

I) RESUMEN

En esta tesis se estudió la aplicación de la granulación por fusión como alternativa frente a los procesos por vía húmeda y vía seca comúnmente utilizados en la industria farmacéutica. Se investigaron excipientes de uso frecuente en formas farmacéuticas sólidas de administración oral y equipos adecuados entre los de uso habitual en la industria farmacéutica local.

Se diseñaron dos procesos de granulación por fusión que se diferencian en la fuerza de corte impartida al lecho sólido a granular durante la etapa de fusión:

1. proceso en lecho móvil, que utiliza la tecnología más clásicamente empleada para granulación por vía húmeda en la industria farmacéutica local: mezcladores de velocidad media o fuerza de corte media, en este caso con camisa, para formar masas aglomeradas, seguido de equipos formadores de gránulos, como los granuladores oscilantes. Impone movimiento de fuerza de corte media al sólido.
2. proceso en lecho estático, que emplea un secador de cabina para la primera operación tecnológica, seguido de una regularización por tamizado manual para terminar la granulación. No imparte movimiento al sólido.

Los procesos fueron aplicados al sólido inactivo almidón de maíz, así como a los principios activos carbamacepina y ketoprofeno.

Los granulados fueron caracterizados en relación a sus propiedades fisicomecánicas, incluyendo la aptitud para la compresión. Los comprimidos así obtenidos también fueron caracterizados en relación a sus propiedades fisicomecánicas. En el caso de los comprimidos conteniendo principios activos, la caracterización incluyó además, las propiedades fisicoquímicas, en particular la liberación de los activos.

Entre los estudios de compresión se evaluó también, la capacidad de estos procesos de granulación por fusión para generar granulados inactivos aptos para ser empleados como excipientes de compresión directa. Para ello se fabricaron comprimidos de liberación inmediata con la droga modelo hidroclorotiazida.

Los agentes granulantes seleccionados para llevar a cabo las granulaciones por fusión mediante los procesos diseñados comprenden excipientes tanto hidrófilos como hidrófobos,

usados solos o en combinación: polietilenglicol 6000, povidona K30, palmitoestearato de glicerilo, ácido esteárico y monoestearato de glicerilo.

A lo largo del trabajo se emplearon herramientas estadísticas multivariadas, en concreto el análisis de componentes principales (PCA) y el análisis de cluster, de forma de evaluar su uso para el estudio de los resultados de las propiedades farmacotécnicas ensayadas. Mediante el empleo de estas herramientas se buscó contar con tratamientos de datos que facilitaran el análisis del importante número de variables y la gran cantidad de datos generados normalmente por la cantidad de muestras que se ensayan en la evaluación de granulados y comprimidos.

Los resultados del presente trabajo permiten concluir que los dos procesos de granulación por fusión (proceso en lecho móvil y proceso en lecho estático):

- son capaces de dar productos de calidad farmacotécnica aceptable para varias materias primas de uso farmacéutico, mejorando el flujo y la compresibilidad de las mismas.
- son sencillos, emplean equipos simples y con uso bien establecido en la industria farmacéutica, requieren control de pocas variables durante la producción y anticipan un escalado y una validación de proceso simples.
- pudieron utilizarse para producir comprimidos de liberación inmediata con carbamacepina y con ketoprofeno, así como de liberación prolongada con ketoprofeno.
- son capaces de dar granulados para ser usados como diluyentes de compresión directa.

Por otra parte, las herramientas multivariadas seleccionadas para la evaluación de los productos obtenidos probaron ser de utilidad para la interpretación de los datos recogidos, facilitando el estudio de las propiedades de los granulados y la selección de procesos de producción más eficientes.