

ARS PHARMACEUTICA

REVISTA DE LA FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD DE GRANADA

VOLUMEN II Núm. 3

Mayo - Junio, 1961

Redacción y Administración: PROF. J. CABO TORRES
PROF. J. M. SUÑÉ, DR. J. THOMAS, FACULTAD DE
FARMACIA. — GRANADA (ESPAÑA)

UNIVERSIDAD DE GRANADA

RECTOR DE LA UNIVERSIDAD

PROF. DR. EMILIO MUÑOZ FERNANDEZ

VICE-RECTOR

PROF. DR. J. M.^a CLAVERA ARMENTEROS

FACULTAD DE FARMACIA

TITULARES

PROF. DR. A. HOYOS DE CASTRO. *Decano*. Mineralogía y Geología.

- » » J. DORRONSORO VELLILLA. *Vicedecano*. Química inorgánica, analítica y aplicada.
- » » J. CABO TORRES. Farmacognosia I y II.
- » » V. CALLAO FABREGAT. Microbiología I y II.
- » » J. M.^a CLAVERA ARMENTEROS. Técnica Física y Fisicoquímica.
(Encargado de Bromatología e Historia).
- » » D. GUEVARA POZO. Parasitología.
- » » J. M. MUÑOZ MEDINA. Botánica I y II.
- » » L. RECALDE MARTINEZ. Fisiología Vegetal.
- » » J. SANZ DE BURUAGA Y SANCHEZ. Química orgánica I y II.
- » » J. M. SUÑÉ ARBUSSÁ. Farmacia Galénica y Técnica. Profesional y Legislación.
- » » G. VARELA MOSQUERA. Fisiología Animal.

ENCARGADOS

DR. M. MONTEOLIVA HERNANDEZ. Bioquímica I y II.

- » R. GARCIA VILLANOVA. Análisis Químico.

PROFESORES ADJUNTOS

DR. M. AHUMADA DR. L. J. ALIAS, DR. E. ESTEBAN, DR. R. GARCIA VILLANOVA
DR. J. L. GUARDIOLA, DR. F. MASCARÓ, DR. M. MONTEOLIVA, DR. F. PERÁN
DR. A. SERRANO, DR. J. THOMAS, DR. J. VICARAY.

Trabajos originales de la Facultad

ATEDRA DE FARMACIA GALENICA Y TECNICA PROFESIONAL
Y LEGISLACION

Prof. Dr. JOSE M.^a SUÑÉ ARBUSSÁ

Pharm., II, (n.º 3), 1961

Contribución al estudio del ensayo de dosificación de cápsulas gelatinosas y de su posible incorporación a la farmacopea española

J. M.^a SUÑÉ Y J. PERIS

Las Farmacopeas que se ocupan de las cápsulas gelatinosas son pocas relativamente y menos todavía las que entre los ensayos para las mismas incluyen el de dosificación.

De entre las más comunmente utilizadas por nosotros, el Codex francés incluye una exigencia relativa a la proporción entre contenido de sustancia activa y peso total de la cápsula, y la británica y la norteamericana incluyen un ensayo de dosificación.

La Farmacopea Española en su artículo monográfico dedicado a las cápsulas (págs. 308 y 309), no incluye especificación alguna en ninguno de los dos sentidos, por lo que hemos considerado interesante el estudio de las cápsulas gelatinosas actualmente en el mercado español, con el fin de llegar a unas posibles exigencias mínimas racionales, evitando que en una futura edición del código medicamentoso nacional se incorporen las de otras farmacopeas inaplicables a la nuestra por causas diversas.

Antes de pasar adelante aclaremos que en este trabajo únicamente nos hemos ocupado de las verdaderas cápsulas gelatinosas, o sea las enteras, no en forma de caja, en las que la eliminación del contenido presupone su rotura o destrucción. La mayor parte, de peso comprendido entre 0'40 y 0'60 gramos y como límites ponderales extremos 0,20 y 1 gramos.

I. Proporción contenido a total

Consideramos más adecuada la denominación "contenido" que la de "sustancia activa" del Codex porque, en principio, no podemos suponer que el contenido sea exclusivamente sustancia activa.

Encontramos acertada la introducción de una exigencia en tal sentido con el fin de evitar una cubierta gelatinosa de grosor excesivo. Partimos de la base que la cubierta no tiene otra finalidad que la de envolver el contenido y, por lo tanto, mientras cumpla esta finalidad y resista sin romperse el manipulado o la presión que pueda sufrir durante la elaboración, envasado y almacenado, será aconsejable que sea delgada; con ello se facilitará su ingestión al reducir el tamaño, y la disgregabilidad al reducirse el grosor.

En el cuadro 1 se reúnen los valores obtenidos en las experiencias efectuadas con diez tipos de cápsulas distintas del mercado español y un mínimo de 40 unidades por ensayo. Se dan los valores ponderales extremos por cápsula, el peso medio del lote y el número absoluto de casos y tanto por ciento correspondientes a cada porcentaje contenido a total.

Cuatro de los casos ensayados (I, IV, VII y VIII) cumplen con el mínimo exigido por el Codex francés: 40 por 100 de contenido respecto a peso total. Para uno de ellos, el núm. I, podría incluso exigirse un mínimo de 50 por 100 puesto que en una sola cápsula no cumpliría; señalemos que las cápsulas de esta serie (núm. I) han sido las únicas obtenidas por un procedimiento mecánico continuo; todas las demás lo fueron por el de presión o prensación.

Ante los valores obtenidos y reunidos en el cuadro opinamos que, en la actualidad, no puede exigirse a las cápsulas del mercado español más de un mínimo del 40 por 100 para el peso del contenido respecto al total pero tampoco permitirse menos de este mínimo.

II. Ensayo de Dosificación

Hasta la reciente aparición del Addendum 1960 a la farmacopea británica sólo la norteamericana incluía el ensayo de dosificación de cápsulas con técnica algo distinta y exigencias diferentes en las dos últimas ediciones (XV de 1955 y XVI de 1960). Resumimos a continuación las de los tres textos mencionados.

U. S. P. XV

Se pesan 20 cápsulas enteras y vacías y con las diferencias se halla el peso medio. Se tolera una desviación del peso individual respecto al peso medio en un 10 por 100 de las cápsulas (2 cápsulas) superior al 15 por 100 sin alcanzar el 30 por 100. De no cumplir con las exigencias se repite el ensayo con otras 40 cápsulas y deben cumplir con idénticas exigencias el total de las 60.

Ensayo n.º	Capsu- las ensa- yadas	Pesos extremos	Pesos medios	% CONTENIDO A TOTAL											
				20-29,9%		30-39,9%		40-49,9%		50-59,9%		60-69,9%		70-79,9%	
				N.º	%	N.º	%	N.º	%	N.º	%	N.º	%	N.º	%
I	60	0,4060-0,4950	0,4430	—	—	—	—	1	1,6	17	28,3	38	63,3	4	6,6
II	40	0,3308-0,4744	0,3880	3	7,5	16	40	14	35	5	12,5	1	2,5	1	2,5
III	40	0,3072-0,5364	0,3935	1	2,5	9	22,5	19	47,5	9	22,5	2	5	—	—
IV	60	0,1810-0,2670	0,2256	—	—	—	—	2	3,3	23	38,3	31	51,6	4	6,6
V	60	0,4106-0,6064	0,4861	1	1,6	8	13,3	29	48,3	19	31,6	3	5	—	—
VI	40	0,3490-0,5360	0,4738	5	12,5	27	67,5	7	17,5	1	2,5	—	—	—	—
VII	60	0,6288-1,0228	0,7841	—	—	—	—	5	8,3	21	35	26	43,3	8	13,3
VIII	60	0,3716-0,5186	0,4601	—	—	—	—	18	30	36	60	6	10	—	—
IX	60	0,4040-0,5464	0,4955	1	1,6	13	21,6	27	45	16	26,6	3	5	—	—
X	60	0,2652-0,4214	0,3322	5	8,33	20	33,3	22	36,6	11	18,3	1	1,6	1	1,6

U. S. P. XVI

Se pesan 20 cápsulas juntas y se calcula el peso medio; se pesan luego individualmente y se calculan las desviaciones respecto al peso medio: Si no excede del 10 por 100 se aceptan las cápsulas sin otro ensayo. Si no cumplen con el ensayo se efectúa el siguiente: Se extrae el contenido de las 20 cápsulas, y se pesa todo junto determinando el peso medio del contenido: se pesan las cápsulas vacías, por diferencia se determina el peso neto del contenido de cada cápsula y la desviación respecto al peso medio. Se acepta el lote si a lo sumo en el 10 por 100 de las cápsulas (2 cápsulas), la desviación es superior al 10 por 100 sin sobrepasar el 25 por 100; si en más de dos pero en menos de siete la desviación alcanza valores entre el 10 y el 25 por 100 se repite el ensayo con otras 40 cápsulas y se hacen los cálculos sobre las 60. En 6 como máximo la desviación puede alcanzar el 10 por 100 sin llegar en ningún caso al 25 por 100.

ADDENDUM 1960 A LA Br.Ph 1958 (*)

Se pesan una a una 10 cápsulas, se separa el contenido con ayuda de un pincelito y se pesan, también una a una, las cubiertas: por diferencia se obtiene el peso del contenido de cada cápsula que no deberá diferir en más de un 10 por 100 del peso medio en 9 de las cápsulas, tolerándose una desviación de hasta un 15 por 100 en una de ellas. Si más de una cápsula excediera del 10 por 100 de desviación se repite el ensayo con otras 10 cápsulas y del total de 20 no más de 3 pueden diferir entre un 10 y un 15 por 100.

A la técnica de U. S. P. XV nada tenemos que oponer; solamente aclarar que la repetición del ensayo con doble número de cápsulas no debe hacerse siempre que el primero no cumpla con las exigencias del texto oficial sino solamente cuando no existiendo ningún valor de desviación superior al 30 por 100 hay más de dos con valores comprendidos entre el 15 y el 30 por 100; si en el primer ensayo aparecen desviaciones superiores al 30 por 100 del peso medio debe desecharse el lote de cápsulas.

La U. S. P. XVI modificó la técnica y las exigencias; en este último aspecto es más rigurosa en las desviaciones permitidas que reduce al 10 por 100 y 25 por 100 en vez del 15 y 30 por 100 respectivamente. Por lo que hace referencia a la técnica ya indicamos en otro trabajo lo improcedente que nos parecía la determinación del peso medio del contenido a partir del peso total de lo contenido con lo fácil y exacto que resulta hacerlo con la suma de los contenidos, determinados por cada diferencia entre peso total y peso de la cubierta geletinosa. Tampoco nos parece procedente la primera parte del ensayo porque presupone que el grosor de las cubiertas de gelatina y por lo tanto, su peso es invariable de una cápsula a otra al determinar desviaciones sobre peso total. Consideramos de fundamental interés que

(*) El ensayo que denomina de «uniformidad de peso» lo incluye en las monografías del *amilobarbital* y de la *fenoximetilpenicilina*.

las desviaciones sean sobre contenido neto que es el exponente de la actividad real de la forma farmacéutica.

El ensayo del Addendum, a nuestro modo de ver, opera con pocas cápsulas y asimismo en su repetición, por no haber satisfecho las exigencias oficiales, opera de nuevo con pocas cápsulas. El ensayo es mucho más exigente que el de la U.S.P. XVI ya que reduce la desviación permitida para el 10 por 100 de las cápsulas a un 10-15 por 100.

A las cápsulas que hemos podido proporcionarnos en el mercado español hemos aplicado las técnicas para el ensayo de dosificación de las farmacopeas vigentes, U.S.P. XVI y Addendum 1960 a la Br. Ph. 1958, empezando por la última por ser más exigente.

En el cuadro número 2 se reúnen los varios ensayos realizados, siempre con 10 cápsulas en cada ensayo, y se indican el número de ellas cuyo contenido se desvía del contenido medio en menos del 10 por 100, en 10 a 15 por 100 o en más del 15 por 100.

De todos ellos tan sólo el ensayo "e" del tipo VII de cápsulas cumple con las exigencias del Addendum y hemos de considerarlo casual y no representativo del tipo, puesto que los otros cinco ensayos realizados con las mismas cápsulas no satisfacen el ensayo.

CUADRO N.º 2

Aplicación del ensayo de "uniformidad de peso" del Addendum 1960

Desviación	I						II				III			
	a	b	c	d	e	f	a	b	c	d	a	b	c	d
≤ 10 %	8	8	6	7	7	8	2	4	2	4	4	1	3	5
10-15 %	2	1	3	2	3	2	1	-	2	-	1	1	1	1
> 15 %	-	1	1	1	-	-	7	6	6	6	5	8	6	4

Desviación	IV						V						VI			
	a	b	c	d	e	f	a	b	c	d	e	f	a	b	c	d
≤ 10 %	8	4	6	5	7	8	5	6	2	1	5	6	3	3	1	3
10-15 %	-	4	0	2	2	1	1	2	4	1	2	1	5	3	2	2
> 15 %	2	2	4	3	1	1	4	2	4	8	3	3	2	4	7	5

Desviación	VII						VIII					
	a	b	c	d	e	f	a	b	c	d	e	f
≤ 10 %	4	7	4	4	9	4	4	5	4	8	5	3
10-15 %	1	1	2	3	1	-	2	-	2	1	2	3
> 15 %	5	2	4	3	-	6	4	5	4	1	3	4

Desviación	IX						X					
	a	b	c	d	e	f	a	b	c	d	e	f
≤ 10 %	2	6	5	7	3	5	3	3	4	3	3	1
10-15 %	2	1	-	1	1	1	2	2	1	1	2	1
> 15 %	6	3	5	2	6	4	5	5	5	6	5	8

I a X: Tipos de cápsulas ensayadas.

a — f: Ensayos realizados con 10 cápsulas del mismo tipo.

Al aplicar el ensayo de dosificación de U. S. P. XVI lo hemos efectuado en dos partes, una primera consistente en el simple hallazgo del peso medio de lotes de 20 cápsulas y las desviaciones del peso individual respecto al medio, y una segunda de verdadera dosificación del contenido.

En el cuadro número 3 reunimos los resultados obtenidos en los diversos ensayos (a, b, c.) llevados a cabo todos ellos con 20 cápsulas con cada uno de los tipos del mercado nacional (I a X). En cada ensayo agrupamos los valores de desviación que no superan el 10 por 100 del peso medio y los que lo superan.

La simple consideración de los valores obtenidos nos lleva a la conclusión de que al ensayo, sólo responden las cápsulas del tipo I, o sea las obtenidas por un dispositivo de producción continua, pues un sólo valor de desviación por encima del 10 por 100 entre 60 cápsulas ensayadas puede desprejiciarse. En cierto modo también podían considerarse aceptables las cápsulas del tipo VIII, en las que de 60 sólo tres exceden al margen permitido. Los demás tipos de cápsulas no cumplen en absoluto con la primera parte del ensayo de la Farmacopea norteamericana.

CUADRO N.º 3

Aplicación del ensayo de dosificación de cápsulas enteras de U.S.P. XVI

Desviación	I			II		III		IV		
	a	b	c	a	b	a	b	a	b	c
≤ 10 %	20	20	19	12	12	12	15	17	17	14
> 10 %	—	—	1	8	8	8	5	3	3	6

Desviación	V			VI		VII		
	a	b	c	a	b	a	b	c
≤ 10 %	14	10	19	15	18	14	14	15
> 10 %	6	10	1	5	2	6	6	5

Desviación	VIII			IX			X		
	a	b	c	a	b	c	a	b	c
≤ 10 %	17	20	20	16	19	17	10	12	13
> 10 %	3	—	—	4	1	3	10	8	7

I a X: Tipos de cápsulas ensayadas.

a — c: Ensayos realizados con 20 cápsulas del mismo tipo.

En el cuadro número 4 se reúnen los resultados obtenidos al comparar el contenido de cada cápsula con el valor medio en lotes de 20 unidades (a, b, c) para cada tipo de cápsulas (I a X). Se indica el número de unidades en cada lote de 20 cuya desviación respecto al correspondiente peso medio del lote no supera al 10 %, se halla entre el 10 y el 25 por 100 o es superior al 25 por 100.

La consideración de los valores reunidos en el cuadro nos conduce a la conclusión inmediata de que ninguno de los tipos de cápsulas ensayadas cumple con las exigencias de U. S. P. XVI, ni siquiera las cápsulas del tipo I que cumplían con la primera parte del ensayo de esta Farmacopea, lo que nos demuestra ser reales los reparos que le oponíamos a esta primera parte del ensayo al comentarlo tan sólo desde un punto de vista teórico.

CUADRO N.º 4

Aplicación del ensayo de dosificación de U.S.P. XVI al contenido de cápsulas

Desviación	I			II		III		IV		
	a	b	c	a	b	a	b	a	b	c
≤ 10 %	16	13	16	7	5	5	8	13	11	15
10-25 %	4	7	4	6	7	8	7	5	6	5
> 25 %	—	—	—	7	8	7	5	2	3	—

Desviación	V			VI		VII		
	a	b	c	a	b	a	b	c
≤ 10 %	10	2	11	9	4	11	7	13
10-25 %	5	10	8	6	13	6	11	4
> 25 %	5	8	1	5	3	3	2	3

Desviación	VIII			IX			X		
	a	b	c	a	b	c	a	b	c
≤ 10 %	5	12	8	8	13	8	6	5	5
10-25 %	10	8	11	10	7	7	8	6	6
> 25 %	5	—	1	2	—	5	6	9	9

I a X: Tipos de cápsulas ensayadas.

a — c: Ensayos realizados con 20 cápsulas del mismo tipo.

Conclusiones

A la vista de los resultados obtenidos con la aplicación de técnicas diversas de dosificación de cápsulas gelatinosas enteras, del contenido o de la relación contenido a total, a lotes procedentes del mercado español hemos establecido las siguientes conclusiones :

- 1.^a—La F. E. debería incluir en su próxima edición una exigencia mínima en la relación existente entre el contenido de las cápsulas gelatinosas y su peso, que podría ser del 40 por 100 al igual que señala el Codex, por considerarlo lo más ajustado a la realidad.
- 2.^a—Es aconsejable la inclusión en la F. E. de un ensayo de dosificación de cápsulas gelatinosas y la técnica que consideramos mejor es la del Addendum 1960 a la Farmacopea Británica, si bien con las siguientes modificaciones:
 - a) Deberá operarse con 20 cápsulas como mínimo.
 - b) Mientras sigan las actuales condiciones de elaboración, que emplean solamente el método de prensación para la obtención de las cápsulas, deberán admitirse unos límites de tolerancia amplios, más incluso que la U. S. P. XVI, y que con los resultados obtenidos no nos atrevemos a fijar. Si se extendiera el procedimiento de elaboración continuo habría que revisar los límites fijados y probablemente podrían aceptarse los de la U. S. P. o incluso restringirse.
- 3.^a—La primera parte del ensayo de dosificación de U.S.P. XVI relativo a peso individual respecto a peso medio de las cápsulas lo consideramos improcedente por presuponer que el grosor de las cubiertas y por lo tanto su peso es prácticamente constante. Las únicas cápsulas que cumplían con este primer ensayo, lo que excluía la realización del segundo, no cumplieron con las exigencias de U.S.P. XVI para dicho segundo ensayo.

*Comunicación presentada a la I Convención
bianual de la Industria Farmacéutica Española.
Barcelona, 1961.*

R E S U M E N

Se han estudiado prácticamente los distintos procedimientos oficiales de realizar el ensayo de dosificación de cápsulas gelatinosas con muestras del mercado nacional: de acuerdo con los resultados obtenidos se estudia la posible incorporación a la Farmacopea Española de un ensayo y, de manera especial, de unos márgenes de desviación permitidos que respondan a la realidad de los medicamentos que con tal forma farmacéutica se encuentran en el mercado español.

R E S U M É

On a étudié d'une façon pratique les différentes techniques officinales pour la dosification de capsules gélatineuses avec ces qui existent au marché national; d'accord avec les résultats obtenus on étudie l'incorporation possible a la Farmacopée Espagnole d'un éssai et spécialement des desviations permises pour les spécialités pharmaceutiques en capsules.