

## CAPSULE

### Capsulae

*Le specifiche di questa monografia non si applicano necessariamente a preparazioni presentate come capsule destinate ad un uso diverso dalla somministrazione orale. Le specifiche per tali preparazioni si possono trovare, quando appropriato, in altre monografie generali, per esempio Preparazioni rettali (1145) e Preparazioni vaginali (1164).*

### DEFINIZIONE

Le capsule sono preparazioni solide con involucri duri o molli di varie forme e capacità, contenenti usualmente una dose unica di principio attivo. Sono destinate alla somministrazione orale.

Gli involucri delle capsule sono fatti di gelatina o altre sostanze, la cui consistenza può essere regolata per aggiunta di sostanze come glicerolo o sorbitolo. Possono essere aggiunti eccipienti come tensioattivi, cariche opache, conservanti antimicrobici, dolcificanti, coloranti autorizzati dalla competente autorità e aromatizzanti. Le capsule possono avere sulla superficie delle marcature.

I contenuti delle capsule possono essere di consistenza solida, liquida o pastosa; consistono di uno o più principi attivi con o senza eccipienti come solventi, diluenti, lubrificanti e disaggreganti. I contenuti non devono causare alterazione dell'involucro. Questo, tuttavia, viene attaccato dai fluidi digestivi così che siano liberati i contenuti.

Se del caso, i contenitori per capsule soddisfano alle specifiche dei *Materiali usati nella fabbricazione di contenitori* (3.1. e sottosezioni) e *Contenitori* (3.2. e sottosezioni).

Si possono distinguere varie categorie di capsule:

- capsule rigide,
- capsule molli,
- capsule a rilascio modificato,
- capsule gastroresistenti,
- cialdini.

### PRODUZIONE

Nella produzione, nel confezionamento, nella conservazione e nella distribuzione delle capsule, si adottano misure atte ad assicurare la loro qualità microbiolo-

# PRODOTTI FARMACEUTICI HALAL

Per la certificazione dei farmaci ingeriti va verificata tra gli ingredienti l'assenza totale di sostanze di origine animale che provengano da animali proibiti. Tanto per citare un esempio, l'insulina è spesso di origine suina, dunque non halal. Ma anche le capsule di rivestimento sono di origine animale quindi anche quelle vanno certificate. Inoltre, la presenza di alcol deve essere inferiore allo 0,05% che è la soglia ammessa.

La certificazione è riconoscibile sul prodotto se è presente la sigla Hia.



GELATINA



**IPROMELLOSA**

gica; raccomandazioni al riguardo sono fornite nel testo *Requisiti microbiologici delle preparazioni farmaceutiche* (5.1.4).

## SAGGI

**Uniformità delle unità di dosaggio.** Le capsule soddisfano al saggio dell'uniformità delle unità di dosaggio (2.9.40) o, se giustificato ed autorizzato, al saggio per l'uniformità di contenuto e/o al saggio di uniformità di massa descritti qui di seguito. Le droghe vegetali e le preparazioni a base di droghe vegetali presenti in questa forma farmaceutica non sono soggette alle disposizioni di questo paragrafo.

**Uniformità di contenuto** (2.9.6). Se non è diversamente prescritto o giustificato e autorizzato, le capsule con un contenuto in principio attivo inferiore a 2 mg o inferiore al 2 per cento della massa contenuta soddisfano al saggio B per l'uniformità di contenuto di preparazioni a dose unica. Se la preparazione ha più di un principio attivo, la specifica si applica solo a quei principi che corrispondono alle condizioni sopracitate.

**Uniformità di massa** (2.9.5). Le capsule soddisfano al saggio per l'uniformità di massa di preparazioni a dose unica. Se per tutti i principi attivi è prescritto il saggio per l'uniformità di contenuto, il saggio per l'uniformità di massa non è richiesto.

**Dissoluzione.** Può essere effettuato un saggio idoneo a dimostrare l'appropriato rilascio del o dei principi attivi, per esempio uno dei saggi descritti al *Saggio di dissoluzione per le forme farmaceutiche solide* (2.9.3).

Se è prescritto un saggio di dissoluzione, può non essere richiesto un saggio di disaggregazione.

## CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura non superiore ai 30 °C.

## ETICHETTE

L'etichetta indica il nome di ogni antimicrobico aggiunto.

## Capsule rigide

### DEFINIZIONE

Le capsule rigide hanno involucri costituiti da due sezioni cilindriche preformate, un'estremità delle quali è arrotondata e chiusa, l'altra è aperta.

### PRODUZIONE

Il o i principi attivi, usualmente allo stato solido (polvere o granulati), sono introdotti in una delle sezioni che è poi chiusa facendo scivolare l'altra sezione sopra di essa. La sicurezza della chiusura può essere rafforzata con mezzi idonei.

### SAGGI

**Disaggregazione.** Le capsule rigide soddisfano al saggio per la disaggregazione di compresse e capsule (2.9.1). Utilizzare come liquido *acqua R*. Se giustificato ed autorizzato, può essere usato come mezzo liquido *acido cloridrico 0,1 M* oppure *succo gastrico artificiale R*. Se le capsule galleggiano sulla superficie dell'acqua, si può aggiungere un disco. Se non diversamente giustificato e autorizzato, azionare l'apparecchio per 30 min.

## Capsule molli

### DEFINIZIONE

Le capsule molli hanno involucri più spessi di quelli delle capsule dure. Gli involucri sono costituiti da un'unica parte e hanno diverse forme.

### PRODUZIONE

Le capsule molli sono generalmente formate, riempite, saldate in un'unica operazione, ma per uso estemporaneo l'involucro può essere preformato. Il materiale dell'involucro può contenere un principio attivo.

Sostanze liquide possono essere introdotte direttamente; i solidi sono generalmente disciolti o dispersi in un veicolo adatto a dare una soluzione o una dispersione di consistenza pastosa.

Si può avere parziale migrazione dei costituenti dal contenuto della capsula all'involucro e viceversa, a causa della natura dei materiali e delle superfici di contatto.

### SAGGI

**Disaggregazione.** Le capsule molli soddisfano al saggio per la disaggregazione di compresse e capsule (2.9.1). Utilizzare come liquido *acqua R*. Se giustificato ed autorizzato, può essere usato come mezzo liquido *acido cloridrico 0,1 M* oppure *succo gastrico artificiale R*.

Aggiungere un disco in ogni tubo. Sostanze medicinali liquide dispensate in capsule molli possono attaccare il disco; in questi casi, e quando autorizzato, il disco può essere omesso. Se non diversamente giustificato e autorizzato, azionare l'apparecchio per 30 min. Se le capsule non soddisfano al saggio perché aderiscono ai dischi, i risultati non sono validi. Ripetere il saggio su altre sei capsule omettendo i dischi. Le capsule soddisfano al saggio se tutte e sei sono disaggregate.

### Capsule a rilascio modificato

#### DEFINIZIONE

Le capsule a rilascio modificato sono capsule rigide o molli in cui i contenuti o l'involucro o entrambi contengono eccipienti speciali oppure sono preparate con procedimento particolare che modifichi la velocità, il sito o il tempo al quale vengono rilasciati il o i principi attivi.

Le capsule a rilascio modificato includono le capsule a rilascio prolungato e le capsule a rilascio ritardato.

#### PRODUZIONE

Si effettua un saggio adatto a dimostrare l'appropriato rilascio del o dei principi attivi.

### Capsule gastroresistenti

#### DEFINIZIONE

Le capsule gastroresistenti sono capsule a rilascio ritardato preparate in modo da resistere al fluido gastrico ed a rilasciare il o i loro principi attivi nel fluido intestinale. Sono usualmente preparate riempiendo le capsule con granulati o con particelle provviste di un rivestimento gastro-resistente o, in certi casi, ricoprendo le capsule rigide o molli con un rivestimento gastroresistente (capsule enteriche).

#### PRODUZIONE

Per capsule riempite con granulati o con particelle ricoperte con un rivestimento gastroresistente, si effettua un saggio adatto a dimostrare l'appropriato rilascio del o dei principi attivi.

### SAGGI

**Disaggregazione.** Per capsule con involucro gastroresistente effettuare il saggio di disaggregazione (2.9.1) con le seguenti modifiche. Utilizzare come liquido *acido cloridrico 0,1 M* e azionare l'apparecchio per 2 h o altro tempo simile che possa essere autorizzato, senza i dischi. Esaminare lo stato delle capsule. Il tempo di resistenza al mezzo acido varia secondo la formulazione delle capsule in esame. Normalmente è di 2-3 h ma, anche con deviazioni autorizzate, non può essere inferiore ad 1 h. Nessuna capsula mostra segni di disaggregazione o di rottura che permettano fuoriuscita dei contenuti. Sostituire l'acido con *tampone fosfato soluzione a pH 6,8 R*. Quando giustificato ed autorizzato può essere usata una soluzione tampone a pH 6,8 addizionata di pancreas in polvere (per esempio, 0,35 g di *pancreas polvere R* per 100 ml di soluzione tampone). Aggiungere un disco in ogni tubo, azionare l'apparecchio per 60 min. Se le capsule non soddisfano al saggio perché aderiscono ai dischi, i risultati non sono validi. Ripetere il saggio su altre sei capsule tralasciando i dischi. Soddisfano al saggio se tutte e sei sono disaggregate.

**Dissoluzione.** Per capsule preparate da granuli o particelle già ricoperte con rivestimento gastroresistente, si effettua un saggio adatto a dimostrare l'appropriato rilascio del o dei principi attivi, per esempio il saggio descritto al *Saggio di dissoluzione per le forme farmaceutiche solide* (2.9.3).

### Cialdini

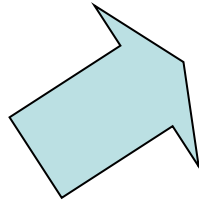
#### DEFINIZIONE

I cialdini sono preparazioni solide costituite da un involucro duro contenente una dose unica di uno o più principi attivi. L'involucro del cialdino è fatto di pane azzimo usualmente di farina di frumento e consiste di due sezioni cilindriche appiattite preformate. Prima della somministrazione, i cialdini sono immersi in acqua per pochi secondi, posti sulla lingua e inghiottiti con un sorso d'acqua.

#### ETICHETTE

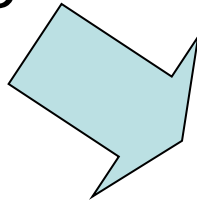
L'etichetta fissa il metodo di somministrazione dei cialdini.

In **funzione** della  
composizione  
dell'involucro esterno



## **CAPSULE DURE**

viene fabbricato l'involucro e  
successivamente riempito



## **CAPSULE MOLLI**

Fabbricazione e riempimento  
(filling) contestuali

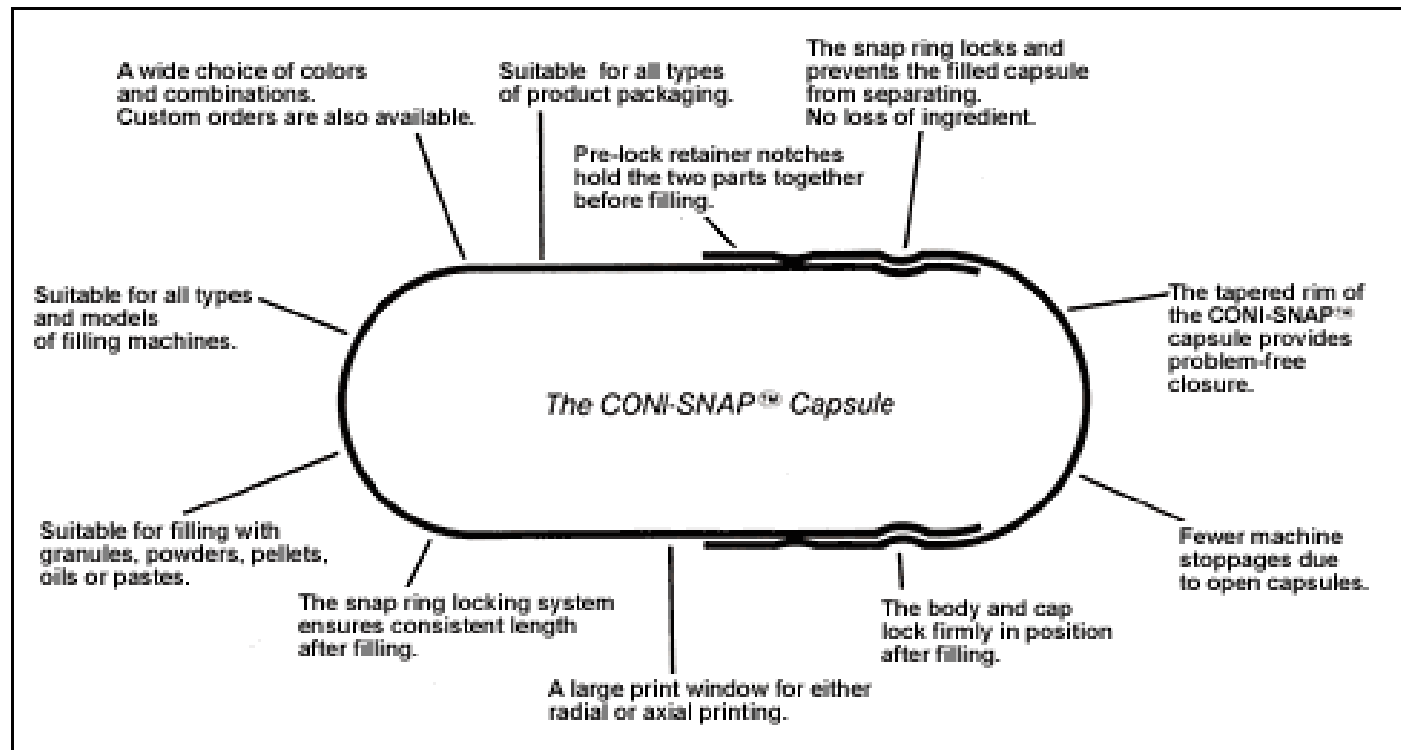
# CAPSULE DURE



MATERIE PRIME

PRODUZIONE (Involucri e riempimento)

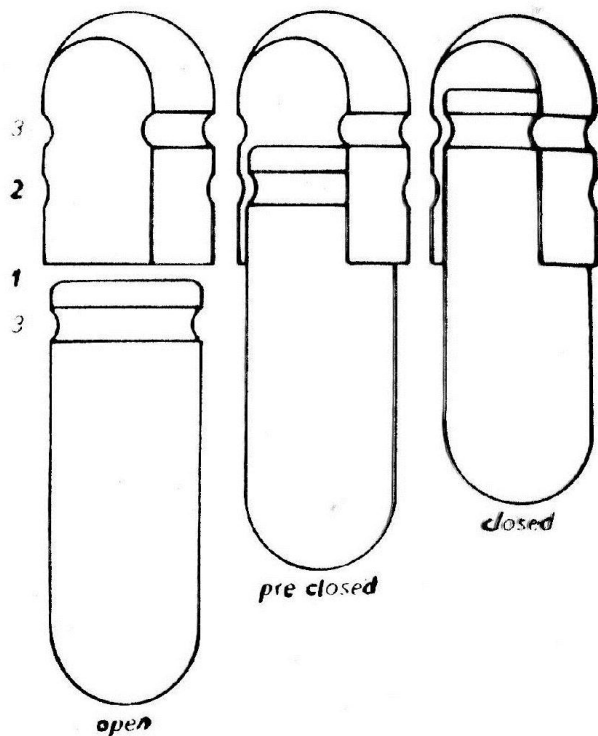
CONTROLLI



# CAPSULE DURE



## CONI-SNAP®



## Capacità media per capsule SNAP-FIT®/CONI-SNAP®

| Formato<br>della<br>capsula | Volume<br>in cc | Capacità in mg        |          |          |          |
|-----------------------------|-----------------|-----------------------|----------|----------|----------|
|                             |                 | Densità della polvere |          |          |          |
|                             |                 | 0,6 g/cc              | 0,8 g/cc | 1,0 g/cc | 1,2 g/cc |
| 000                         | 1,37            | 822                   | 1096     | 1370     | 1644     |
| 00                          | 0,95            | 570                   | 760      | 950      | 1140     |
| 0 el*                       | 0,78            | 468                   | 624      | 780      | 936      |
| 0                           | 0,68            | 408                   | 544      | 680      | 816      |
| 1                           | 0,50            | 300                   | 400      | 500      | 600      |
| 2                           | 0,37            | 222                   | 296      | 370      | 444      |
| 3                           | 0,30            | 180                   | 240      | 300      | 360      |
| 4                           | 0,21            | 126                   | 168      | 210      | 252      |
| 5                           | 0,13            | 78                    | 104      | 130      | 156      |

\*0 el = 0 elongated: capsule con corpo allungato

# MATERIE PRIME



**GELATINA / altri polimeri**

**CONSERVANTI:** parabeni  
anidride solforosa

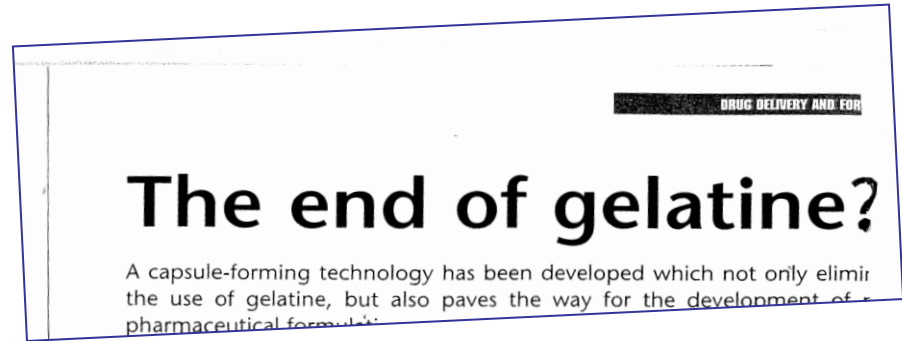
**PLASTICIZZANTI:** glicerolo sorbitolo, propilenglicol ...

**COLORANTI:** solubili, naturali e di sintesi  
pigmenti insolubili  
(ossido di Ti: opacizzante;  
ossidi di Fe: nero, rosso, giallo)





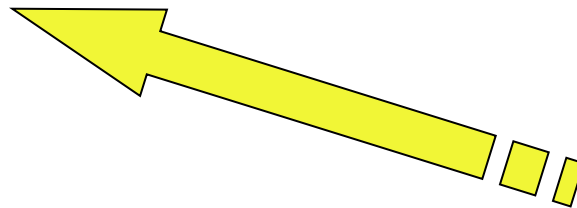
# MATERIE PRIME



# GELATINA/ALTRI POLIMERI



**NPcaps**<sup>TM</sup>  
Non-animal Polymer Capsules



**CAPSUGEL**  
Quality  
People and Products Working Together



# MATERIE PRIME

DRUG DELIVERY AND FOR

## The end of gelatine?

A capsule-forming technology has been developed which not only eliminates the use of gelatine, but also paves the way for the development of pharmaceutical formulations.

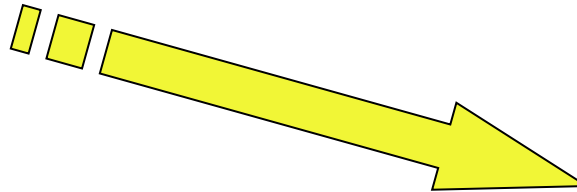
# GELATINA/ALTRI POLIMERI



**NPcaps**<sup>TM</sup>  
Non-animal Polymer Capsules



**CAPSUGEL**  
Quality  
People and Products Working Together



HPMC  
Pullulano  
Amido

... ..

## Capsugel

The leading supplier of HPMC capsules

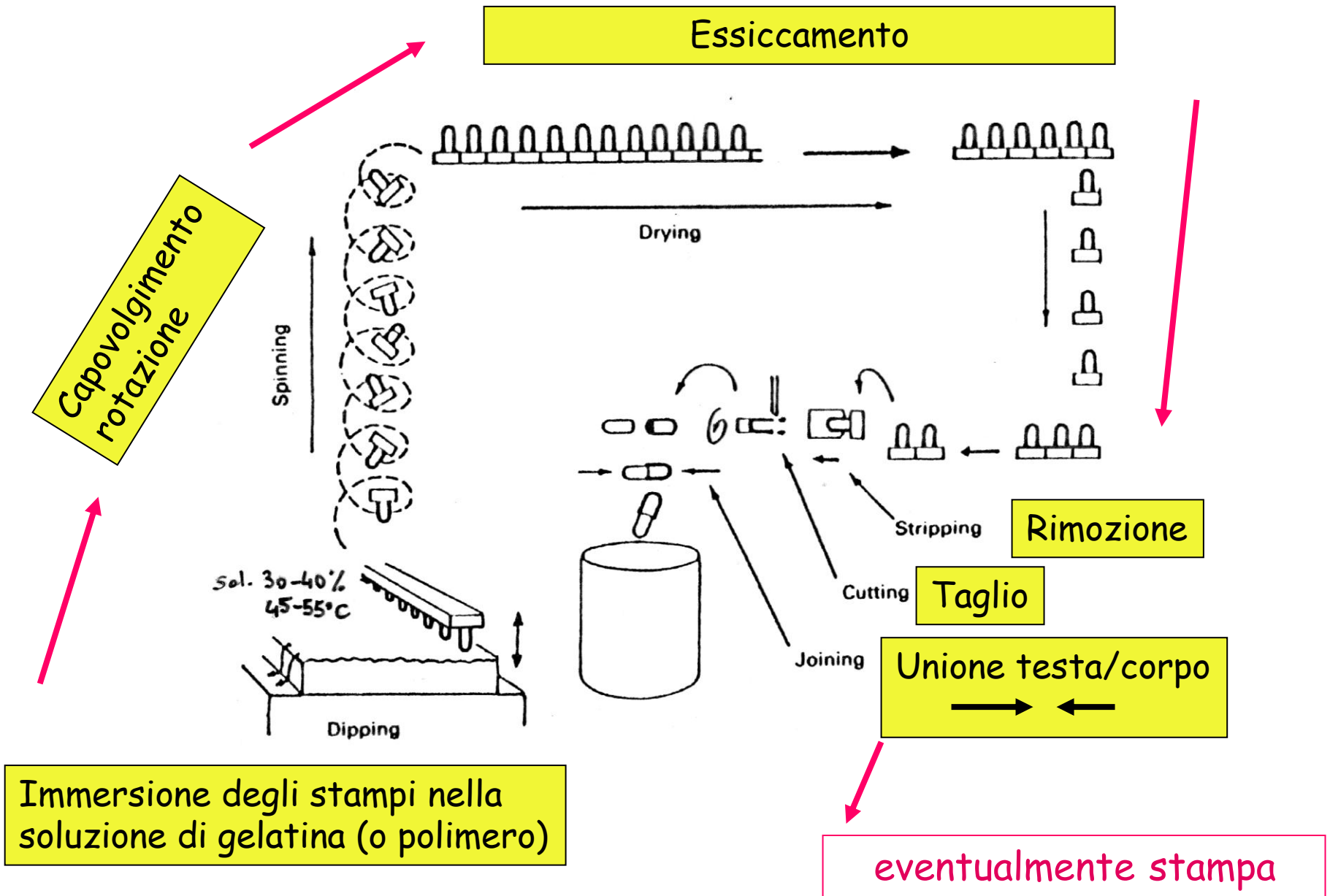
Capsugel provides a number of advantages to insure the success of your pharmaceutical products that can be enhanced by the unique benefits of Vcaps capsules.

- Capsugel Advantages
- Proven commercial and consumer experience with HPMC capsules
  - Extensive supply capability, to better support scale-up needs
  - Customized color and print options that meet global regulatory standards
  - Superior quality and process controls, assuring consistent batch-to-batch performance
  - Formulation support for a variety of applications
    - Conventional oral dosage form for immediate release
    - Enteric coating for controlled release delivery
    - Unit dose container for dry powder inhalation devices
    - Liquid or semi-solid formulations in capsule dosage form



For more information contact any of our sales offices (listed on the next page), or visit us at [www.capsugel.com](http://www.capsugel.com).

# Produzione delle capsule dure (involucri o opercoli)



# Produzione delle capsule dure (involucri o opercoli)



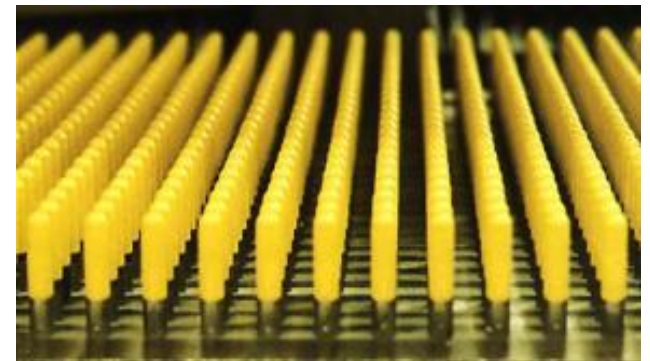
Preparazione della soluzione di gelatina e altri eccipienti



Immersione stampi nella soluzione di gelatina



Capovolgimento degli stampi



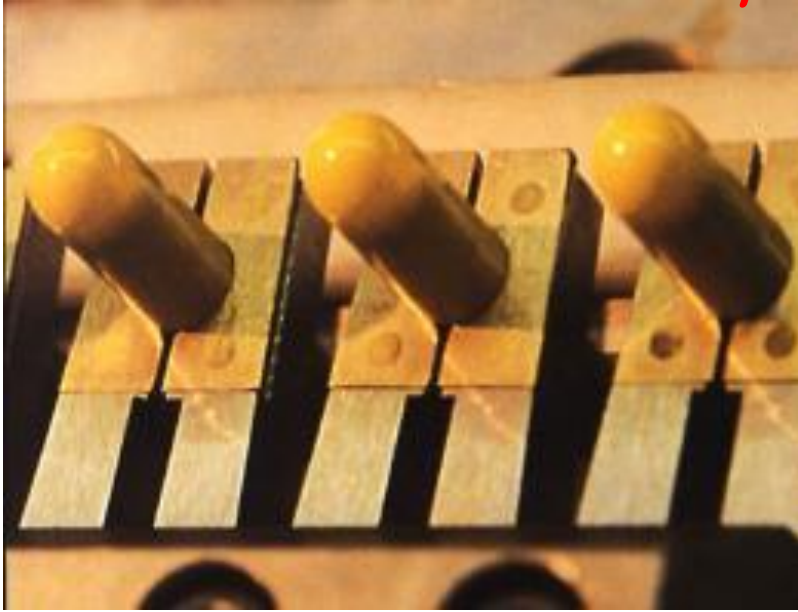
Essiccamento del film depositato a T e RH controllate



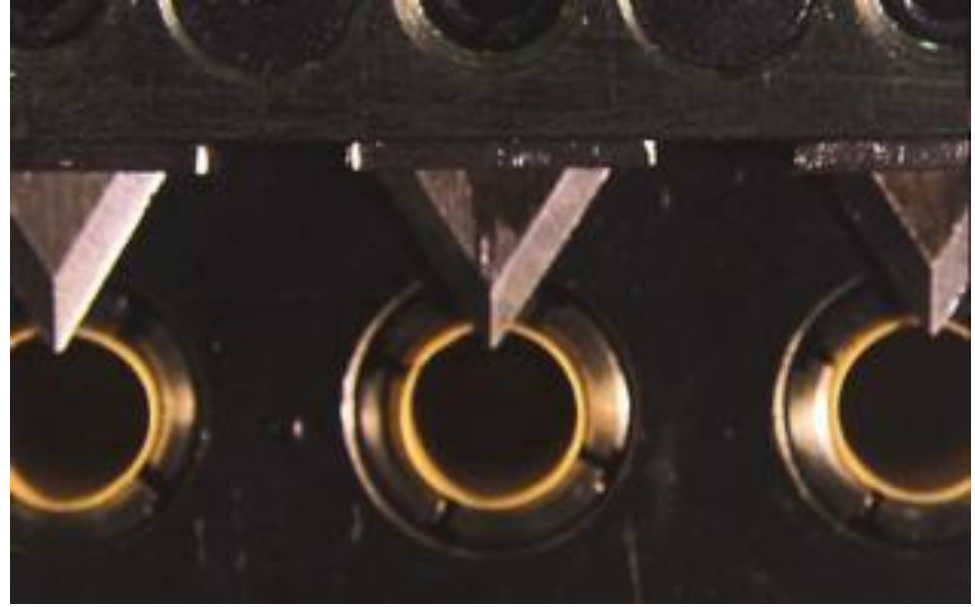
[<http://www.rjengineering.com>]



# *Produzione delle capsule dure (involucri o opercoli)*



Rimozione degli opercoli dagli stampi



Rifilatura della lunghezza degli opercoli



Unione corpo testa



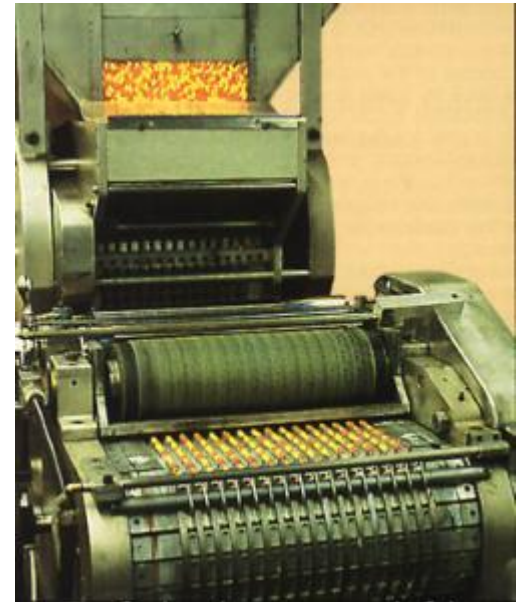
[<http://www.rjengineering.com>]

# *Produzione delle capsule dure (involucri o opercoli)*

## *Controlli*



Stampa



# *Riempimento [filling] delle capsule di gelatina rigide (opercoli)*

## **SOLIDI**

polveri  
granulati  
pellets  
comprese

*... problematiche  
formulative, escludendo  
quelle relative alla  
compattazione,  
sostanzialmente simili a  
quelle delle compresse*

## **LIQUIDI**

soluzioni non acquose  
principi attivi liquidi

## **SEMISOLIDI**

paste  
miscele tissotropiche  
miscele a diverso assestamento termico (*thermosoftening*)

*no sostanze che reagiscono con la gelatina (aldeidi)  
no sostanze igroscopiche*



# Riempimento [filling] delle capsule di gelatina rigide (opercoli) con solidi

**SOLIDI** polveri  
granulati  
pellets  
compresse

Scelta del tipo di capsula

Capacita' [volume interno]

Forma



# *Riempimento [filling] delle capsule di gelatina rigide (opercoli) con solidi*

## *Preliminarmente*

- rettificazione (orientamento capsule)
- separazione corpo/testa delle singole capsule
- ripartizione polvere (*volumetrico dipendente-indipendente, tecniche diverse*)
- chiusura ed espulsione delle capsule

*Problematiche tecniche di ripartizione analoghe a quelle che si incontrano per il riempimento delle matrici di comprimitive*

# *Riempimento [filling] delle capsule di gelatina rigide (opercoli) con solidi*

**Tecnologia di ripartizione/riempimento**

## *Dipendenti dal volume della capsula*

*uniformità di peso per riempimento completo del corpo della capsula*

*Manuale (Farmacia), Semiautomatico, a Dischi - vibrazione, coclea, gravitazionale*

## *Indipendenti dal volume della capsula*

*uniformità di peso indipendente dal riempimento del corpo della capsula (riempimento anche parziale)*

*Camera di dosaggio- vibrazione, coclea, gravitazionale*

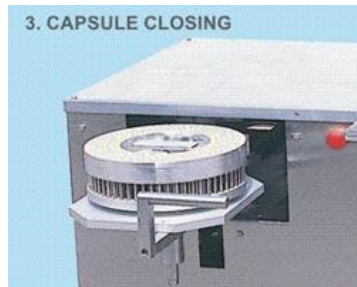
*Stelo, tubetto dosatore (compatti)*

*Numerico (subunita' /compresse)*

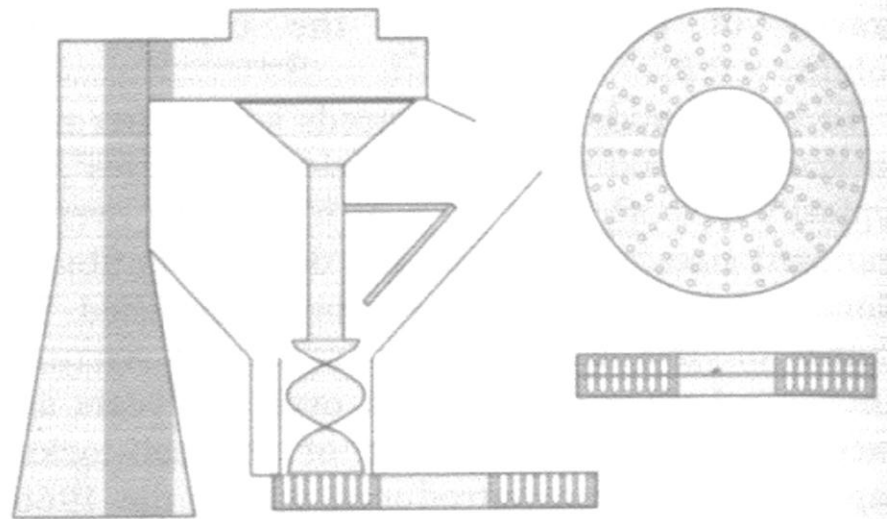
*Pistoni (liquidi, semisolidi)*

# Riempimento [filling] delle capsule di gelatina rigide (opercoli) con solidi

## Tecnologia di ripartizione/riempimento



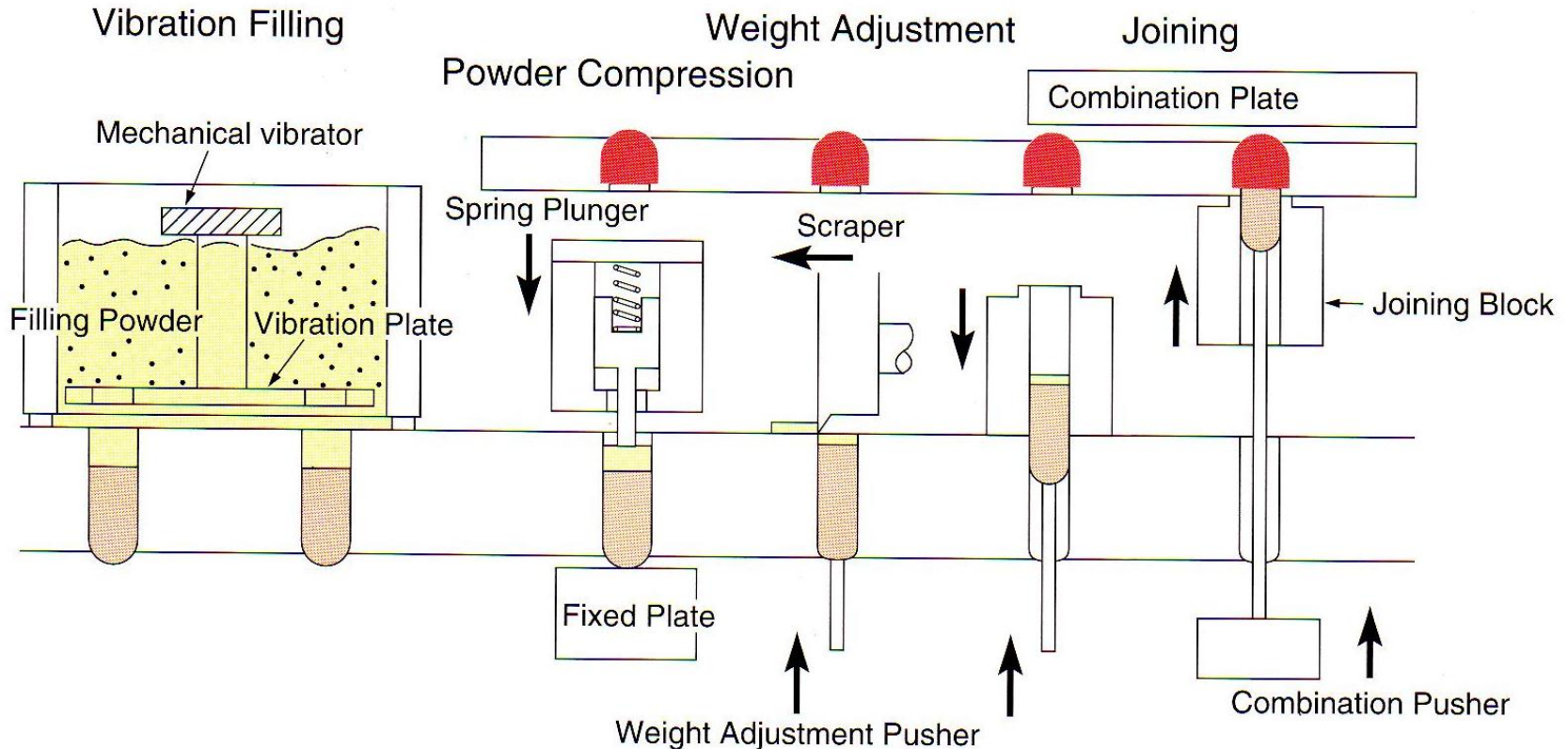
*Metodo a coclea (vite senza fine)*



# Riempimento [filling] delle capsule di gelatina rigide (opercoli) con solidi

## Tecnologia di ripartizione/riempimento

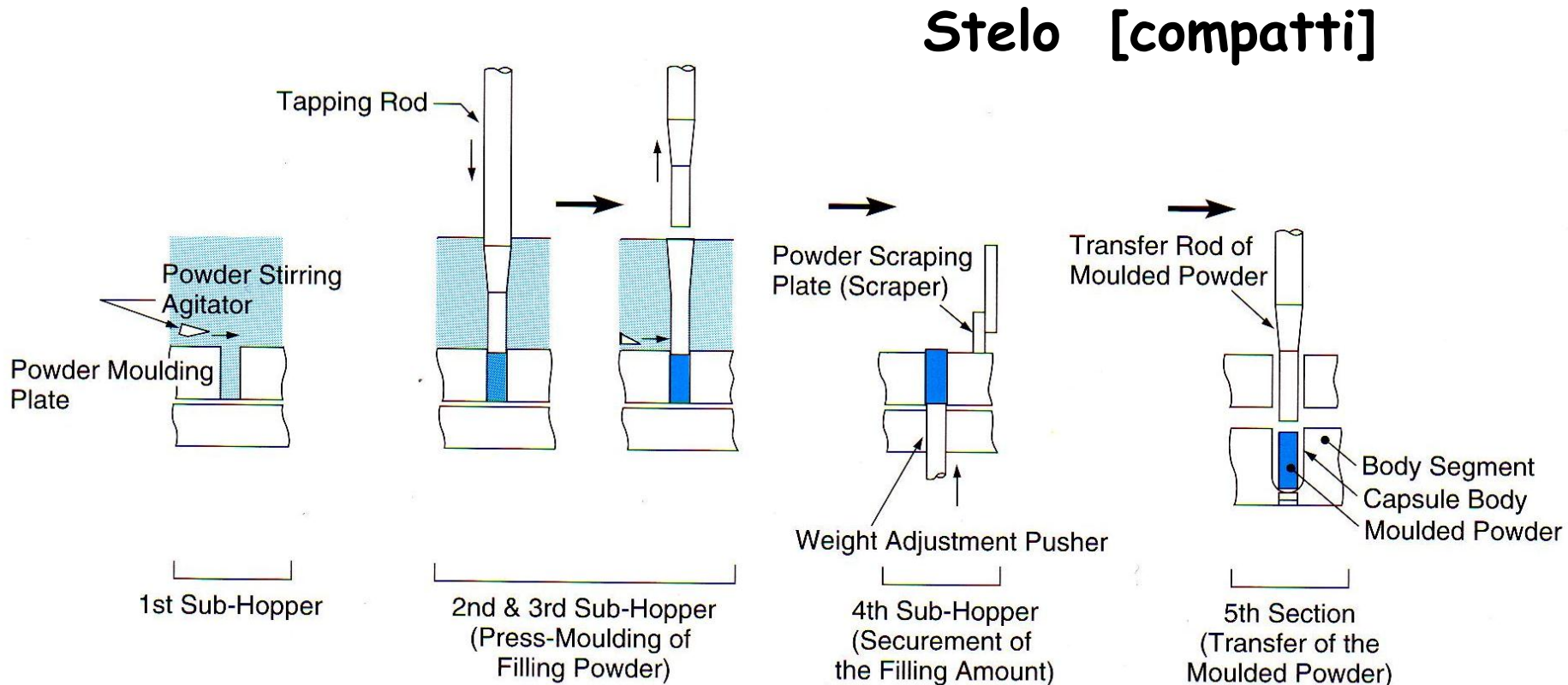
### Metodo a vibrazioni





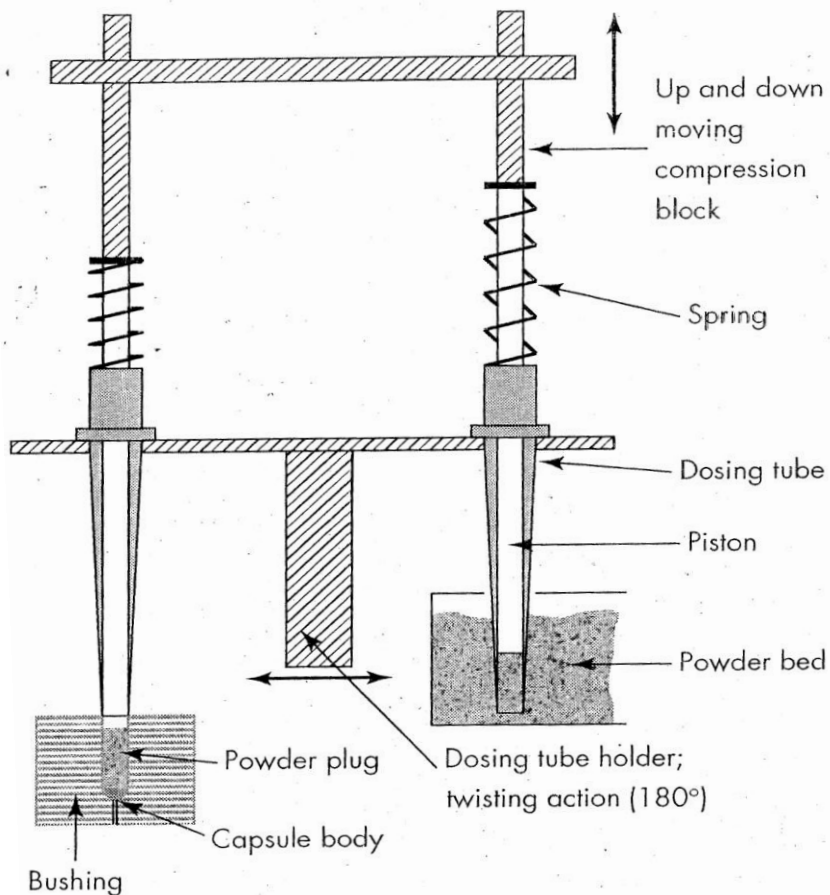
# Riempimento [filling] delle capsule di gelatina rigide (opercoli) con solidi

## Tecnologia di ripartizione/riempimento



# Riempimento [filling] delle capsule di gelatina rigide (opercoli) con solidi

## Tecnologia di ripartizione/riempimento



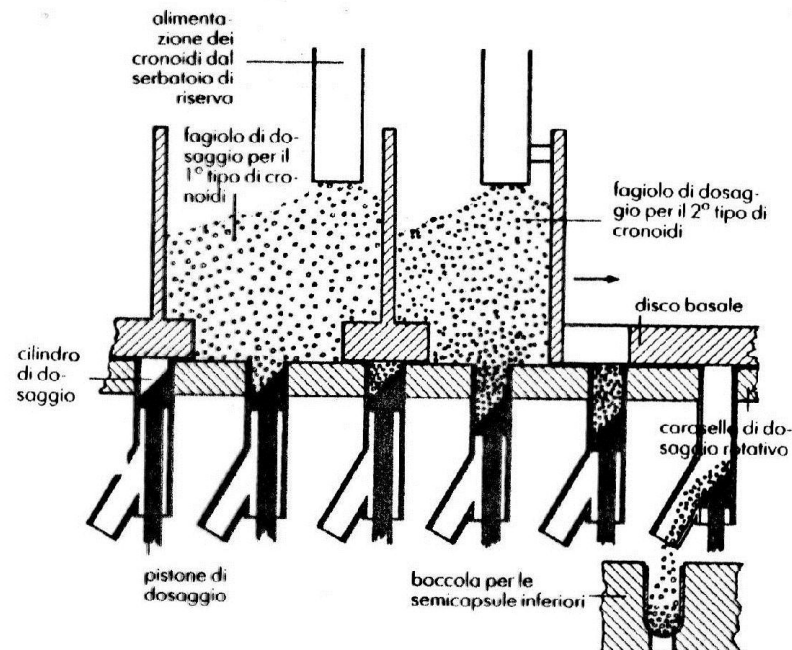
**Tubetto dosatore [compatti]**

# Riempimento [filling] delle capsule di gelatina rigide (opercoli) con solidi

## Tecnologia di ripartizione/riempimento

**pellets** metodo gravitazionale a camera di dosaggio

Procedimento con cilindro di dosaggio





# Riempimento [filling] delle capsule di gelatina rigide (opercoli)

Tecnologia di ripartizione/riempimento

liquidi semisolidi

quando?

*sostanze tossiche* (crosscontaminazione)

*sostanze molto potenti* (migliore uniformità di distribuzione)

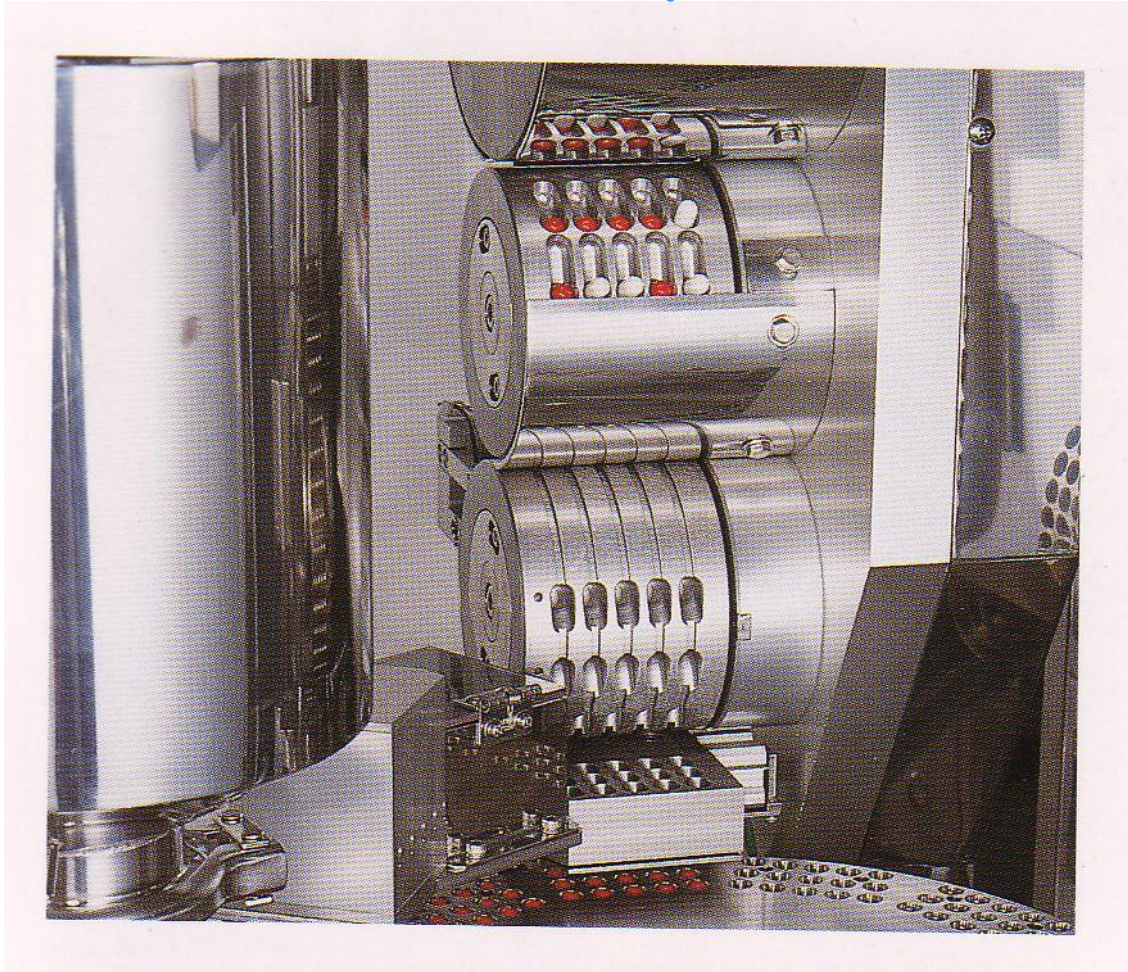
*sostanze instabili* (es. all'O<sub>2</sub>)

**necessaria sigillatura** (per semisolidi possibilità' di impiego di sostanze tissotropiche)

veicoli/eccipienti analoghi a quelli impiegati per capsule molli

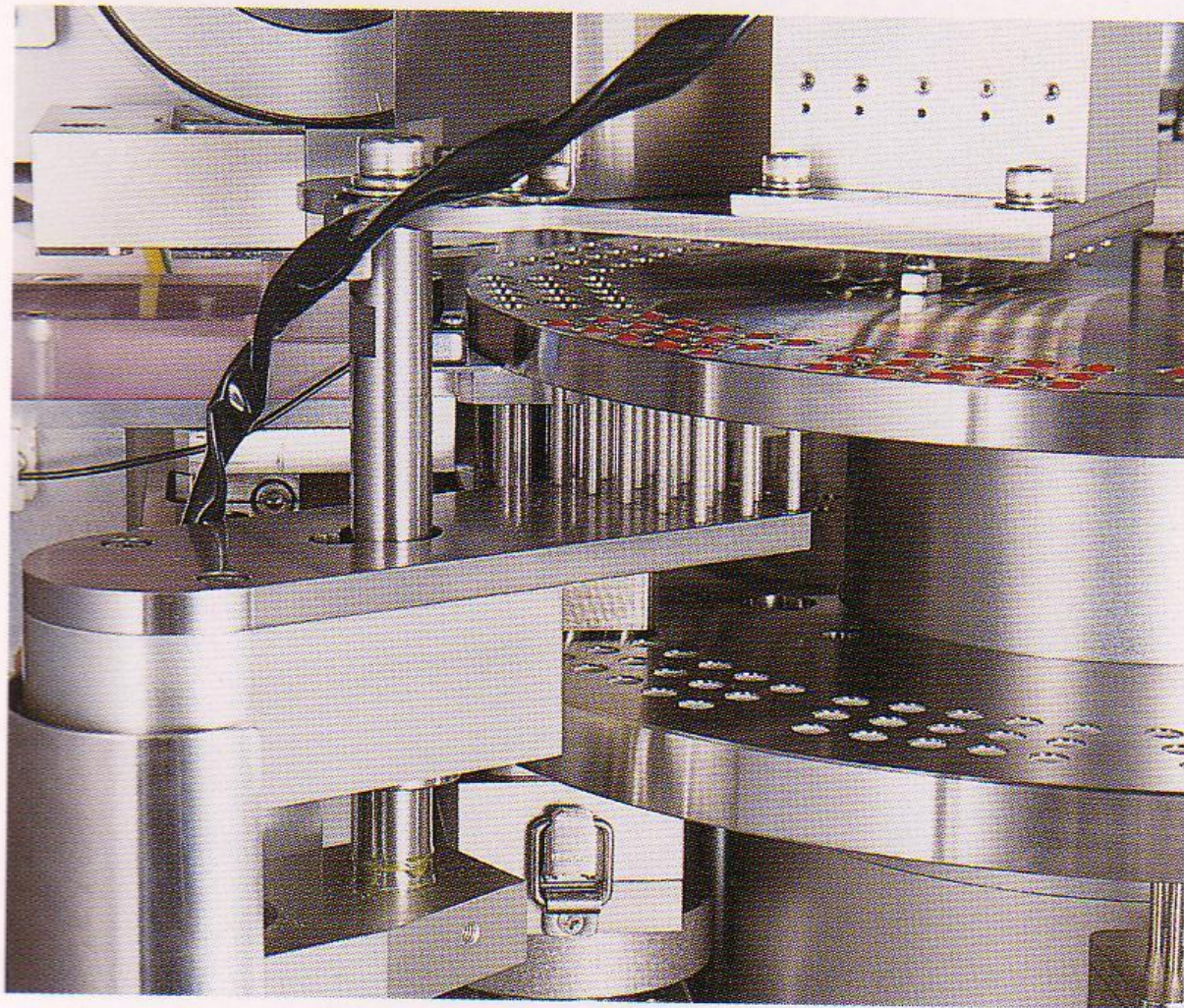
# Riempimento con liquidi o semisolidi

## Orientamento (rettificazione)



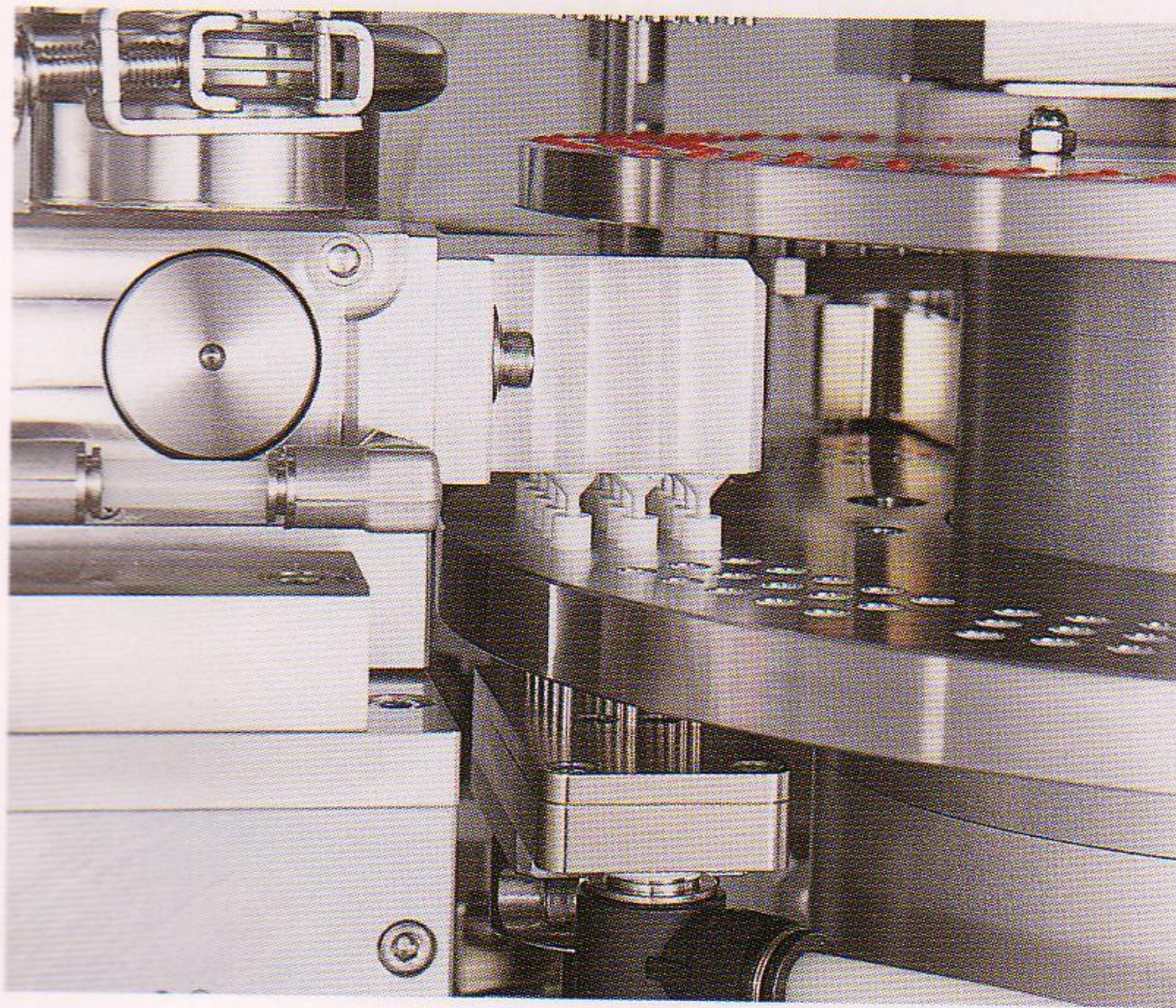


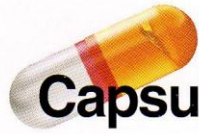
# Separazione corpo-testa





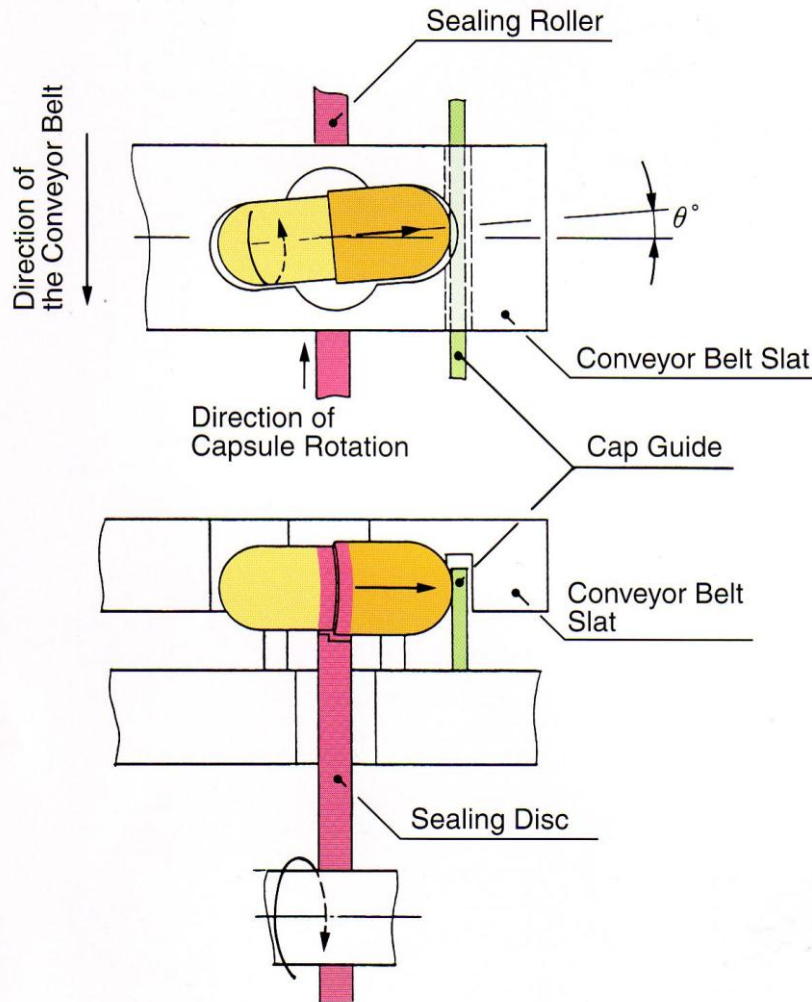
# Riempimento (con liquidi)





## Capsule Positioning

# Sigillatura capsule dure





# CAPSULE MOLLI

## MATERIE PRIME INVOLUCRO



### GELATINA

CONSERVANTI: parabeni  
anidride solforosa

PLASTICIZZANTI: glicerolo, sorbitolo, propilenglicol ...

COLORANTI: solubili, naturali e di sintesi  
pigmenti insolubili  
(ossido di Ti: opacizzante;  
ossidi di Fe: nero, rosso, giallo)

### AROMATIZZANTI

# CAPSULE MOLLI

## ROUND



| No.    | 1               | 2                | 3               | 4               | 5               | 6               | 7               | 9               | 15              | 20              | 28              | 40              | 90              |
|--------|-----------------|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Minims | 0.75~1.00       | 1.2~2.0          | 2.2~3.0         | 2.8~4.0         | 3.2~5.0         | 4.6~6.0         | 5.0~7.0         | 7.0~9.0         | 12.0~15.0       | 15.0~20.0       | 22.0~30.0       | 32.0~41.0       | 70.0~80.0       |
| CC     | 0.048~<br>0.062 | 0.074~<br>0.0124 | 0.138~<br>0.185 | 0.172~<br>0.246 | 0.197~<br>0.308 | 0.283~<br>0.370 | 0.308~<br>0.431 | 0.431~<br>0.554 | 0.740~<br>0.925 | 0.925~<br>1.230 | 1.355~<br>1.846 | 1.971~<br>2.528 | 4.312~<br>4.928 |

## OVAL



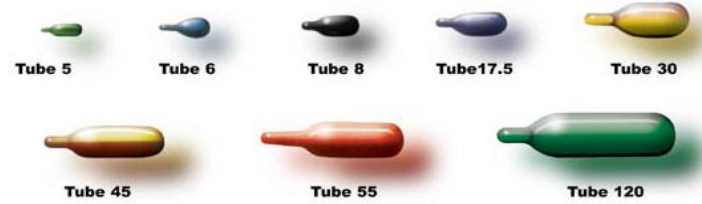
| No.    | 2               | 3               | 4               | 5               | 6               | 7               | 8.5             | 10              | 12              | 16              | 20              | 30              | 40              | 60              | 65              | 80              |
|--------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Minims | 1.5~2.32        | 2.4~3.08        | 3.1~4.04        | 3.5~0.6         | 2.8~0.6         | 0.6~2.7         | 5.7~0.8         | 7.5~10.08       | 3~12.0          | 12.4~16.0       | 17.0~20.0       | 21.0~30.0       | 30.0~40.0       | 41.0~50.0       | 50.0~65.0       | 60.0~80.0       |
| CC     | 0.092~<br>0.142 | 0.148~<br>0.185 | 0.191~<br>0.246 | 0.265~<br>0.308 | 0.320~<br>0.370 | 0.352~<br>0.482 | 0.431~<br>0.524 | 0.462~<br>0.616 | 0.511~<br>0.739 | 0.784~<br>0.996 | 1.407~<br>1.232 | 1.294~<br>1.848 | 1.848~<br>2.464 | 2.526~<br>3.696 | 3.080~<br>4.030 | 3.696~<br>4.928 |

## OBLONG



| No.    | 3               | 4               | 5               | 6               | 8               | 9.5             | 11              | 14              | 16              | 20              | 20              | 20              |
|--------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Minims | 2.3~3.0         | 3.0~4.0         | 4.0~5.0         | 5.0~6.0         | 6.5~8.0         | 7.5~9.5         | 10.5~12.5       | 12.5~14.0       | 14.0~16.0       | 16.0~20.0       | 18.0~22.00      | 20.0~24.00      |
| CC     | 0.142~<br>0.185 | 0.185~<br>0.246 | 0.248~<br>0.308 | 0.308~<br>0.370 | 0.400~<br>0.482 | 0.462~<br>0.616 | 0.647~<br>0.739 | 0.770~<br>0.947 | 0.862~<br>0.984 | 0.988~<br>1.232 | 1.109~<br>1.355 | 1.232~<br>1.478 |

## TUBE



| No.    | 5               | 6               | 8               | 17.5            | 30              | 45              | 55              | 120             |
|--------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Minims | 2.5~5.0         | 5.0~6.0         | 6.0~8.0         | 15.0~17.0       | 27.0~32.0       | 40.0~45.0       | 40.0~55.0       | 90.0~120.0      |
| Mils   | 0.154~<br>0.308 | 0.308~<br>0.370 | 0.370~<br>0.493 | 0.924~<br>1.407 | 1.663~<br>1.971 | 2.462~<br>2.772 | 2.464~<br>3.388 | 5.544~<br>7.392 |

## SUPPOSITORY



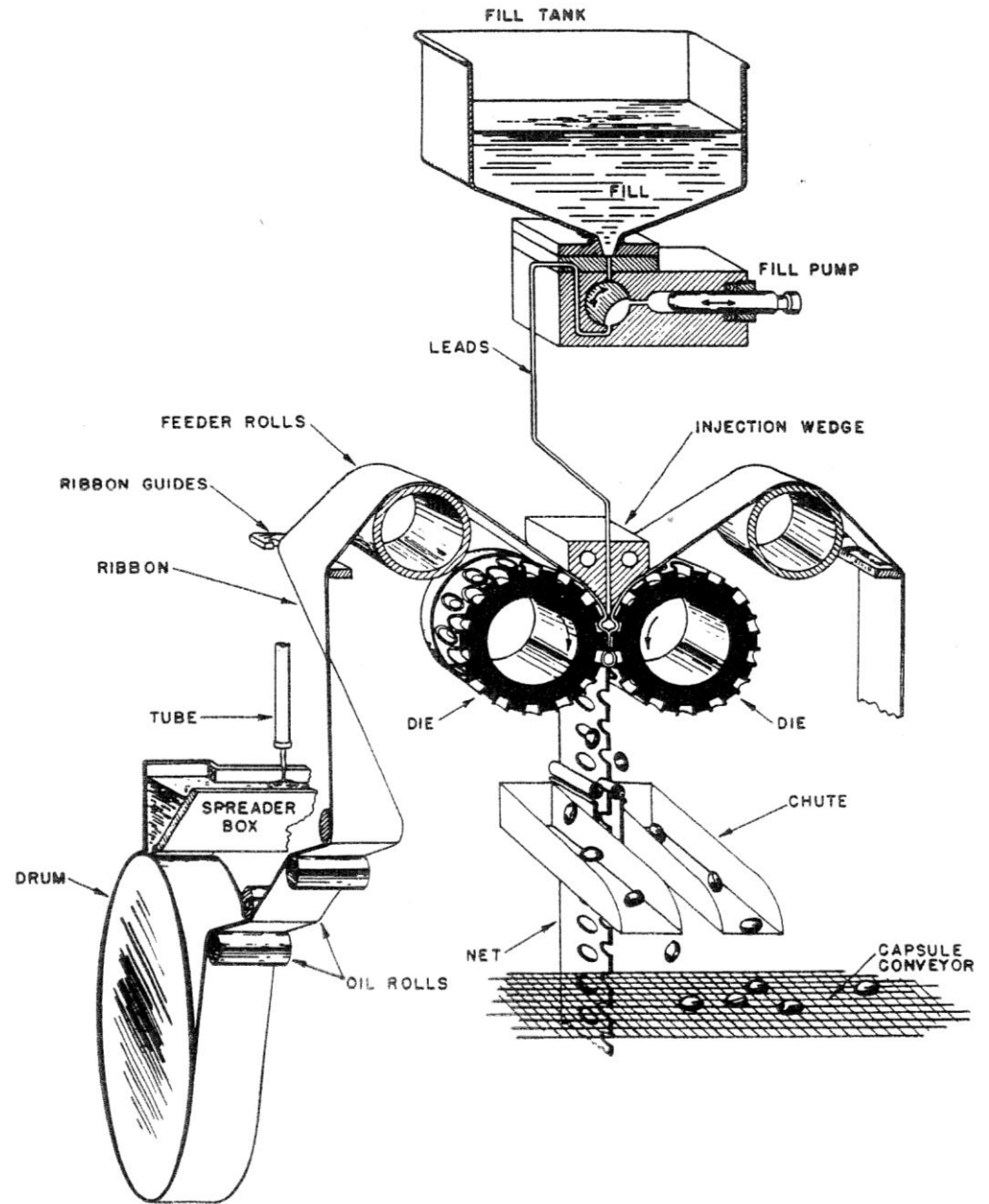
| No.    | 6               | 10              | 40              | 80              |
|--------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Minims | 5.0~6.0         | 7.0~10.0        | 30.0~40.0       | 62.0~80.0       |
| Mils   | 0.308~<br>0.370 | 0.430~<br>0.620 | 1.850~<br>2.460 | 3.819~<br>4.928 |

## SPECIAL SHAPES



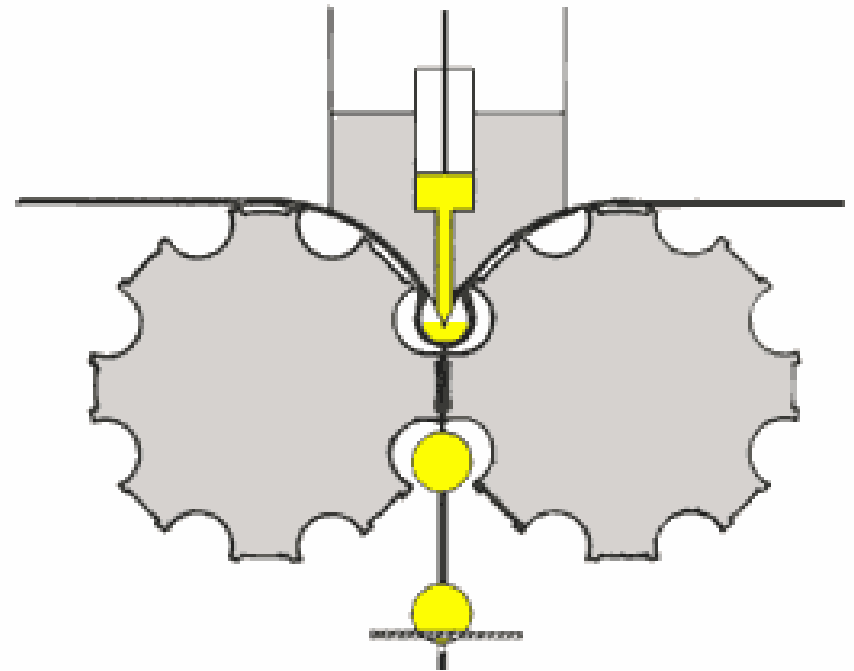
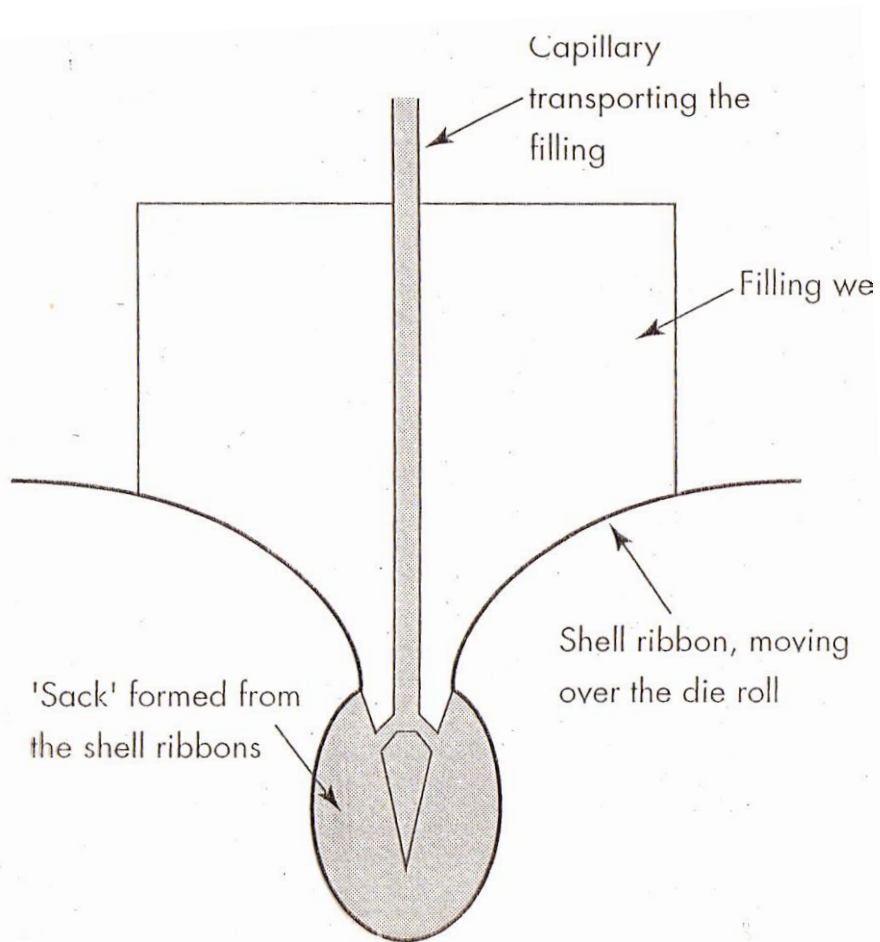
# CAPSULE MOLLI

*Rotary die Process:* processo di produzione in continuo  
[1933 R. P. Scherer]





# CAPSULE MOLLI



# CAPSULE MOLLI

## *Riempimento*

### GENERALMENTE

- *farmaco liquido da solo*
- *soluzioni*
- *emulsioni*
- *sospensioni (particle size)*

# CAPSULE MOLLI

## Riempimento

i veicoli liquidi impiegati non devono interagire con la gelatina

- **pH compreso tra 2,5 e 7,5**

Comunemente usati:

- **liquidi volatili o non volatili immiscibili con acqua**  
*(olii vegetali e minerali, trigliceridi a media catena, gliceridi acetilati)*
- **liquidi non volatili miscibili con acqua** *(PEG 400, PEG 600)*

Non possono essere impiegati

*acqua (oltre 5%)  
alcoli a basso PM  
aldeidi*