

TABLA DE CONTENIDO

ABREVIATURAS.....	v
I) RESUMEN.....	1
II) IMPORTANCIA DE LA GRANULACIÓN DE LOS SÓLIDOS EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA	3
III) MÉTODOS DE GRANULACIÓN DE SÓLIDOS EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA.....	4
III.1) Método por vía húmeda.....	4
III.2) Método por vía seca	4
III.3) Método por fusión.....	4
IV) MÉTODO DE GRANULACIÓN POR FUSIÓN	6
IV.1) Interés científico y tecnológico del método	6
IV.2) Mecanismos de formación de gránulos	8
IV.3) Equipos utilizados en granulación por fusión.....	13
IV.4) Variables que afectan la granulación por fusión	14
IV.5) Objetivos de este trabajo.....	21
IV.5.1) Objetivo general.....	21
IV.5.2) Objetivos específicos	21
IV.6) Materias primas utilizadas en este trabajo.....	22
IV.6.1) Criterios para la elección de los materiales.....	22
IV.6.2) Descripción de las materias primas utilizadas.....	26
IV.6.2.1) Excipientes a granular	26
IV.6.2.1.1) Almidón de maíz	26
IV.6.2.1.2) Lactosa	28
IV.6.2.2) Excipientes granulantes	28
IV.6.2.2.1) Polietilenglicol (PEG)	29
IV.6.2.2.2) Palmitoestearato de glicerilo	32
IV.6.2.2.3) Ácido esteárico	33
IV.6.2.2.4) Monoestearato de glicerilo	33
IV.6.2.2.5) Povidona.....	35
IV.6.2.3) Excipientes de fase externa	38
IV.6.2.3.1) Croscarmelosa sódica	38
IV.6.2.3.2) Estearato de magnesio	39
IV.6.2.3.3) Talco.....	40
IV.6.2.4) Principios activos.....	41

IV.6.2.4.1) Carbamacepina	41
IV.6.2.4.2) Ketoprofeno	43
IV.6.2.4.3) Hidroclorotiazida	45
V) PARTE EXPERIMENTAL.....	47
V.1) Preparación de los granulados	47
V.1.1) Proceso en lecho estático	47
V.1.2) Proceso en lecho móvil	47
V.1.3) Acondicionamiento de los granulados	48
V.1.4) Tratamiento previo de las materias primas	48
V.2) Composiciones de los granulados	50
V.2.1) Granulados de excipientes	50
V.2.2) Granulados con principios activos	51
V.3) Propiedades analizadas de los granulados	53
V.3.1) Distribución de tamaño de partículas	53
V.3.2) Densidades	54
V.3.2.1) Densidad aireada	54
V.3.2.2) Densidad empacada	54
V.3.3) Índice de compresibilidad	54
V.3.4) Ángulo de reposo	55
V.3.5) Friabilidad	56
V.3.6) Análisis térmico diferencial (DTA)	57
V.3.7) Difracción de rayos X	58
V.3.8) Comportamiento frente a la compresión	59
V.3.8.1) Compresión de los granulados obtenidos	60
V.3.8.2) Obtención de comprimidos con diferentes perfiles de liberación de principios activos	66
V.3.8.3) Empleo de un granulado como excipiente de compresión directa	67
V.3.8.4) Propiedades analizadas de los comprimidos obtenidos	69
V.3.8.4.1) Ensayos inscritos en farmacopeas	69
V.3.8.4.2) Ensayos no farmacopeicos	70
V.3.8.4.2.1) Aspecto y dimensiones de los comprimidos	70
V.3.8.4.2.2) Dureza	70
V.3.8.4.2.3) Fuerza tensil	71
V.3.8.4.2.4) Porosidad	72
V.4) Evaluación de resultados: herramientas estadísticas multivariadas	74

V.4.1) Análisis de componentes principales (PCA).....	74
V.4.2) Análisis de cluster.....	76
V.5) Propiedades analizadas en las materias primas.....	78
V.5.1) Sólidos a granular.....	78
V.5.1.1) Distribución de tamaño de partículas.....	78
V.5.1.2) Densidad, índice de compresibilidad y ángulo de reposo.....	79
V.5.1.3) Análisis térmico diferencial (DTA).....	79
V.5.1.4) Difracción de rayos X.....	80
V.5.2) Excipientes granulantes.....	80
V.5.2.1) Análisis térmico diferencial (DTA).....	80
V.5.2.2) Difracción de rayos X.....	80
VI) RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	81
VI.1) Resultados del análisis de las materias primas.....	82
VI.1.1) Sólidos a granular.....	82
VI.1.1.1) Distribución de tamaño de partículas, densidad, índice de compresibilidad y ángulo de reposo.....	82
VI.1.1.2) Análisis térmico diferencial (DTA).....	86
VI.1.1.3) Difracción de rayos X.....	88
VI.1.2) Excipientes granulantes.....	90
VI.1.2.1) Análisis térmico diferencial (DTA).....	90
VI.1.2.2) Difracción de rayos X.....	92
VI.2) Resultados del análisis de los granulados.....	95
VI.2.1) Distribución de tamaño de partículas, densidad, índice de compresibilidad, ángulo de reposo y friabilidad.....	95
VI.2.1.1) Análisis de componentes principales (PCA) de los granulados.....	99
VI.2.1.2) Análisis de cluster de los granulados.....	107
VI.2.2) Análisis térmico diferencial (DTA).....	110
VI.2.3) Difracción de rayos X.....	116
VI.2.4) Comportamiento frente a la compresión.....	120
VI.2.4.1) Compresión de los granulados de excipientes y de los granulados con principios activos.....	120
VI.2.4.1.1) Aspecto, dimensiones, dureza, fuerza tensil, friabilidad y desintegración.....	120
VI.2.4.1.2) Porosidad.....	123
VI.2.4.1.3) Otros ensayos.....	124

VI.2.4.1.4) Comprimidos de carbamacepina.....	124
VI.2.4.1.5) Comprimidos de ketoprofeno	132
VI.2.4.2) Empleo de un granulado como excipiente de compresión directa	142
VI.2.4.3) Análisis de componentes principales (PCA) de los comprimidos.....	144
VI.2.4.4) Análisis de cluster de los comprimidos	148
VI.3) Resumen sobre los procesos de granulación por fusión en lecho estático y móvil	152
VII) CONCLUSIONES.....	153
VIII) REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	155
IX) APÉNDICES.....	161
IX.1) Apéndice 1: datos de equipos	161
IX.2) Apéndice 2: datos de materias primas.....	162