



Revisión

Revisión de las cápsulas de gelatina duras y HPMC relativa a las aplicaciones industriales farmacéuticas

Review of hard gelatin and HPMC capsules concerning the pharmaceutical industrial applications

Arranz-Paráiso D¹, Retana-Redondo J²

¹ Área de conocimiento de Tecnología Farmacéutica, Departamento de Ciencias Farmacéuticas y de la Salud, Facultad de Farmacia, Universidad San Pablo-CEU, CEU Universities, Urbanización Montepríncipe, 28668 Alcorcón, Madrid, España

² Technical Department GSK

*Correspondencia: daniel.arranzparaiso@ceu.es; juan.x.retana@gsk.com

Recibido: 08.06.2022; aceptado: 04.11.2022

Resumen: Las cápsulas duras son una de las formas farmacéuticas más comercializadas de administración oral de medicamentos en todo el mundo. Además de ser los vehículos utilizados para los sistemas de inhalación de polvo empleados en pacientes con enfermedades pulmonares obstructivas. Entre otras características destaca su versatilidad en la preparación industrial, su pequeño tamaño, facilidad de administración, la capacidad de eliminar sabores y olores desagradables de los principios activos, todo esto las hace ideales como vehículos para principios activos que son ampliamente utilizados en terapia. Los avances científicos, alentados por las nuevas tendencias sociales y religiosas, han hecho posible una evolución significativa en la formulación de los alvéolos que componen las cápsulas duras. Este cambio ha llevado a un cambio de fuentes animales a vegetales. Con estos avances, no solo obtenemos productos más sostenibles, sino que también son mucho más aceptados por las nuevas tendencias evolutivas humanas. Las nuevas cápsulas duras vegetales HPMC tienen un contenido de humedad más bajo que las hechas de gelatina. Además, el HPMC como material formador de cápsulas duras, tiene una higroscopicidad mucho menor que la gelatina animal, lo que la hace más manejable. Esta menor avidéz de agua y menor contenido de humedad las convierten en un producto de elección para la generación de cápsulas para equipos o sistemas de dispensación de polvo por inhalación, ya que son cápsulas que se alejan de las cápsulas tradicionales, evitando las desventajas intrínsecas de estas.

Abstract: Hard capsules are one of the most widely marketed pharmaceutical forms of oral drug delivery worldwide. In addition, they are the vehicles used for powder inhalation systems for patients with obstructive pulmonary diseases. Among other features, their versatility in industrial preparation, small size, ease of administration, and ability to eliminate unpleasant tastes and odours of the active ingredients make them ideal as vehicles for active ingredients, which are widely used in therapy. Scientific advances, encouraged by new social and religious trends, have made possible a significant evolution in the formulation of the alveoli that comprise hard capsules. This change has led to a shift from animal to vegetable sources. These developments show that, in addition to being sustainable products, they are more acceptable to new human evolutionary trends. The new HPMC vegetable hard capsules have a lower moisture content than those made from gelatine. Furthermore, HPMC is more manageable, as it is a hard capsule-forming material with lower hygroscopicity than animal gelatine. The lower water avidity and moisture content convert them into a product of choice for the generation of capsules for inhalation

powder dispensing equipment as they are capsules that differ from traditional capsules, avoiding their intrinsic disadvantages.

Palabras clave: HPMC, gelatina, cápsulas duras. **Keywords:** HPMC, gelatin, hard capsules.

1. Introducción

Las vías de administración de los medicamentos deben de adecuarse a la diana de acción del principio activo que va a administrar, si son principios activos de acción local sobre la piel o las mucosas se intentarán formular medicamentos que se administren por vía tópica. Por otra parte, la vía de administración ha de facilitar el manejo del medicamento por parte del paciente. Es decir, se deben de evitar incomodidades por administraciones mediante punción o la inducción de rechazo a la medicación por tener sabores u olores desagradables. Especialmente la población pediátrica es la que suele inducir la mayor problemática por tener muy desarrollado el sabor amargo [1-3].

La vía preferida para la administración de medicamentos es la oral. Existen formulaciones de administración oral que se encuentran de forma líquida o extemporánea como pueden ser elixires, jarabes, sachets, sobres, comprimidos dispersables o efervescentes, así como los polvos para reconstitución [4]. Por otra parte, están las formas farmacéuticas sólidas que se caracterizan por tenerse que administrar al paciente completas, es decir, deben de deglutirse tal cual se comercializan. Esto puede llegar a ser un grave inconveniente por tener principios activos que su acción se genera cuando se administra una cantidad considerable del mismo, como puede ser el paracetamol que se administra en una dosis de 1 gramo.

Se tiene que considerar que existe el inconveniente de los sabores, el paciente quiere consumir medicamentos con un sabor aceptable siendo altamente detestados sabores ácidos o amargos que son en realidad los que poseen de manera generalizada los principios activos de los medicamentos. Estos sabores en realidad son un sistema de defensa del organismo ya que un medicamento no deja de ser un veneno, un toxico, un xenobiótico que si se administra en dosis elevadas o no tan elevadas puede incluso causar

la muerte [1-4]. Por ejemplo, los gatos, serpientes y ratones son altamente sensibles al paracetamol y con una dosis mínima del mismo se les produce la muerte [5, 6]. En realidad, muchos de los principios activos que utilizamos como especie, de manera habitual, son altamente tóxicos con rangos terapéuticos realmente estrechos como es el caso de la digoxina o de los inhaladores respiratorios como el salbutamol.

Tanto los comprimidos como las cápsulas (duras y blandas) son las formas farmacéuticas más extendidas en cuanto a la comercialización y esto es debido a varias ventajas:

- Amortiguan los sabores desagradables: en el caso de los comprimidos los sabores desagradables se eliminan principalmente en las formas recubiertas tanto entéricas como no entéricas, siendo un recubrimiento de los más empleados el de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) por ser de los más sencillos [7-9]. Las cápsulas (duras y blandas) amortiguan o eliminan el sabor por su propia estructura intrínseca, son sistemas cuya composición es una lámina de mayor o de menor grosor que se utiliza para generar la estructura constitucional de la forma farmacéutica propiamente dicha [10].
- Formulaciones fácilmente escalables: estas formulaciones se pueden automatizar de una manera sencilla siendo los comprimidos los más fácilmente escalables y elaborables. Existen sistemas totalmente automatizados que realizan el proceso de encapsulado permitiendo incluso realizar simulaciones virtuales de los procesos antes de llevarlos a la realidad [11-13]. En este sentido las cápsulas (principalmente las constituidas por gelatina) tienen problemas intrínsecos debido a su avidez por la humedad, esta higroscopicidad combinada con que son hidrosolubles hace que el ataque de la humedad pueda generarse desde el exterior o desde el interior de la cápsula. Por ello es un punto clave a nivel

industrial ya que se deben de formular contenido con muy escasa humedad y acondicionamientos primarios que sean capaces de bloquear la entrada de humedad desde el exterior.

- Administración segura, sencilla y cómoda para el paciente: este tipo de forma farmacéutica se puede administrar por cualquier persona en cualquier momento y situación. No se requiere de un entrenamiento previo ni de estudios como pudiera ser requerido por formas farmacéuticas que son administradas por vía endovenosa o intramuscular. Son administraciones que se realizan sin causar daño al paciente, este únicamente traga la medicación de manera natural, al igual que se hace al deglutir el alimento o la bebida. Al ser innecesario la punción el rechazo suele ser mínimo con un éxito a nivel de adherencia del paciente al tratamiento muy elevado.
- Fácilmente almacenables y transportables: tanto los comprimidos como las capsulas ocupan poco espacio ya que sus requerimientos volumétricos de acondicionamiento primario son escasos. Un comprimido como su propio nombre indica se obtiene de la compresión de uno o varios compuestos, de esta premisa se puede deducir que el producto final tiene siempre un volumen inferior al de los elementos de partida y por tanto ocupan un volumen escaso. En cuanto a las cápsulas (duras y blandas) estas también tienen tamaños pequeños siendo el límite de las mismas la capacidad de deglución por parte de los pacientes. Se disponen de varios tamaños, que van desde el 000 al 5 siendo el más pequeño el número 5 y el mayor el 000, pero en terapéutica se emplean de manera habitual las que van del número 0 (volumen interno de 0,68 cm³) al número 5 (volumen interno de 0,13 cm³) [10].

Por su parte, las cápsulas poseen unas ventajas que son más complicadas o imposibles de encontrar en los comprimidos. Hay que destacar la capacidad que tienen de contener en su interior aceites, siendo de manera tradicional las cápsulas blandas las que se empleaban para este fin, pero en la actualidad las cápsulas duras también pueden ser objeto de este procedimiento mediante el sellado de la unión entre el cuerpo y la tapa mediante una banda de gelatina. Por

otra parte, se pueden serigrafiar por los logos de los laboratorios o los nombres de los principios activos. Y además se pueden añadir pigmentos en la composición de los cuerpos y las cabezas pudiendo generar cápsulas coloreadas con combinaciones diferentes entre la cabeza y el cuerpo de estas.

Las cápsulas duras constituidas de gelatina animal han sido las más utilizadas y extendidas durante décadas por ser las primeras en desarrollarse además de por ser económica y fácilmente obtenible su materia prima. Esta materia prima es la gelatina, esta es una mezcla de proteínas de entre 15 y 25 kDa que al solubilizarse en agua son capaces de formar películas resistentes y maleables a cierta temperatura [14-16]. En realidad, la gelatina es el derivado del colágeno degradado por temperatura, a partir de esta estructura de triple cadena enrollada en forma de hélice alfa [17, 18]. Estas cápsulas se obtienen de materiales residuales derivados del sacrificio animal con fines alimenticios tanto humanos como de otros animales, la gelatina se obtiene de la cocción de huesos, cartílagos, piel, tejido conectivo e incluso órganos como estómago o intestino de los animales [19-21].

Los inconvenientes que tienen, por una parte, son de índole ética, donde se encuadran los ideales religiosos (religiones que no pueden consumir ciertos animales) así como por las corrientes veganas, y por otra parte son inconvenientes técnicos derivados de su escasa capacidad de resistencia frente a la temperatura, así como a la humedad [22]. Además de ser una formulación que puede presentar alergias por parte de los consumidores que tengan intolerancia a las proteínas o partes de las mismas que forman el entramado de la cápsula. Existen incompatibilidades con principios activos y con excipientes por su composición intrínseca, los grupos nitrogenados inducen esta degradación molecular [23].

De los inconvenientes de las cápsulas de gelatina dura derivó la búsqueda de otro material que aportase las ventajas que tenían las anteriores, pero sin los inconvenientes de las mismas. Así se comenzaron a desarrollar cápsulas cuyo componente mayoritario fuera la HPMC. Este excipiente es ampliamente utilizado en la industria farmacéutica para generar geles, recubrimientos de comprimidos, aportando viscosidad en soluciones de reconstitución extemporánea. Se debe

de hacer especial mención a que la fuente del HPMC es vegetal, es una celulosa modificada químicamente, no genera alergias por parte de los pacientes y posee la capacidad de ser biodegradable [24, 25]. Por otra parte, no presenta casi interacciones con excipientes o principios activos [26] además de no ser reactiva con metales a diferencia de la gelatina [27, 28]. Para la generación de las cápsulas de HPMC se necesita de un agente gelificante que pueda hacer posible un cambio en el comportamiento de la celulosa que no presenta la capacidad de gelificar por sí sola a baja temperatura. Para ello se emplean geles de tipo naturales como puede ser los carragenatos que son obtenidos de algas marinas y son polisacáridos de alto peso molecular. La gelificación se lleva a cabo mediante la acción de cationes monovalentes, como sodio o potasio que generan geles más resistentes [29, 30], y divalentes, siendo el calcio el más empleado por ser inocuo para el ser humano y generar una gelificación altamente eficaz del carragenato; este mismo sistema se emplea para generar microcápsulas de carragenato [29, 31-33].

2. Objetivo

El objetivo de este artículo es describir los principales retos a los que se enfrenta la industria a nivel de la higroscopicidad que poseen las cápsulas vegetales constituidas por HPMC y otros excipientes que posibilitan su formación.

3. Resultados y Discusión

En la industria farmacéutica, un punto crucial para la elaboración de medicamentos hace referencia a la estabilidad de los principios activos y excipientes a lo largo del tiempo. Con relación a este punto aparece la primera fortaleza de las cápsulas de HPMC a nivel industrial. Al estudiar los porcentajes de humedad presentes en las diferentes cápsulas duras se observa que la gelatina es la que más humedad interna presenta con un nivel que va desde el 13 % al 16 %, frente al HPMC que tiene una humedad interna que se contempla entre el 3 % y el 8 % [34]. Esta diferencia de humedad es muy importante cuando se quieren vehiculizar principios activos o nutraceuticos que sean sensibles a la humedad por inactivarse o degradarse. Un ejemplo es el ácido acetil salicílico que en contacto con medios acuosos se degrada perdiendo el grupo acetilo y pasando a ser ácido salicílico. Además, se debe

tener en cuenta que las cápsulas deben de tener una proporción de humedad mínima para que no se vuelvan quebradizas y mantengan su estructura a lo largo del tiempo.

Al final debe de existir un equilibrio entre la humedad mínima para no quebrarse al aplicar una presión mínima y la humedad máxima e indeseable que destruya tanto la estructura de la cápsula como el contenido interno. Para ello las cápsulas de HPMC muestran una mejor estabilidad ya que son capaces de mantener flexibles sus paredes aun cuando la humedad relativa es baja [35, 36]. Esto favorece la estabilidad intrínseca de los elementos que se encapsulan en HPMC ya que al combinar la baja higroscopicidad con el bajo contenido en agua se genera una menor migración de componentes hidrofílicos desde el contenido interno y se eleva la estabilidad de la mezcla de principios activos y excipientes [37].

Las cápsulas, de forma general, son adquiridas como sistema vacío completo por parte de los laboratorios farmacéuticos a través de proveedores que se dedican de forma centralizada y dirigida a la fabricación de estos elementos. Ello en sí mismo es otra fortaleza ya que los laboratorios, se puede decir, que son unos "montadores" de producto final. No tienen que invertir en desarrollos tecnológicos de nuevas formulaciones de alveolos. Lo que sí tienen que controlar es la temperatura de almacenamiento de los cuerpos y las tapas. En este punto, las cápsulas de HPMC son también mucho mejores que las de gelatina ya que presentan una mayor estabilidad a corto plazo cuando se aumenta la temperatura. Las cápsulas de HPMC se forman a una temperatura de 70 °C mientras que las de gelatina animal se elaboran a una temperatura que se establece en unos 47.5 °C ± 2.5 °C [36].

Ciertos medicamentos deben de administrarse en formas farmacéuticas de liberación modificada por requerir llegar a una zona de absorción o de acción que no son ni el estómago ni las primeras porciones del intestino grueso. Un ejemplo importante es el de los inhibidores de la bomba de protones del estómago: omeprazol, pantoprazol, esomeprazol y derivados. Estos componentes deben de llegar al intestino sin ser presas del ataque del medio ácido estomacal y por ello el vehículo de administración se recubre con una lámina entérica. Esta lámina entérica

tiende a hidrolizarse en presencia de humedad [34]; esto hace que los derivados celulósicos sean la mejor opción para generar el recubrimiento. En el caso de las cápsulas de gelatina es muy complicado y casi imposible el recubrimiento debido a la naturaleza higroscópica que tienen. Los recubrimientos se vehiculizan en medios acuosos para poder ser pulverizados en la superficie de las formas farmacéuticas; por tanto, las cápsulas con estos medios tienden a captar altas cantidades de agua perdiendo su estructura y migrando esa humedad a su interior. Para evitar eso, se pueden hacer unos recubrimientos previos con polivinilpirrolidona [38] e incluso HPMC [39]. El que se requiera un recubrimiento con HPMC es un paso extra que se puede eliminar si se emplean directamente las cápsulas de este material, estas no se adhieren entre sí y además tienen alta estabilidad cuando se hacen estudios en condiciones aceleradas [38, 39]. Con ello se evitan los problemas éticos y técnicos que acarrea las cápsulas de gelatina duras. En el caso de los recubrimientos entéricos se pueden hacer por encima de la cápsula, al igual que los comprimidos, pero también se pueden incluir en la formulación intrínseca de la estructura capsular con gelatina y HPMC [40, 41].

La estabilidad debe ser también biológica, de forma que durante el tiempo que se mantenga el medicamento en condiciones de uso antes de su caducidad no se deben desarrollar microorganismos en su interior o superficie. Los microorganismos para desarrollarse necesitan nutrientes y agua. En el sentido de los nutrientes, las cápsulas de gelatina son medios de cultivo en sí mismos por la cantidad de proteínas que las conforman. Sin embargo, tanto las cápsulas de gelatina como las de HPMC al estar deshidratadas si se almacenan y mantienen en condiciones óptimas, imposibilitando la captación de humedad, es muy improbable que se generen microorganismos viables en su superficie; aun así, se suelen añadir elementos conservantes en la formulación de la gelatina [42, 43].

Una de las aplicaciones donde se recomienda el uso de las cápsulas de HPMC y otros componentes diferentes a la gelatina, es emplearlas como vehículos de formulaciones en polvo para inhaladores [35, 36]. Estos polvos tienen una elevada superficie específica por deber de llegar hasta las profundidades de los pulmones del paciente.

Esto junto con la necesidad de que no se generen agregados hace que se deban de mantener con muy baja humedad aun siendo elementos con una elevada avidez por la humedad, tanto que deben de formularse con excipientes que eviten esa captación [44-46]. La humedad, por otra parte, puede retener parte de la dosis que se va a quedar adherida a las paredes internas de la propia cápsula generando problemas de mala homogeneidad de dosificación. El sistema debe de perforar la cápsula para liberar el contenido interno, tal como se indicó previamente las cápsulas de gelatina en condiciones de baja humedad tienden a desintegrarse [47]. En caso de generarse la desintegración de la cápsula, el paciente podría llegar a inhalar fragmentos de esta, lo que induciría molestias e incluso daños en caso de inhalar grandes fragmentos con bordes cortantes o puntiagudos. Para ello, las cápsulas de HPMC presentan la ventaja inherente de perforarse sin generar esas partículas indeseables, no se producen fragmentos que se puedan llegar a inhalar aun teniendo una humedad relativa ínfima [48-50].

4. Conclusiones

La gelatina de origen animal ha sido el principal componente de las cápsulas de gelatina dura durante muchas décadas. A pesar de presentar una serie de inconvenientes que limitan su uso y aplicación en ciertos sistemas o dispositivos como son los sistemas de polvos de inhalación.

- La tecnología farmacéutica debe avanzar y evolucionar al ritmo que lleva la sociedad a la que se dirigen los productos que fabrica. La religión y los aspectos éticos son muy importantes y se deben de tener en consideración por ser nichos de mercado que, en caso de no atenderse, se pierden por parte de la industria.
- Existen dos características fisicoquímicas que son limitantes en el uso de cápsulas de gelatina, la humedad y la temperatura de uso y/o almacenamiento. Estos elementos limitantes se eliminan con el uso de HPMC y derivados celulósicos que son menos higroscópicos, más flexibles en condiciones de alta temperatura y baja humedad, además de contener una menor proporción de contenido en humedad.

- El uso de HPMC o de otros derivados celulósicos debe de imponerse en las próximas décadas debido a las ventajas intrínsecas de ofrecen estos materiales por su sostenibilidad frente a la gelatina animal.
- Los autores declaran haber contribuido de forma equitativa en la realización del presente artículo.

Referencias bibliográficas

1. Cherian S, Lee BS, Tucker RM, Lee K, Smutzer G. Toward improving medication adherence: the suppression of bitter taste in edible taste films. *Adv Pharmacol Sci.* 2018;2018:8043837. doi: 10.1155/2018/8043837
2. Smutzer G, Cherian S, Patel D, Lee BS, Lee K, Sotelo AR, Mitchell KW. A formulation for suppressing bitter taste in the human oral cavity. *Physiol Behav.* 2020;226:113129. doi: 10.1016/j.physbeh.2020.113129
3. Uchida S, Tanaka S, Seki S, Nakajima S, Kamiya C, Hakamata A, et al. Evaluation of palatability of cocoa-flavored gummi drug of aripiprazole developed from commercially available tablets. Annual Meeting of The Jpn Pharmacol Soc. 2018;WCP2018(0):PO2-15-15. doi: 10.1254/jpssuppl.WCP2018.0_PO2-15-15
4. Agarwal P, Semimul A. A comprehensive review on sustained release matrix tablets: a promising dosage form. *Univers J Pharm Res.* 2018;3(6):49-54.
5. Van den Hurk P, Kerckamp HMI. Phylogenetic origins for severe acetaminophen toxicity in snake species compared to other vertebrate taxa. *Comp Biochem Physiol C-Toxicol Pharmacol.* 2019;215:18-24. doi: 10.1016/j.cbpc.2018.09.003
6. Bartimaeus EAS, Waribo HA. The prophylactic antioxidant and hepatoprotective potential of *Garcinia kola* pretreatment in acetaminophen induced toxicity in albino rats. *Am J Biomed Sci.* 2018;106-14. doi: 10.5099/aj180200106
7. Obara S, Kokubo H. Application of HPMC and HPMCAS to aqueous film coating of pharmaceutical dosage forms. En: Felton LW, McGinity J, editores. *Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms.* Boca Ratón (Florida): CRC Press; 2008. p. 299-342. doi: 10.3109/9780849387883
8. Dansereau R, Brock M, Redman-Furey N. The solubilization of drug and excipient into a hydroxypropyl methylcellulose (HPMC)-based film coating as a function for the coating parameters in a 24" Accela-Cota®. *Drug Dev Ind Pharm.* 1993;19(7):793-808. doi: 10.3109/03639049309062983
9. Maffione G, Iamartino P, Guglielmini G, Gazzaniga A. High-Viscosity HPMC as a Film-Coating Agent. *Drug Dev Ind Pharm.* 1993;19(16):2043-53. doi: 10.3109/03639049309069340
10. Mallik J, al Faruq A, Chowdhury HB, Dinar MAM. Hard gelatin capsules (two piece)-A unique pharmaceutical dosage form-An exhaustive review. *Asian J Pharm Res Dev.* 2013;1(4):1-9.
11. Augsburg LL, Moolchandani V. Instrumented automatic capsule filling machines and filling machine simulation. En: Augsburg LL, Moolchandani V, editores. *Pharmaceutical Dosage Forms.* Boca Ratón (Florida): CRC Press; 2017. p. 191-210. doi: 10.1201/9781315111896-7/instrumented-automatic-capsule-filling-machines-filling-machine-simulation-larry-augsburger-vikas-moolchandani
12. Lightfoot DK. Hard shell capsule filling machines. En: Augsburg LL, Moolchandani V, editores. Boca Ratón (Florida): CRC Press; 2017. p. 131-90. doi: 10.1201/9781315111896-6/hard-shell-capsule-filling-machines-donald-lightfoot
13. Nair R, Vemuri M, Agrawala P, Kim SI. Investigation of various factors affecting encapsulation on the in-cap automatic capsule-filling machine. *AAPS Pharm Sci Tech.* 2004;5(4):e57. doi: 10.1208/pt050457
14. Dang X, Shan Z, Chen H. Biodegradable films based on gelatin extracted from chrome leather scrap. *Int J Biol Macromol.* 2018;107(Pt A):1023-9. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2017.09.068
15. Li X, Yang X, Deng H, Guo Y, Xue J. Gelatin films incorporated with thymol nanoemulsions: physical properties and antimicrobial activities. *Int J Biol Macromol.* 2020;150:161-8. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.02.066

16. Rowe RC, Sheskey P, Quinn M. Handbook of pharmaceutical excipients. Libros Digitales. Pharm. Press; 2009.
17. Zhang Z, Li G, Shi BI. Physicochemical properties of collagen, gelatin and collagen hydrolysate derived from bovine limed split wastes. *J Soc Leather Technol Chem.* 2006;90(1):23. doi: 10.1.1.460.7337
18. Sheppard SE, Houck RC, Dittmar C. The sorption of soluble dyes by gelatin. *J Phys Chem.* 1942;46(1):158–76. doi: 10.1021/j150415a019
19. Ward AG, Courts A. Science and technology of gelatin. Academic Press; 1977.
20. Kenchington AW. Chemical modification of the side chains of gelatin. *Biochem J.* 1958;68(3):458-68. doi: 10.1042/bj0680458
21. Hoque ME, Nuge T, Yeow TK, Nordin N, Prasad RGS. Gelatin based scaffolds for tissue engineering-a review. *Polym Res J.* 2015;9(1):15.
22. Stein D, Bindra DS. Stabilization of hard gelatin capsule shells filled with polyethylene glycol matrices. *Pharm Dev Technol.* 2007;12(1):71-7. doi: 10.1080/10837450601166627
23. Patel K, Kearney AS, Palepu NR. Investigation of new degradation products arising from the encapsulation of an oil-based suspension formulation of topotecan. *Int J Pharm.* 1997;151(1):7–13. doi: 10.1016/S0378-5173(97)04892-8
24. Zhang L, Lu YQ, Peng YL, Yu YX, Zhao Y, Ma Y, Qian JY. Microstructures and properties of photophobic films composed of hydroxypropyl methylcellulose and different salts. *Int J Biol Macromol.* 2018;120(Pt A):945-51. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2018.09.011
25. Song J, Feng H, Wu M, Chen L, Xia W, Zhang W. Preparation and characterization of arginine-modified chitosan/hydroxypropyl methylcellulose antibacterial film. *Int J Biol Macromol.* 2020;145:750-8. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2019.12.141
26. Ku MS, Lu Q, Li W, Chen Y. Performance qualification of a new hypromellose capsule: Part II. Disintegration and dissolution comparison between two types of hypromellose capsules. *Int J Pharm.* 2011;416(1):16-24. doi: 10.1016/j.ijpharm.2011.02.048
27. Wang H, Ding F, Ma L, Zhang Y. Recent advances in gelatine and chitosan complex material for practical food preservation application. *Int J Food Sci Technol.* 2021;56(12):6279–300. doi: 10.1111/ijfs.15340
28. Sherry Ku M, Li W, Dulin W, Donahue F, Cade D, Benameur H, Hutchison K. Performance qualification of a new hypromellose capsule: part I. Comparative evaluation of physical, mechanical and processability quality attributes of Vcaps Plus, Quali-V and gelatin capsules. *Int J Pharm.* 2010;386(1-2):30-41. doi: 10.1016/j.ijpharm.2009.10.050
29. Turquois T, Rochas C, Taravel FR. Rheological studies of synergistic kappa carrageenan-carob galactomannan gels. *Carbohydr Polym.* 1992;17(4):263–8. doi: 10.1016/0144-8617(92)90168-P
30. Grasdalen H, Smidsrød O. Gelation of gellan gum. *Carbohydr Polym.* 1987;7(5):371–93. doi: 10.1016/0144-8617(87)90004-X
31. Choudhury N, Meghwal M, Das K. Microencapsulation: an overview on concepts, methods, properties and applications in foods. *Food Front.* 2021;2(4):426–42. doi: 10.1002/fft2.94
32. Hajifathaliha F, Mahboubi A, Nematollahi L, Mohit E, Bolourchian N. Comparison of different cationic polymers efficacy in fabrication of alginate multilayer microcapsules. *Asian J Pharm Sci.* 2020;15(1):95-103. doi: 10.1016/j.ajps.2018.11.007
33. Watase M, Nishinari K. Rheological and thermal properties of agarose and kappa-carrageenan gels containing urea, guanidine hydrochloride or formamide. *Food Hydrocolloids.* 1986;1(1):25–36. doi: 10.1016/S0268-005X(86)80004-2
34. Yang N, Chen H, Jin Z, Hou J, Zhang Y, Han H, Shen Y, Guo S. Moisture sorption and desorption properties of gelatin, HPMC and pullulan hard capsules. *Int J Biol Macromol.* 2020;159:659-66. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.05.110

35. Al-Tabakha MM. HPMC capsules: current status and future prospects. *J Pharm Pharm Sci.* 2010;13(3):428-42. doi: 10.18433/j3k881
36. Majee SB, Avlani D, Biswas GR. HPMC as capsule shell material: physicochemical, pharmaceutical and biopharmaceutical properties. *Int J Pharm Pharm Sci.* 2017;9(10):1-7. doi: 10.22159/ijpps.2017v9i10.20707
37. Gullapalli RP, Mazzitelli CL. Gelatin and non-gelatin capsule dosage forms. *J Pharm Sci.* 2017;106(6):1453-65. doi: 10.1016/j.xphs.2017.02.006
38. Said MI, Erwanto Y, Fudholi A, Abustam E. Development of prototype of hard capsule shell made from Goatskin gelatin using simplex lattice design (SLD) as optimization method. *Bull Peternakan.* 2018;42(4). doi: 10.21059/buletinpeternak.v42i4.32717
39. Thoma K, Bechtold K. Enteric coated hard gelatin capsules. *Capsugel Library.* 1992;1-16.
40. Fu M, Al-Gousous J, Blechar JA, Langguth P. Enteric hard capsules for targeting the small intestine: positive correlation between in vitro disintegration and dissolution times. *Pharmaceutics.* 2020;12(2):123. doi: 10.3390/pharmaceutics12020123
41. Barbosa JAC, Al-Kauraisi MM, Smith AM, Conway BR, Merchant HA. Achieving gastroresistance without coating: formulation of capsule shells from enteric polymers. *Eur J Pharm Biopharm.* 2019;144:174-9. doi: 10.1016/j.ejpb.2019.09.015
42. Jain B, Usman MRM, Pawar SR, Patil NR, Patil PJ, Sharma SN. A vegetarian capsule: a review. *Int J Pharm Res Technol.* 2019;2(2):10-12.
43. Reddy B, Deepthi A, Ujwala P. Capsule production-Industrial view. *J Glob Trends Pharm Sci.* 2012;3(4):887-909.
44. Yu J, Romeo MC, Cavallaro AA, Chan HK. Protective effect of sodium stearate on the moisture-induced deterioration of hygroscopic spray-dried powders. *Int J Pharm.* 2018;541(1-2):11-18. doi: 10.1016/j.ijpharm.2018.02.018
45. Yu J, Chan HK, Gengenbach T, Denman JA. Protection of hydrophobic amino acids against moisture-induced deterioration in the aerosolization performance of highly hygroscopic spray-dried powders. *Eur J Pharm Biopharm.* 2017;119:224-34. doi: 10.1016/j.ejpb.2017.06.023
46. Zhao Z, Huang Z, Zhang X, Huang Y, Cui Y, Ma C, Wang G, Freeman T, Lu XY, Pan X, Wu C. Low density, good flowability cyclodextrin- raffinose binary carrier for dry powder inhaler: anti-hygroscopicity and aerosolization performance enhancement. *Expert Opin Drug Deliv.* 2018;15(5):443-57. doi: 10.1080/17425247
47. Birchall JC, Jones BE, Morrissey A, Jones BE. A comparison of the puncturing properties of gelatin and hypromellose capsules for use in dry powder inhalers. *Drug Dev Ind Pharm.* 2008;34(8):870-6. doi: 10.1080/03639040801928903.
48. Missaghi S, Fassihi R. Evaluation and comparison of physicomechanical characteristics of gelatin and hypromellose capsules. *Drug Dev Ind Pharm.* 2006;32(7):829-38. doi: 10.1080/03639040600608888
49. Kuentz M, Rothenhäusler B, Röthlisberger D. Time domain 1H NMR as a new method to monitor softening of gelatin and HPMC capsule shells. *Drug Dev Ind Pharm.* 2006;32(10):1165-73. doi: 10.1080/03639040600683659
50. Keary CM, Heeschen WA. Wet film dimensions of capsule walls during dip coating. *Drug Dev Ind Pharm.* 2002;28(9):1059-76. doi: 10.1081/ddc-120014574

Este trabajo debe ser citado como:

Arranz-Paráiso D, Retana-Redondo J. Revisión de las cápsulas de gelatina dura y HPMC relativa a las aplicaciones industriales farmacéuticas. *Rev Esp Cien Farm.* 2022;3(1):82-89.