en una variedad de tamaños, que se distinguen por numeración arbitraria y tradicional desde el Núm. 5, la más pequeña, hasta el Núm. 000 que es la más grande que pueden ingerir, sin dificultades las personas. En medicina veterinaria se utilizan tamaños aún mayores; destinadas a uso bucal o intrauterino, van desde el Núm. 7 al 13. La fig. 2 Reproduce las utilizadas por la industria farmacéutica y el Cuadro 1 transcribe los datos físicos de las mismas, que son de importancia para el llenado, en cifras aproximadas.

**Cuadro 1** Características físicas de las cápsulas de Gelatina Rígida vacía, de importancia para la operación de llenado (cifras aproximadas).

Cápsulas Núm.

	000	00	0	1	2	3	4	5
Capacidad; ml	1.37	0.95	0.68	0.5	0.37	0.30	0.21	0.13
Capacidad en Aspirina; mg	1100	770	550	330	250	200	150	100
Peso; mg	169	129	106	79	65	53	43	27
Longitud del Cuerpo; mm	22.35	20.35	18.6	16.73	15.58	13.80	12.52	9.36
Longitud de Tapa; mm	14.36	13.1	10.8	9.66	9.00	8.12	7.25	5.58
Diámetro del Cuerpo; mm	9.52	8.12	7.24	6.60	6.00	5.46	4.95	4.57
gDiámetro de La tapa; mm	9.90	8.50	7.62	6.90	6.30	5.71	5.20	4.82
Longitud total, Tapadas; mm	28	23.5	21.2	19.2	18	16	14	10.3

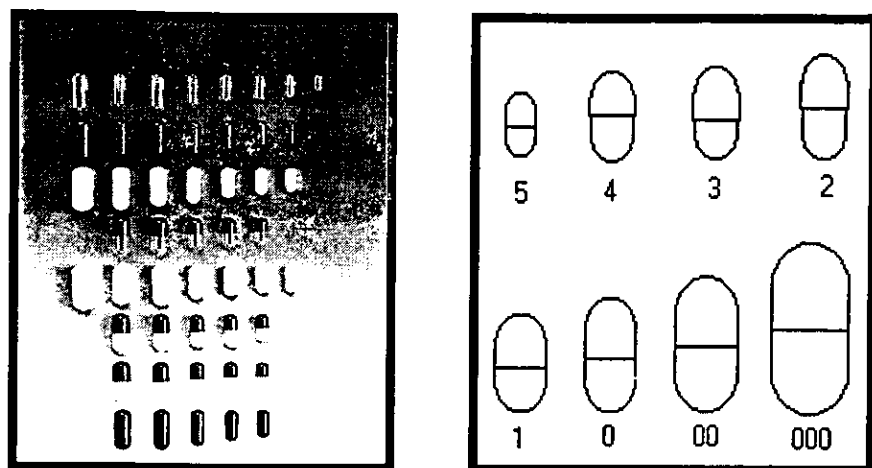


Fig. 2 Nomenclatura de las cápsulas de gelatina rígida para uso humano.

#### 1.4.2 Aspecto y tipos de cápsulas

Las cápsulas constan de dos partes: una inferior cilíndrica con un fondo hemisférico (el cuerpo) y una superior de idéntica forma pero un poco más corta la cabeza. El diámetro interior de la cabeza corresponde con el diámetro exterior del cuerpo. Una vez encajadas, las dos partes ofrecen un receptáculo con dimensiones muy constantes: la cápsula llamada también cápsula por encaje. Se puede colorear la cápsula por medio de numerosos colorantes, pudiendo ser las dos partes de un mismo color, de colores diferentes, opacas o transparentes.

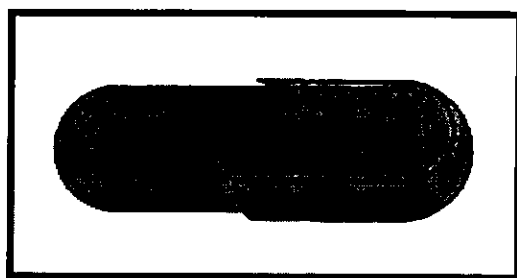


Fig. 3. Cápsula estándar



En 1968, se elaboró la cápsula SNAP-FIT, con la cual se garantiza el cierre seguro y fiable de las dos partes gracias a un principio simple pero eficaz. Esta cápsula se caracteriza por sus dos ranuras, situadas en la cabeza cerca de la curvatura superior, y en el cuerpo cerca de su abertura. Cuando se cierra la cápsula, después del llenado una ranura encaja dentro de la otra, evitando así toda reapertura accidental durante los tratamientos posteriores.

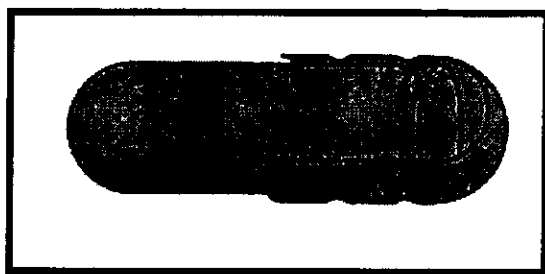


Fig. 4. Cápsula SNAP-FIT cerrada

Antes del llenado la cápsula SNAP-FIT vacía se encuentra en un estado de precierre gracias a dos hoyuelos opuestos en  $180^\circ$ , visibles sobre la cabeza, entre la ranura circular y el borde.

Se encajan en la ranura del cuerpo garantizando así un precierre que se mantiene hasta que la máquina de llenado separa las dos partes.

En las máquinas modernas con alto rendimiento, la más mínima desviación horizontal de una de las dos partes en el momento del cierre tiene por consecuencia cápsulas abolladas o telescopiadas.

g

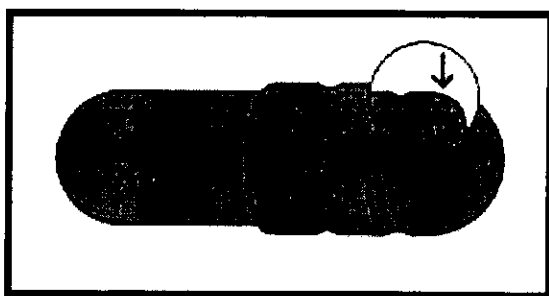


Fig. 5 cápsula CONI-SNAP

Gracias a la forma cónica del extremo abierto del cuerpo en la cápsula CONI-SNAP, la unión de las dos mitades es más fácil y el riesgo de telescopiado muy reducido. La cápsula CONI-SNAP evita casi todas las posibilidades de cápsulas abolladas.

El borde cónico no altera el cierre por ranura SNAP-FIT. Así el cierre de las cápsulas CONI-SNAP sigue siendo igual de fiable. Los resultados de un test de llenado revelaron que la tasa de cápsulas defectuosas después del llenado es diez veces menor en la cápsula CONI-SNAP que en las demás cápsulas. Por ejemplo se puede citar un nivel de 1.8 cápsulas defectuosas por cada 100000 cápsulas llenas. Este resultado vuelve a cuestionar la necesidad de la inspección visual continua después del llenado, incluso en máquinas antiguas que no están tan perfectamente ajustadas.

La innovación más reciente es la cápsula CONI-SNAP con muescas múltiples. Se trata de una cápsula cuya cabeza va provista, además de los dos hoyuelos de precierre clásicos, de cuatro muescas adicionales. Estas muescas adicionales disminuyen el riesgo de apertura prematura de las cápsulas vacías durante el transporte o durante las manipulaciones previas al llenado. Además, la cápsula siempre queda perfectamente cilíndrica lo que permite una fácil introducción de las cápsulas en las matrices de las máquinas de llenado. Por supuesto, la consecuencia es una mejora en la operación de llenado ya que se expulsarán menos cápsulas y menos matrices quedarán vacías.

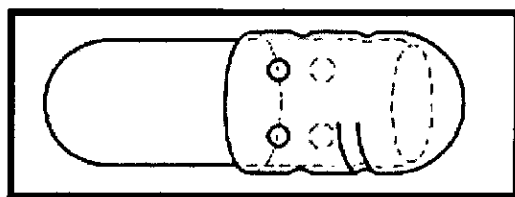


Fig. 6. Esquema de una cápsula CONI-SNAP con muescas múltiples donde se muestran las 4 muescas adicionales en la cabeza

### 1.4.3 Proporción de agua

Teniendo en cuenta la naturaleza biológica de la materia prima utilizada, las cápsulas tienen una proporción de agua de entre el 13% y el 16%, lo que garantiza una elasticidad óptima.

Si la proporción de agua es demasiado baja, la cápsula se vuelve quebradiza y seca; si es demasiado elevada, la envoltura de gelatina se deforma y se vuelve pegajosa.

De manera general, cuando las farmacopeas definen un medicamento sólido para su administración oral, dan importancia a los datos de disolución in vitro. Como se trata de una cápsula, su disgregación en un líquido test (agua o jugos gástricos artificiales) a una temperatura determinada (20 o 37°C) en un aparato apropiado puede expresarse de la siguiente forma:

- a) no quedan residuos sobre el tamiz
- b) si queda algún residuo, éste está formado solamente por una masa blanda que no comprende un núcleo palpable y que no está impregnado
- c) sólo quedan fragmentos de cápsula que eventualmente pueden adherirse a la superficie inferior del disco en caso de utilización de éste.

Esta disgregación debe efectuarse en un tiempo determinado (la farmacopea prevé 30 minutos). Las cápsulas se disgregan y vacían su contenido en un tiempo máximo de 2.5 a 10 minutos en una prueba in vitro. En primer lugar la cápsula se abre por los puntos más frágiles como la curvatura superior. Luego el cilindro de gelatina se disuelve completamente.

Cinética de disolución es la velocidad de disolución de la sustancia activa medicamentosa en el medio. Depende de diversos factores (como por ejemplo la temperatura, el pH, la densidad de las partículas, etc.) y no hace mucho que consta en las farmacopeas.

### 1.5 Llenado de las cápsulas y métodos

Las cápsulas pueden llenarse en pequeñas cantidades para ensayos preclínicos mediante máquinas llenadoras manuales, así como en grandes cantidades con máquinas totalmente automáticas con un rendimiento superior a 150,000 cápsulas por hora. Por supuesto, el llenado puede también efectuarse con máquinas semi-automáticas o con modelos antiguos.

Cada operación de llenado manual, semi-automático o completamente automático se compone en principio de las 5 fases siguientes:

- rectificación de las cápsulas vacías
- apertura de las cápsulas vacías
- llenado de los cuerpos de las cápsulas
- unión de las dos partes y cierre
- expulsión

La fase de llenado propiamente dicha es de una importancia capital en el proceso.

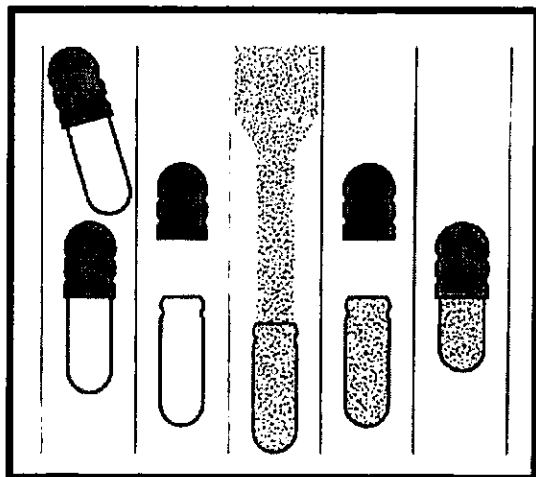


Fig. 7. Esquema del principio de llenado

La dosificación debe ser regulable y también debe efectuarse de modo que no se maltrate el producto medicamentoso. La repetición de la operación de llenado depende de la máquina y también, en gran medida, como ya hemos indicado, de las propiedades de los productos de llenado.

### 1.5.1 Enrasamiento con polvos y granulados

Es el procedimiento clásico para las máquinas de llenado manuales y semi-automáticas. Se dosifica volumétricamente la sustancia de llenado en el cuerpo de la cápsula, puesto que la dosificación depende del volumen útil de la cápsula. Este procedimiento sencillo permite un llenado con buenas tolerancias de peso siempre que el peso llenado por cápsula sea compatible con el volumen del cuerpo de la cápsula, que un ligero apilamiento sea suficiente para distribuir la materia en los cuerpos de las cápsulas y que no haya que temer una separación de la mezcla (por lo que debe tratarse de un polvo homogéneo).

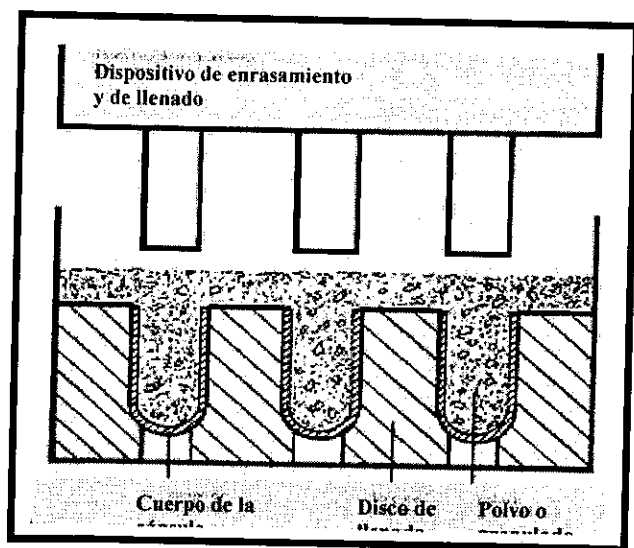


Fig. 8. Enrasamiento

Este método es muy apropiado para la preparación de fórmulas en farmacias, para el llenado de lotes de ensayo en un laboratorio de galénica o incluso para una producción regular poco importante.

### 1.5.2 Llenado y disco dosificador con polvos y granulados

En este sistema, la dosificación se efectúa gracias a un disco dosificador. La cantidad dosificada se comprime en forma de un pequeño cilindro.

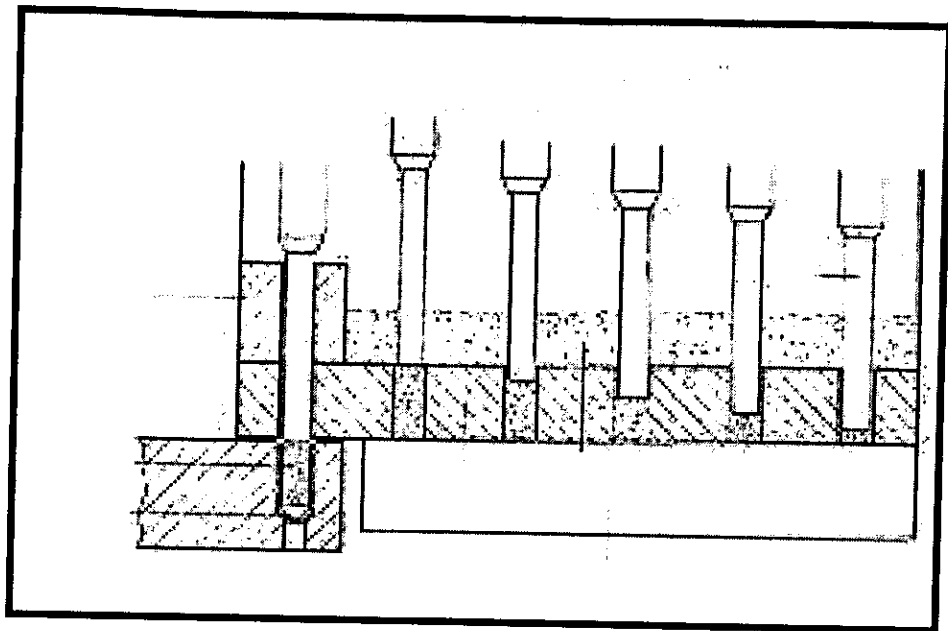


Fig. 9. Llenado y disco dosificador

Las máquinas actuales han sido adaptadas de modo que puedan regularse en función de las exigencias de los productos, y también se ha modificado la alimentación. Una tolva cónica para polvo con salida central, dotada de un tornillo sin fin, conduce la materia pulverulenta o granulada directamente al disco dosificador.

El disco dosificador está formado por seis estaciones, de las que cinco sirven para el llenado y la sexta permite la transferencia de la dosis al cuerpo de la cápsula.

El proceso combinado de llenado y disco de dosificación permite un llenado correcto incluso con sustancias con mala fluidez. Hasta cierto punto es posible modificar el peso variando la fuerza de llenado o la altura del disco de dosificación.

### 1.5.3 Émbolos-dosificadores con polvos y granulados (máquinas de llenado de tipo alternativo)

Este método utiliza un tubo especial (émbolo-dosificador) que, hundido en la materia pulverulenta o granulada, forma una compactación que después se depositará en el cuerpo de la cápsula.

La materia de llenado se conduce desde una tolva hasta una cuba de dosificación cilíndrica con un fondo plano. Este último está segmentado de manera radial en cámaras de dosificación mediante un sistema en estrella rotativa de altura variable. La altura de las cámaras de dosificación y, por consiguiente, el nivel de la materia, son así regulables.

Gracias al sistema de segmentación en estrella rotativa, las cámaras de dosificación son alimentadas de forma sucesiva. La cuba de dosificación está cubierta aproximadamente en la tercera parte de su superficie. Es por esta apertura donde los émbolos-dosificadores pueden entrar en las cámaras de dosificación en que se efectúa el proceso siguiente:

El émbolo-dosificador se hunde en la materia de llenado hasta casi tocar el fondo de la cuba de dosificación. La materia almacenada en el tubo de dosificación es comprimida por el émbolo en el momento de la penetración.

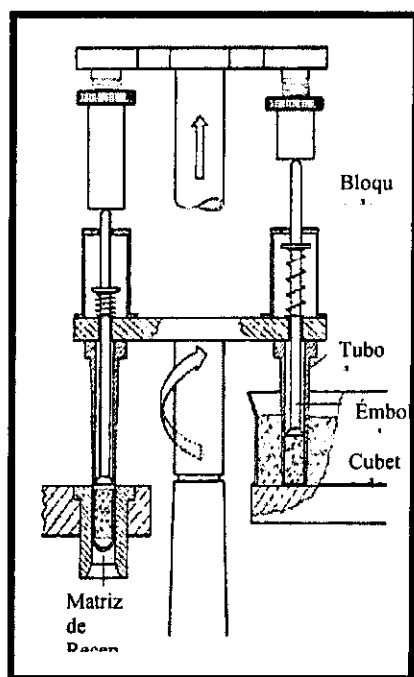


Fig. 10. Máquina de llenado tipo alternativo

El émbolo-dosificador lleno vuelve a subir y sale fuera de la cuba de dosificación posicionándose encima del cuerpo de una cápsula después de una rotación de  $180^\circ$ . El émbolo expulsa la materia compactada dentro del cuerpo de la cápsula. En el mismo momento, otro émbolo-dosificador penetra en la materia de llenado en la otra cámara de dosificación para formar una nueva compactación que será depositada en el cuerpo de otra cápsula y así sucesivamente.

Acerca de este sistema, se pueden hacer las observaciones siguientes:

- a) es posible regular la fuerza de compresión con arreglo a la longitud deseada del cilindro de polvo compactado y de las características físicas de la materia de llenado.
- b) Es posible ajustar el peso del producto a llenar:
  - O bien mediante la modificación central de los recorridos de los émbolos
  - O bien mediante el ajuste individual a nivel de cada émbolo-dosificador. Por supuesto, el ajuste individual conduce a controles relativamente incómodos durante la fabricación. Sin embargo, se puede decir que por encima de una cantidad mínima de llenado, el sistema de dosificación por émbolo-dosificador permite llenados dentro de unos límites muy precisos.

#### 1.5.4 Émbolos-dosificadores con polvos y granulados (máquinas de llenado de tipo continuo)

Este procedimiento funciona también por medio de tubos de dosificación, pero éstos se hunden uno tras otro dentro del producto, según un sistema de carrusel, en un canal de dosificación. Este canal no es fijo sino que tiene un movimiento circular cuya velocidad va ligada a la de la máquina. La alimentación de la materia pulverulenta o granulada está asegurada por un depósito cilíndrico dotado de un sistema de alimentación lateral que puede ser un tornillo sin fin.

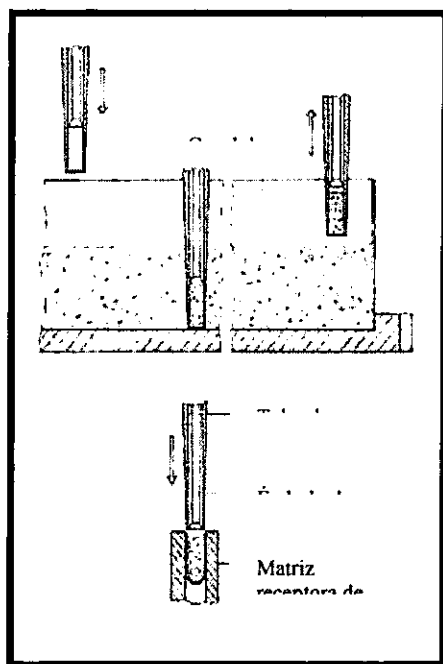


Fig. 11. Máquina de llenado de tipo continuo

Un dispositivo en forma de riñón reparte el producto en el canal de dosificación, cuyo nivel se mantiene constante a fin de garantizar un nivel correcto a la repetición del ciclo.

Los émbolos-dosificadores se van hundiendo sucesivamente en el canal casi hasta el fondo, toman la cantidad de materia deseada y forman un cilindro compacto por la compresión de los émbolos. Los tubos de dosificación van montados sobre un carrusel y sus movimientos, así como los de los émbolos, son accionados con precisión por medio de levas. Al mismo tiempo que el tubo de dosificación vuelve a subir fuera del canal, el cuerpo de la cápsula llega a su posición bajo el tubo. Luego, el émbolo expulsa el producto compactado dentro del cuerpo de la cápsula. Es posible fijar la fuerza compresión mediante un ajuste central de todos los tubos de dosificación con arreglo a la longitud deseada del cilindro compactado, así como de las características físicas del producto de llenado. El ajuste del peso puede efectuarse tanto si la máquina funciona como si no funciona.

### 1.5.5 Enrasamiento con microgránulos

Como ya hemos citado anteriormente, se trata del procedimiento corriente para los aparatos manuales. La cantidad de materia deseada es dosificada volumétricamente según el volumen útil de la cápsula.

### 1.5.6 Por gravedad con microgránulos

El producto se introduce en el cuerpo de las cápsulas a través de los canales o directamente a partir de una tolva de dosificación cónica en el cuerpo de las cápsulas. Este método es aplicado por máquinas semiautomáticas o alternativas; los cuerpos de las cápsulas deben de ser llenados por completo.

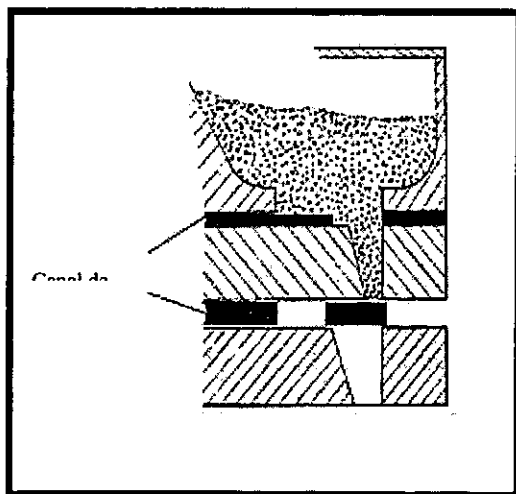


Fig. 12. Llenado por gravedad



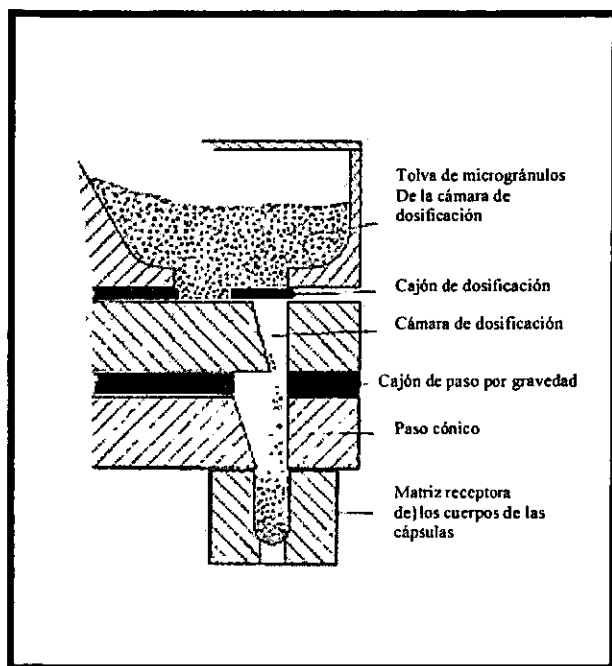


Fig. 13. Llenado de microgránulos

### 1.5.7 Doble cajón con microgránulosg

Este procedimiento se basa en una dosificación volumétrica. Los microgránulos se dosifican en las cámaras. Luego se vierten en los cuerpos de las cápsulas. Permite un llenado parcial de las cápsulas y ofrece la posibilidad de introducir varias clases de microgránulos en la misma cápsula.

### 1.5.8 Cajón y émbolo con microgránulos

Este método se basa en una dosificación volumétrica. Los microgránulos entran en los cilindros de dosificación y luego se depositan en los cuerpos de las cápsulas. Los microgránulos se almacenan en una tolva de donde van a parar a la tolva del bloque de dosificación. El bloque de dosificación, que alimenta hasta 12 cilindros, está colocado debajo de esta tolva. Los cilindros de dosificación están separados de la tolva por una cajón horizontal delgado, con agujeros, destinados a dejar pasar los microgránulos hacia el (o los) cilindros de dosificación cuando el cajón está en la posición apropiada. El fondo del cilindro se cierra mediante émbolos de dosificación. La fase siguiente consiste en desplazar el cajón de tal modo que se interrumpa la caída de microgránulos.

Luego se bajan los émbolos de dosificación, abriendo así la vía a los microgránulos que caen en los cuerpos de las cápsulas a través de los canales.

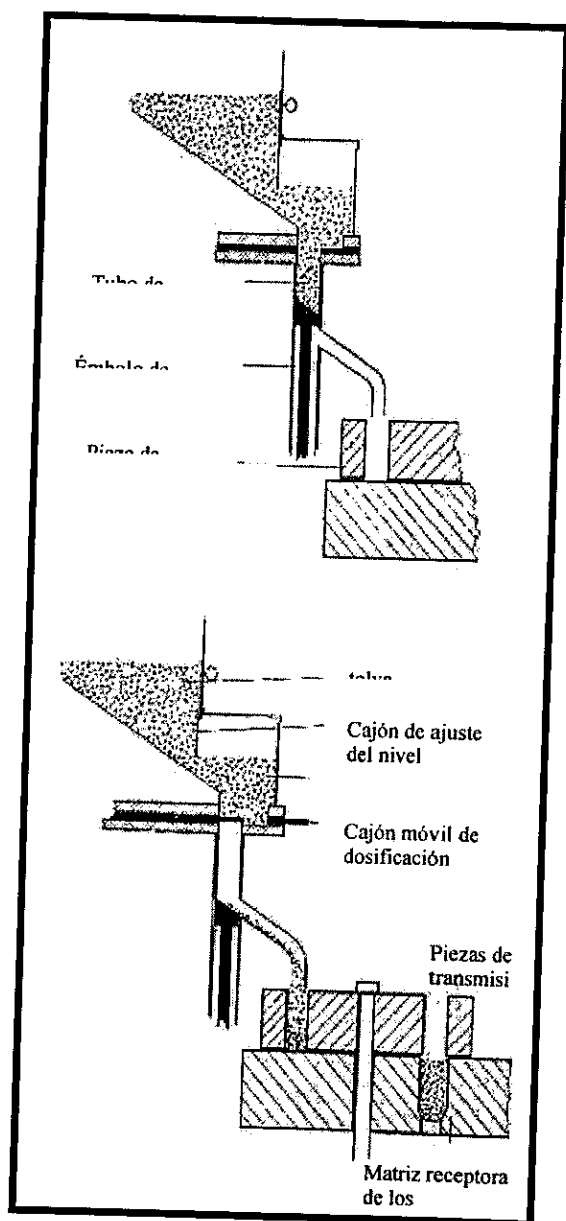


Fig. 14. Sistema cajón y émbolo

I.

### 1.5.9 Émbolo con microgránulos

Este procedimiento consiste en una dosificación volumétrica por medio de cilindros de dosificación especiales. El producto que se debe llenar fluye desde una tolva principal hasta la tolva del bloque de dosificación.

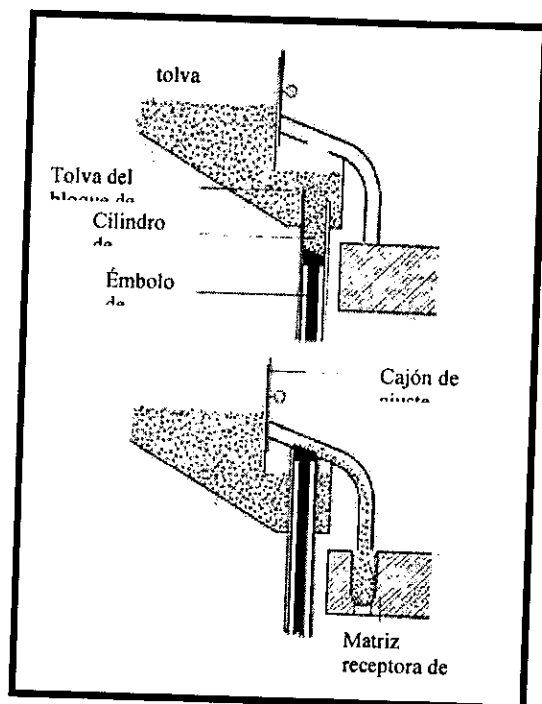


Fig. 15. Sistema con émbolo

Debajo de ésta se encuentra el bloque de dosificación, que contiene los cilindros. El orificio inferior de los cilindros está cerrado por émbolos de dosificación; el orificio superior queda abierto. El cilindro de dosificación atraviesa la tolva y se llena de nuevo. Luego el émbolo vuelve a subir al cilindro, precipitando así los microgránulos a los canales que los conducen hacia los cuerpos de las cápsulas.

### 1.5.10 Cilindros de dosificación con microgránulos

A partir de una tolva, los microgránulos penetran en una cuba de dosificación fijada sobre un plato inferior. Este último está agujerado en su periferia con ranuras de dosificación ovales cuya función es la de guiar el producto, eliminando al mismo tiempo los microgránulos excedentes. El plato inferior va montado cerca de la torreta que contiene los cilindros de dosificación, los cuales están cerrados en su parte inferior mediante émbolos y, en su parte superior, mediante el plato inferior.

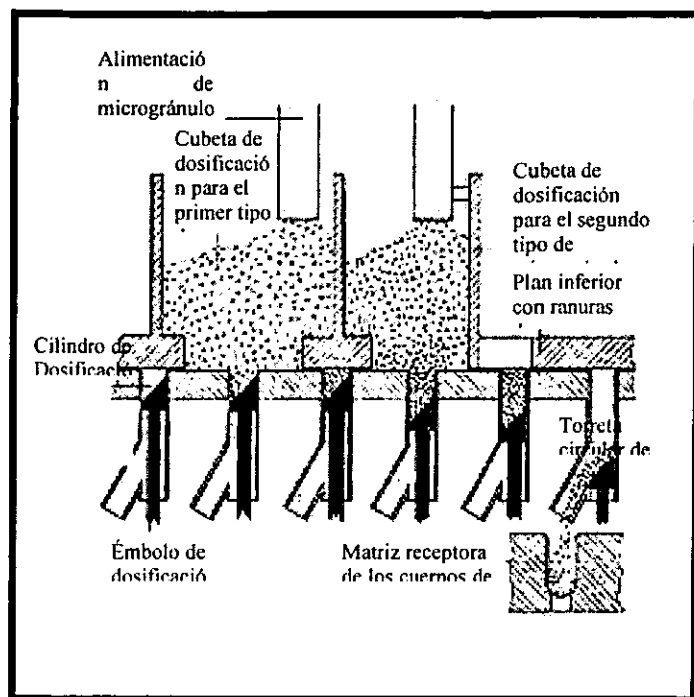


Fig. 16. Sistema con cilindros de dosificación

Después de la dosificación de los microgránulos en los cilindros, los émbolos se inclinan y liberan así el orificio de un canal lateral por el cual se deslizan los microgránulos hasta los cuerpos de las cápsulas.

### 1.5.11 Tubos de dosificación con microgránulos

Se trata de otro método de dosificación volumétrica. Los tubos de dosificación van hundiéndose sucesivamente en un canal circular rotativo. Los volúmenes de las cámaras interiores de los tubos se ajustan por medio de un émbolo-dosificador. Las cámaras se llenan y los microgránulos inmovilizados por vacío, se transfieren sobre los cuerpos de las cápsulas.

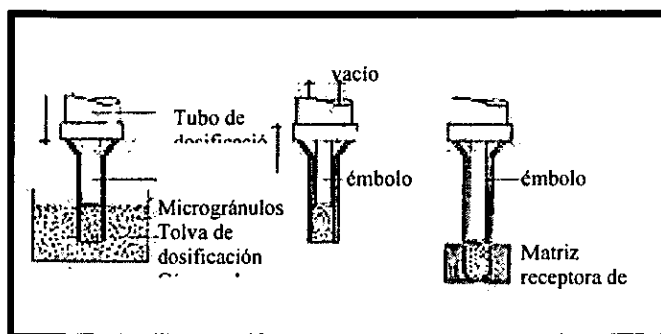


Fig. 17. Sistemas con tubos de dosificación

### 1.5.12 Llenado de formas unitarias sólidas en cápsulas

La inestabilidad a veces observada durante la fabricación de ciertas mezclas de principios activos durante el llenado y la fabricación, ha tenido como consecuencia el aumento del interés por la puesta en cápsulas de preparaciones medicamentosas bajo una forma sólida: tabletas solas o acompañadas de polvos o gránulos. Así es posible acondicionar por separado sustancias incompatibles, por ejemplo en forma de pequeñas tabletas o grageas, y después introducirlas en las cápsulas.

#### 1.5.12.1 Cajón

Para este tipo de llenado, las diferentes formas medicamentosas a utilizar deben responder a exigencias particulares. Las tabletas, núcleos, barritas o grageas deben tener una dureza específica.

Ciertas unidades insuficientemente comprimidas pueden romperse y causar problemas en el momento del paso al bloque de dosificación o durante la entrada o salida de los canales de alimentación, lo que bloquea el proceso de dosificación. Las preparaciones que tienen una superficie muy pulverulenta o que tienden a desprender polvo tampoco son muy apropiadas. Esta es la razón por la cual se recomienda utilizar con preferencia grageas. Las tabletas, núcleos o grageas deben fabricarse dentro de unos límites mínimos de tolerancia en lo que a la altura se refiere. El respeto de estas tolerancias tendrá que ser verificado por unos controles durante la producción.

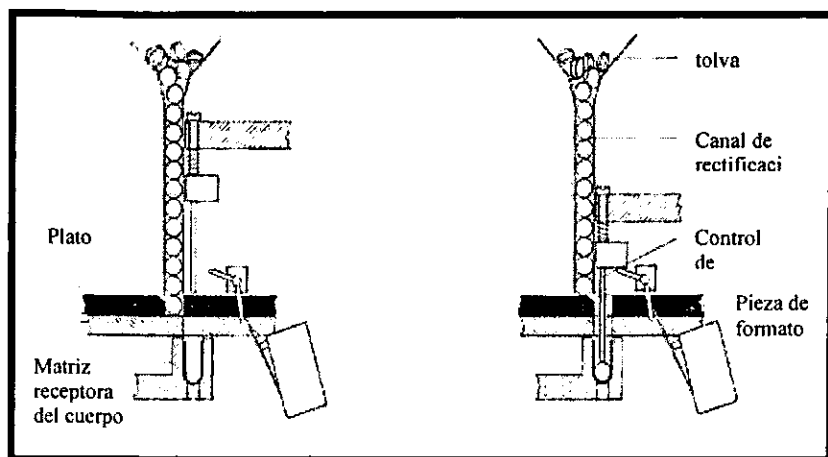


Fig. 18. Sistema de llenado de tabletas en cápsulas

En lo referente a las grageas, la relación entre el diámetro y la altura debería quedar incluida entre 1: 0.8 y 1: 0.5. de lo contrario, será muy difícil asegurar una dosificación regular. Las preparaciones que tienen forma esférica son evidentemente las más apropiadas. A causa de la buena fluidez de las formas más o menos esféricas, el trabajarlas unidad por unidad, su dosificación y su expulsión del canal de dosificación no causa problemas. En el caso del llenado de cápsulas de gelatina blanda, la superficie de estas últimas deben ser tan seca como sea posible.

## 1.6 Tipos de máquinas encapsuladoras más usuales

### 1.6.1 Máquina llenadora Manual

El procedimiento manual, adecuado para la administración extemporánea de partidas limitadas, se lleva a cabo colocando el polvo sobre una cartulina resistente, sin pelusa ni estática. Se aplana con espátula, de modo uniforme, hasta que adquiera una altura de aproximadamente la mitad de largo del cuerpo de la cápsula seleccionada para llenar. Se toma una cápsula vacía por su cuerpo, con la mano derecha; con la izquierda se retira la tapa, y luego, con un movimiento rápido repetido de picoteo, ayudado de una ligera rotación se aprieta el polvo con el extremo abierto del cuerpo. Una vez llenada, se tapa y en las operaciones correctas se pesa inmediatamente en una balanza usando una cápsula vacía como tal de este modo se tiene la certeza individual de una posología correcta. Este método, en apariencia tosca y poco perfeccionado, permite lograr material excelente para pruebas clínicas de nuevos fármacos, formulaciones individualizadas administrar cuando hay poco fármaco disponible etc. Los métodos manuales son fatigantes y tediosos, y su rendimiento muy módico; un operador hábil no pasa de 500 cápsulas /hora (Fig. 19).

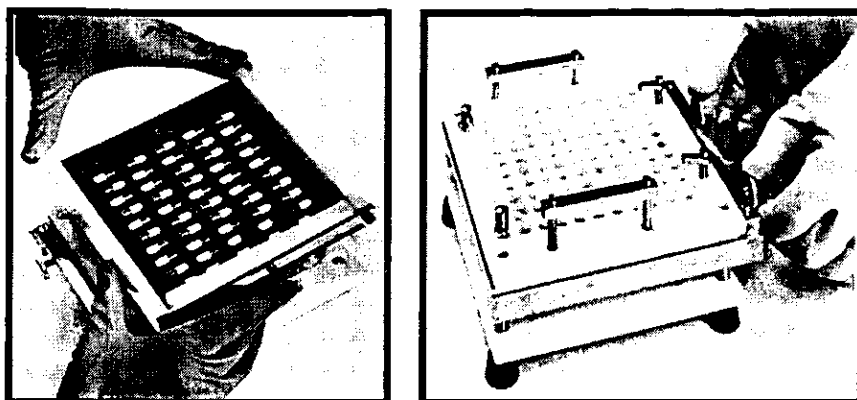


Fig. 19 Máquina llenadora de cápsulas en forma manual

### 1.6.2 Máquina llenadora semimanual

Los sistemas semimanuales emplean máquinas sencillas de fácil operación y que rinden hasta 2000 cápsulas /hora (Fig. 20).

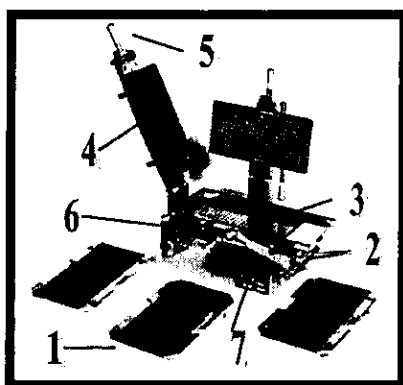


Fig. 20 Esquema de una máquina semimanual para llenado de cápsulas de gelatina rígida

Los bastidores perforados (1) reciben las cápsulas vacías, que quedan ancladas con las tapas para arriba. Se calzan los bastidores en el cuerpo de la máquina, y con la palanca (2) se aprisionan firmemente los cuerpos, sin que se marquen o rompan se retira el bastidor, con lo que se destapan todas las cápsulas a la vez, quedando las tapas en (1). Se coloca una tolva (3), como se ilustra en la Fig. 20 y sobre ellas se vierte el polvo correspondiente al número de cápsulas presentes (144 ó 150), y con espátula se distribuye de la manera mas uniforme posible.

El vibrador (7) ayuda a hacer descender el polvo y llenar los cuerpos hasta colmarlos. Se retira (3), se destraba (2), se vuelve a calzar (1) con las tapas, se afirman estas desde arriba con la almohadilla (4), asegurada con la charnela (5) y con la palanca (6) se levantan, desde abajo los cuerpos llenos. Con este movimiento se tapan todas las cápsulas. Retirando el bastidor (1) e invirtiéndolo, caerán las cápsulas llenas y tapadas, prontas para su tratamiento posterior. Para facilitar la inserción en el bastidor (1) y mayor comodidad, se emplean, aparatos ordenadores como el de la Fig.21 en los cuales se colocan las cápsulas vacías en forma desordenada, por la tolva A, insertándose ordenadas las tapas para arriba en el bastidor (1).

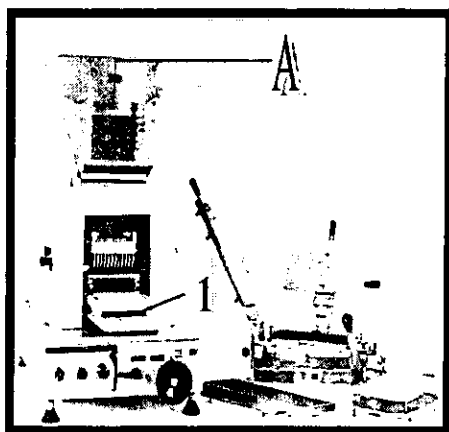


Fig. 21 Ordenador de cápsulas y maquina semimanual Bonapace para llenado de cápsulas de gelatina rígida.

### 1.6.3 Máquina llenadora automática

Los equipos semi o totalmente automáticos son variados y se caracterizan por sus elevados rendimientos. De acuerdo al tipo de polvo y número de cápsula utilizada es posible, según la habilidad de los operarios, llenar entre 6 000 y 40 000 cápsulas/hora.

Lo que más demora es el acondicionamiento del polvo y poner a punto el equipo; el ángulo de reposos ajustado, la coincidencia de velocidad de flujo por la tolva con el tiempo de llenado de los cuerpos, son sólo algunos de los problemas inherentes a estas máquinas.

Los modelos se conocen por el nombre de los fabricantes o los inventores. Trabajan por medio de distintos sistemas; las diferencias radican en las maneras de resolver los dos momentos importantes de la operación: destapado de las cápsulas vacías y llenado.



En el manejo inicial de las cápsulas vacías hay siempre una tolva donde se colocan como caigan. Esta tolva alimenta un ordenador que las ubicará, con la tapa hacia arriba, en un bastidor o una platina, dobles y perforados. Acto seguido se desencaja, ya sea, aprisionando los cuerpos con una pestaña de bloqueo, o lo que es más común, aplicando a los cuerpos una succión de vacío desde abajo (Fig. 22) levantando la mitad superior de los bastidores o platinas quedan separadas las tapas de los cuerpos.

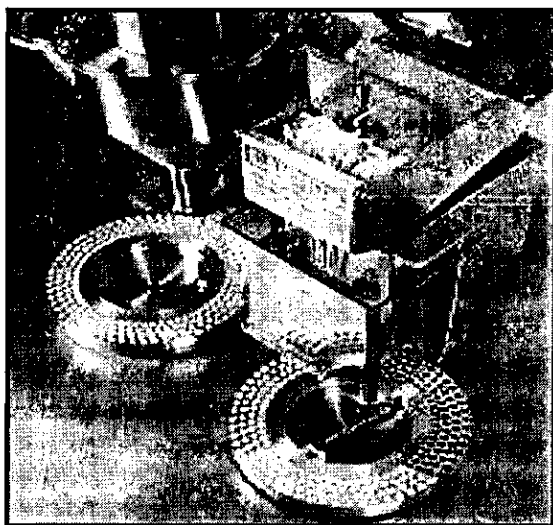


Fig. 22 Máquina con sistema de llenado automático.

Máquina INDEX. Después de 27 años de servicio en la industria farmacéutica, ésta compañía se ha dedicado a la producción con maquinaria con muy alta calidad y a sus partes de reemplazo. Sus productos rebasan los estándares ofreciendo el mejor servicio a la industria. Se siguen desarrollando nuevas tecnologías para el encapsulado. Esta máquina desarrolla sus operaciones en torno a un disco giratorio teniendo como primera operación la separación de la base y tapa de las cápsulas provocado por un vacío en ambos contenedores, posteriormente el contenedor de las tapas se introduce hacia el centro del disco dejando libre la base de la cápsula para el llenado de ésta, esto se lleva a cabo por medio de gravedad produciendo un llenado hasta el tope, después de esto regresa el contenedor de las tapas para el cerrado de la cápsula y posteriormente liberando las cápsulas llenas (Fig. 23).

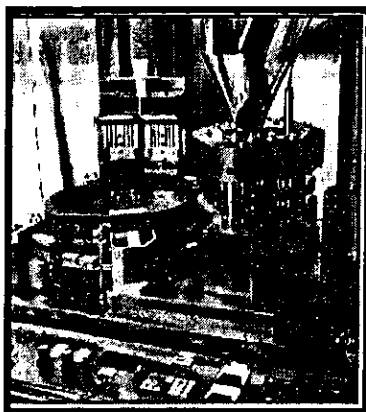


Fig. 23 Máquina automática Index