

## ***Investigación Sobre “Sticking and Picking” en el Proceso de Compresión de Tabletas***

Zabdiel M. Rivera Núñez  
Manufactura Competitiva  
Dr. José Morales  
Departamento de Ingeniería Industrial  
Universidad Politécnica de Puerto Rico

---

**Resumen** — *El proceso de compresión de tabletas es una innovación en el área de la tecnología de manufactura. Dicho proceso provee la oportunidad de tratar enfermedades produciendo fármacos con dosis específicas para el remedio de cada enfermedad. La compresión de tabletas se puede llevar a cabo mediante la implementación de maquinaria detallada a las capacidades del proceso, la misma se denomina máquina de compresión (rotativa). No obstante se presentan ciertos problemas que afectan la producción como el que se estudia en este artículo “Sticking and Picking”. Miles a millones de dólares se pierden en la Industria Farmacéutica a causa de este problema.*

**Términos Clave** — *Sticking, Picking, Compresión, Tableta*

### **INTRODUCCIÓN**

A lo largo de la historia el ser humano ha ido evolucionado, obteniendo logros significativos en campos de la tecnología como las ciencias y la medicina. Desde sus comienzos la humanidad ha sufrido de varias enfermedades las cuales, debido a la falta de conocimiento, no se les podía atribuir causas en particular y creyendo que eran resultados de castigos por una entidad maligna o divina. Las enfermedades lograron despertar intriga y una necesidad de saber ¿Por qué? Se menciona en información histórica de diversas fuentes sobre civilizaciones antiguas, que las personas observaban como animales que mostraban síntomas de enfermedades ingerían ciertas plantas cuando sufrían de estos males. Las personas emularon el comportamiento observado en los animales e implementaron el uso de hierbas como remedio para el tratamiento de ciertas enfermedades. Es de ahí donde nacen las raíces de lo que hoy día se conoce como la farmacia moderna.

Al igual que los humanos evolucionan, también sus destrezas llevan avances. El ser humano a lo largo de su historia ha adoptado una cultura de mejoramiento continuo. Los antiguos egipcios y griegos utilizaban un método similar al utilizado hoy día en el cual tomaban plantas con potencial medicinal y las confeccionaban en formas de pequeñas bolas que eran recubiertas con miel o granos siendo estas las precursoras a las tabletas modernas. Y así, buscando formas más eficientes de tratamientos para las enfermedades, se creó lo que hoy nos referimos como fármacos (tabletas, pastillas, píldoras) los cuales son confeccionados utilizando un proceso denominado como compresión.

“La compresión puede ser un proceso físico o mecánico que consiste en someter a un cuerpo a la acción de dos fuerzas opuestas para que disminuya su volumen. Se conoce como esfuerzo de compresión al resultado de estas tensiones [1]”. El proceso como se conoce hoy día es resultado de años de innovación, esfuerzo y compromiso. Y es gracias a ese proceso que se pueden elaborar fármacos con dosis específicas para ayudar al tratamiento de varias enfermedades. El procedimiento es considerado como un paso crucial en la industria farmacéutica ya que el producto obtiene mayor valor económico al ser elaborado y se deben identificar problemas relacionados. El propósito de esta investigación es determinar un problema común que sufre el proceso de compresión de tabletas en la industria e informar posibles soluciones. Se llevó a cabo un análisis de diferentes autores que presentaban el problema de pegado de tabletas. En la industria se utiliza más el término en inglés *sticking and picking* y es el término que se utilizará mayormente en este documento (ver Figura 1).



**Figura 1**

Problema de *Sticking and Picking* [2]

## TRASFONDO HISTÓRICO

El proceso como lo conocemos hoy día tuvo sus comienzos en el siglo XIX. Comenzó con la Sociedad farmacéutica de Gran Bretaña la cual les exigía a los farmacéuticos tener conocimientos científicos y medicinales de varios productos naturales y las dosis que se podían emplear para no causarle daño al ser humano. En el año 1843 William Brockedon, un pintor e inventor de origen inglés, patentó un invento que se utilizaría para comprimir carbonato de sodio y carbonato de potasio a pastillas. El mismo también podía utilizarse para comprimir al vacío el polvo obtenido del plomo negro para la producción de lápices. Brockedon muere once años más tarde en el 1854 y como consecuencia su planta e invención fueron vendidas. Años más tarde su idea es utilizada en la producción de medicinas y suplementos, y también es utilizada para la fabricación de monedas entre otras cosas. El proceso comienza con la preparación del polvo del material a comprimir, se purga el aire de dicho polvo y se

coloca bajo una prensa sobre una plancha de acero y se comienza la aplicación de fuerza con la prensa (presión de alrededor de mil toneladas) luego de esto se obtiene el sólido.

Esta práctica de comprimido despegó en el mercado en el año 1872. Países como Alemania y Estados Unidos producían sus propios métodos de compresión. En el caso de Alemania se buscaba eliminar los productos ingleses del mercado. El Alemán, Isidor Rosenthal inventa un nuevo sistema de compresión manual. Este sistema utilizaba un tonillo-prensa como el elemento que suministraba dicha fuerza para la compresión (el comprimido se retiraba y se pesaba de forma manual). En los Estados Unidos de América se comenzó la importación de comprimidos (medicamentos en forma de pastilla o gragea que se obtienen por compresión) en el año 1854. Como esta práctica se hacía cada vez más frecuente los norteamericanos deciden utilizar los conocimientos obtenidos de los ingleses para fabricar sus propios productos.

La primera patente sobre el proceso de compresión fue en el año 1876 por Jacob Dunton y simulaba a la del inglés Brockedon. Estados Unidos innovó el proceso varios años más tarde en 1879 implementando la compresora manual de palanca y la vertical excéntrica. Al igual que el sistema de compresión Alemán el sistema norteamericano de compresión manual por palanca presentaba el problema de que se tenía que extraer el producto y pesarlo manualmente. Ambos sistemas, tanto el norteamericano como el alemán, presentaban las mismas limitaciones; necesitaban encontrar una forma de que el proceso fuese continuo sin tener que pesar las muestras a comprimir manualmente. En el año 1874 Mc Ferran desarrolló un modelo "rotativo intermitente" el cual cumplía esa función. Contaba con ocho punzones en un plato giratorio con orificios. Es en ese sistema donde se observa por primera vez la implementación de una tolva de alimentación lo cual ayudó a deshacerse del problema de pesar cada muestra y adicional a esto, la extracción de los comprimidos [3].

En ambas patentes el punzón inferior regulaba la cantidad de muestra en polvo y extraía la muestra

simultáneamente. Este sistema no tuvo mucho éxito comercial a pesar de sus grandes avances pero proporcionó ideas para futuros sistemas. Los avances mencionados fueron implementados luego en el 1895 por Crown, un norteamericano, para la producción de lo que hoy día se conoce como la “primera máquina viable de uso continuo”. El sistema que el empleó fue una excéntrica-vertical de troquel la cual utilizó la tolva de alimentación para el suministro en polvo y la extracción del producto. Se puede observar hoy día como todos estos hallazgos que hacen varios siglos se obtuvieron en base de intentos y fallas, dieron fruto al proceso y maquinaria que hoy se utiliza para la producción en masa de diferentes fármacos. Estos permiten proveer tratamientos a diferentes enfermedades como diabetes, alergias, colesterol, baja presión y alta presión entre otras. Cabe señalar que no todos los mencionados anteriormente son elaborados utilizando los mismos métodos de comprimir. Esto se debe a los siguientes factores:

- la naturaleza del fármaco
- la dosis
- el costo de operación.

Existen tres métodos de compresión por los cuales se obtienen los fármacos:

- compresión directa
- compresión vía seca
- compresión vía húmeda.

Cada cual se diferencia del otro por la cantidad de operaciones que componen el proceso [3].

## INVESTIGACIÓN

El proceso de compresión de tabletas hoy día es de suma importancia para la elaboración de fármacos y permite la confección de diferentes dosis de los mismos. Por tal razón el innovar y presentar nuevas técnicas resulta de gran beneficio para lo que hoy día es un proceso utilizado mundialmente. Resulta de igual importancia llevar a cabo un análisis de este proceso e identificar problemas que pueden surgir en cuanto a la implementación del mismo para algo tan delicado e importante como lo es un fármaco. Esta

investigación está centrada en el problema denominado *sticking and picking*. Este es un problema muy común enfrentado por diferentes industrias farmacéuticas lo cual nos brinda la necesidad de conocer cómo y por qué sucede y también como podemos solucionarlo. Para llevar a cabo esta investigación se consultaron varios artículos publicados en los cuales se observaba el mismo problema y como se hace un análisis para poder brindar una explicación lógica al proceso de *sticking and picking*. Es necesario primero conocer en que consiste dicho problema. *Sticking* ocurre cuando los gránulos se pegan a punzones de la máquina de compresión y *Picking* es un problema más específico, ya que hace que las tabletas se peguen en el molde y provoca que el fármaco pierda su estampado característico.

En la referencia [4] se formulan preguntas como las siguientes en relación con el problema:

- ¿Proviene de la maquina compresora o de la formulación del producto?
- ¿Podría ser el proceso de secado de la granulación o el *tooling* la razón?
- ¿Será la falta de conocimiento del operador responsable de este acontecimiento?

El autor hace mención de que el *sticking and picking* ocurre más comúnmente al comienzo de la preparación (*set-up*) del proceso. En este paso se ajustan los parámetros para que las tabletas lleguen a la dureza, espesor y peso deseado. La primera variable del proceso es el peso, del cual luego se puede ajustar los parámetros para obtener la dureza deseada. Si los gránulos a comprimir presentan ser sensitivos se puede presentar un problema en la producción continua ya que a medida que el producto pasa más tiempo esperando a ser comprimido se compacta y puede hacer que se peguen los punzones más fácilmente. En el caso de *Picking* el autor menciona que se puede observar en los estampados con los números 0, 4, 6, 8 y 9 y en algunas letras como A, a, B, b, D, d, e, P, p, Q y q. Además se mencionan varios problemas adicionales que pueden afectar la apariencia de los fármacos como la falta o mala lubricación de los punzones y

problemas de humedad en las muestras. Este estudio llega a conclusiones y provee una explicación al problema de *sticking and picking* indicando que se puede deber a varios factores conocidos y otros que están por conocerse.

La próxima referencia es del 2010 [5]. En esta se estudió la influencia que tienen la velocidad y la presión en el problema de *sticking* en la elaboración de tabletas de fármacos. En el estudio se utilizó una máquina compresora de tabletas rotativa la cual utilizaba punzones con caras planas para medir la adherencia del producto con respecto a un esfuerzo cortante. Se utilizó un sistema de detección para determinar la presión que el punzón inferior ejercía en la superficie de la tableta. Para determinar el grado de adherencia se utilizó un microscopio con lo cual se pudo determinar que con un aumento en presión de compresión, la resistencia de tracción de la tableta aumentaba. Esta tendencia se pudo observar en todas las velocidades empleadas. Este estudio determinó que la tendencia con respecto al *sticking* se debe a que la velocidad de compresión aumenta. Al igual el estudio mostró que el punzón inferior presenta un rol importante en el problema de adherencia o *sticking*. El estudio por Kakimi y Niwa [5] nos provee una variable adicional, mostrando que algunas veces no es cuestión de emplear una velocidad de producción mayor ya que está puede resultar en un lote defectuoso y por consecuencia un mayor impacto económico a la industria que emplea el proceso.

Luego de estudiar los dos artículos [3], [5], podemos observar cómo los factores de velocidad, presión y naturaleza del granulo afectan el proceso de compresión de tabletas. Cabe mencionar que estos no son los únicos factores a tomar en consideración ya que Kazumi Danjo y Kenji Kamiya en 1993 publicaron un artículo [6] en el que se estudió el efecto que tiene la temperatura sobre el proceso de compresión de tabletas (*sticking*). Se utilizó la presión de la raspadora como variable para estimar el grado de adherencia. Como muestra se utilizaron 100 tabletas y se midió la temperatura del punzón superior ya que la del inferior era más compleja para obtener. Danjo y Kamiya [6]

determinaron que existe una relación entre la temperatura y presión. Ese estudio mostró que los materiales que poseían un punto de fusión bajo y un diámetro de partícula pequeño tenían una alta probabilidad de presentar el problema de adherencia cuando la temperatura y la presión se mantenían constantes. El estudio también reveló una forma en que las tablas de control x-R son una forma efectiva de detectar adherencia (*sticking*). Este estudio brinda información necesaria ya que se determinó que existe un factor que se debe tomar en consideración cuando se emplea este proceso. La temperatura que poseen los punzones debe alterarse cuando se utiliza un material que posea un punto de fusión bajo para así poder evitar el problema de adherencia del producto.

Tomando en consideración [6] podemos sumar otros factores como: velocidad, presión, naturaleza del granulo y ahora la temperatura de los punzones, a la lista de posibles fuentes de errores que presenta el proceso de compresión de tabletas. Kazumi Danjo publicó en 1997 un artículo en el cual estudiaba los efectos del contenido del agua en la adherencia de la tableta [7] en el cual se implementó el método de granulación húmeda. La masa húmeda se secó a 110°C por 30, 60, 120, 180 y 360 minutos, y se determinó el contenido de agua por la diferencia en peso de cada masa. Se utilizó una máquina compresora rotativa que poseía punzones planos en la cual se mediría la presión del raspado para determinar el grado de adherencia de la tabletas. La razón de adherencia se determinó dividiendo el área de adherencia en  $\text{cm}^2$  de la tableta por el área de punzón plano en  $\text{cm}^2$ . La superficie de las tabletas fue estudiada en cinco puntos diferentes utilizando microscopía laser. El estudio determinó que la adherencia entre partículas aumentó con el incremento del contenido de agua a 3%, después de este porcentaje el agua se considera como un lubricante.

Otra investigación, del 2016 [8], tenía como centro obtener información cuantitativa sobre el problema de adherencia de tabletas de ácido acetilsalicílico a los punzones. Se utilizó el método de microscopía electrónica de bajo voltaje para

observar la morfología de adherencia del polvo en la superficie del punzón liso. El punzón se utilizó para cierta cantidad de compactaciones. El autor presenta que en muchos de los casos le brindan una explicación demasiado sencilla al fenómeno de adherencia como lo es que “las fuerzas de adherencia son mayores que las fuerzas de cohesión [8]”, de igual forma presentan métodos que son utilizados para cuantificar el problema de adherencia. Entre estos métodos se encuentran las mediciones directas del material que se encuentran en el punzón. Esta medición se logra utilizando la cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC por sus siglas en inglés). Esta brinda información cuando se quiere estudiar la acumulación de producto. Otros métodos son la medición indirecta de tendencias de adherencia (fuerza de extracción) y la medición de adhesión de partículas individuales por medio de centrifuga. El estudio logró demostrar en dos presiones diferentes mediante SEM (*Scanning Electron Microscopy*) el grado de adherencia de las tabletas. Los autores observaron que el material que se pegó a la superficie del punzón no estaba distribuido de forma uniforme, sino que presentaba mayor concentración en el centro del mismo. Esto se le atribuyó a la fricción entre los punzones y la tableta y posiblemente al proceso durante la descarga de la tableta de la cavidad. El autor muestra una forma alterna para llevar a cabo un estudio de esta índole, presentando la técnica de SEM como una forma para evaluar el grado de adherencia, lo cual puede ayudar siendo implementado en futuras investigaciones con el *sticking and picking*.

Otro método que puede ser utilizado para medir el grado de adherencia lo presenta Todd S. McDermott en su artículo [9]. McDermott buscaba el desarrollo de un método que pudiera ser utilizado para cuantificar el grado de adherencia de las tabletas en el proceso de compresión y así poder llevar a cabo un análisis comparativo en términos de adherencia de las mezclas que se entregan al proceso de compresión. Al igual que estos utilizaron el método directo, implementando así la técnica de Cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC) para la determinación de la concentración API (*Active*

*Pharmaceutical Ingredient*). La elaboración de las tabletas fue llevada a cabo por diferentes sets de punzones los cuales produjeron cantidades diferentes de tabletas a los que denominaron ciclos. El estudio mostró que la cantidad de API presentaba una relación lineal con la cantidad de tabletas elaboradas. Tomando esto en consideración, se llevó a cabo la implementación de diferentes lubricantes.

Se puede observar cómo el problema de adherencia o *sticking* puede presentarse en cualquier tipo de maquinaria de compresión; tanto una multi estacionaria, como una de un punzón simple, ninguna está exenta de presentársele dicho problema. Al igual queda demostrado que este problema de *sticking* surge a raíz de varias variables como lo son, entre otros:

- temperatura
- presión de los punzones
- punto de fusión
- contenido de agua
- humedad
- uso de lubricantes

El problema de *picking* surge a raíz del *sticking* y comparte similitudes en cuanto a sus causas. Este surge a raíz del estampado que contienen los punzones y cuán áspero es, el exceso de agente aglutinante, el exceso de humedad, y la presencia de material pegajoso. En el artículo [10] se presentan remedios a este problema de *picking*. Se hace mención de las causas y soluciones de ambos problemas. En el caso de soluciones para el *picking* este menciona que la disminución de los símbolos en los estampados resulta útil ya que se lidia con el problema de la formación de islas en la superficie de la tableta. Otro remedio de que se hace mención es el uso de un agente aglutinante que contenga una concentración adecuada. El pulido del par de punzones (superior e inferior) con cromo resulta en un largo de campaña más extenso y menos porosidad en la superficie de la tableta. El tiempo de secado de la mezcla es otro factor que debe tomarse en consideración ya que una granulación más seca no tendrá tanta adhesividad como una mezcla que esté más húmeda. Por último se recomienda la

substitución de materiales que provoquen que la granulación aumente su adhesividad por agentes absorbentes ya que estos trabajan como lubricantes en las tabletas e impiden que estas se rompan en el estampado.

## CONCLUSIÓN

La historia del ser humano es una de evolución continua, tanto en lo personal como en las técnicas y métodos que se utilizan a diario. Las enfermedades han sido causantes de muchas de las innovaciones tecnológicas que tenemos hoy día. La necesidad para tratar y remediar dichas enfermedades ha llevado al desarrollo de medicamentos y/o fármacos para dicha gestión. No es hasta el siglo XIX que se elabora un método para confección de fármacos tomando en consideración las dosis necesarias para cada tratamiento. A este proceso se le conoce como compresión de tabletas y hasta hoy día continua innovándose. El término “comprimir” significa: El proceso físico o mecánico en el cual un cuerpo (objeto) es sometido a la acción de dos fuerzas opuestas para que disminuya su volumen. Este proceso continua presentando grandes logros, proveyendo la tecnología necesaria para elaborar fármacos en formas de tabletas. Como cualquier otro proceso presenta limitaciones y problemas que surgen a medida que se emplea. Este artículo investigativo se dio a la tarea de estudiar y analizar un problema que presenta el proceso de compresión de tabletas conocido comúnmente en la industria farmacéutica como *sticking and picking*.

*Sticking* ocurre cuando los gránulos se pegan a punzones de la máquina de compresión y *picking* es un problema más específico, ya que hace que las tabletas se peguen. En este documento se le provee información al lector de cómo solucionar el problema tomando en consideración las causas del mismo. Como referencia para este estudio se utilizaron libros, artículos científicos de estudios del proceso, así como páginas web. Se determinó por medio de análisis que existen varios factores que pueden causar el pegado de tabletas o *sticking and picking*. Entre estos factores se encuentran:

- La fuerza de pre compresión la cual debe ser lo suficiente para eliminar aire atrapado y pueda provocar adherencia en las partículas del material
- Punto de fusión en el cual si es bajo debe tomarse en consideración la temperatura de los punzones ya que puede lograr adherencia del material a los punzones superiores.
- Eliminación de porosidad de los punzones utilizando cromo para pulir la cara de los mismos y así eliminar la posibilidad de el efecto isla provocado por las insignias de punzón.
- El contenido de agua de la granulación debe mantenerse por debajo de un 3% para así evitar que este se adhiera nuevamente.
- Las técnicas de microscopía electrónica (SEM) y cromatografía líquida ayudan a determinar el grado de adherencia y proveen las herramientas necesarias para poder mantener un estudio continuo de los materiales utilizados en la compresión y los punzones.

El problema de sticking and picking es uno que puede continuar presentándose de no tener conocimiento necesario sobre el producto a elaborar. El problema puede ser evitado, pero no eliminado completamente. Para evitarlo en lo más posible es necesario mantener las condiciones de la maquinaria a emplear en óptimas condiciones.

## REFERENCIAS

- [1] Definición.de, *Definición de compresión* [online]. Available: <https://definicion.de/compresion/>
- [2] Gamlen Tableting Ltd., (2019, August 29). *Tablet Lubrication* [online]. Available:<https://gamlentableting.com/compaction-science/tablet-lubrication/>
- [3] R. R. Nozal and A. G. Bueno, *Entre el arte y la técnica los orígenes de la fabricación industrial del medicamento*. Madrid: Consejo Superior de Investigaciones Científicas, 2005.
- [4] M. D. Tousey, “Tablet Press Operation” Reprinted from *Tablets & Capsules in www.tabletcapsules.com*, October 2008. [online]. Available: <https://es.slideshare.net/Techceuticals/tablet-press-operation-sticking-and-picking>

- [5] K. Kakimi, T. Niwa, & K. Danjo, "Influence of Compression Pressure and Velocity on Tablet Sticking," *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, "vol. 58, no. 12, pp. 1565–1568, September 2010. doi: 10.1248/cpb.58.1565
- [6] K. Danjo, K. Kamiya, and A. Otsuka, "Effect of Temperature on the Sticking of Low Melting Point Materials," *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, vol. 41, no. 8, pp. 1423–1427, August 1993. doi: 10.1248/cpb.41.1423
- [7] K. Danjo, S. Kojima, C. Y. Chen, H. Sunada, and A. Otsuka, "Effect of Water Content on Sticking during Compression," *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, vol. 45, no. 4, pp. 706–709, 1997. doi: 10.1248/cpb.45.706
- [8] H. Tsosie, J. Thomas, J. Strong, and A. Zavaliangos, "Scanning Electron Microscope Observations of Powder Sticking on Punches during a Limited Number ( $N < 5$ ) of Compactions of Acetylsalicylic Acid," *Pharmaceutical Research*, vol. 34 no. 10, pp. 2012–2024, July 2017. doi: 10.1007/s11095-017-2186-
- [9] T. S. McDermott, J. Farrenkopf, A. Hlinak, J. P. Neilly, and D. Sauer, "A material sparing method for quantitatively measuring tablet sticking," *Powder Technology*, vol. 212, no. 1, pp. 240–252, September 2011. doi: 10.1016/j.powtec.2011.05.023
- [10] Begum, S. G., Bai, A. S., Kalpana, G., Mounika, P., & Chandini, J. A. (2018). Review On Tablet Manufacturing Machines And Tablet Manufacturing Defects. *Indian Research Journal of Pharmacy and Science*, 5(2), 1479–1490, June 2018. Available: <https://pdfs.semanticscholar.org/dfe8/de35c429575764c9940166ee1daf71a0bcd7.pdf>