



Author: *Zabdiel M. Rivera Núñez*
Dr. Jose Morales
Departamento de Manufactura

Abstract

El proceso de compresión de tabletas es una innovación en el área de la tecnología de manufactura. Esta provee la oportunidad de tratar enfermedades produciendo fármacos con dosis específicas para estos remedios. Este proceso se puede llevar a cabo mediante la implementación de maquinaria detallada a las capacidades de este o, la misma se denomina maquina de compresión (rotativa). Este proceso presenta ciertos problemas que afectan la producción. El problema el cual se estudia en este artículo se llama “Sticking and Picking”. Este problema causa miles a millones de dólares en pérdida para la Industria Farmacéutica.

Introduction

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

Al igual que los humanos evolucionan, también sus destrezas sufren avances. Este a lo largo de su historia a 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 las cuales eran recubiertas con miel o granos siendo estas el precursor a las tabletas modernas. Es por esta misma que buscando formas mas eficientes de tratamientos para las enfermedades se creo lo que hoy nos referimos como fármacos (tabletas, pastillas, píldoras) los cuales son confeccionados utilizando un proceso denominado como compresión. Se define el termino “comprimir” como: “Proceso físico o mecánico en el cual un cuerpo (objeto) es sometido a la acción de dos fuerzas opuestas para que disminuya su volumen. El proceso como se conoce hoy día es resultado de años de innovación, esfuerzo y compromiso. Es gracias a este se puede elaborar fármacos con dosis específicas las cuales han ayudado al tratamiento de varias enfermedades. El mismo es considerado como un paso crucial en toda industria Farmacéutica, ya que es aquí donde el producto obtiene mayor valor económico al ser elaborado. Es por esta razón que se debe identificar problemas que este proceso pueda encontrar. El propósito de esta investigación es determinar un problema común en la industria que sufre el proceso de compresión de tabletas e informar posibles soluciones a este. Para este se llevo a cabo un análisis de diferentes autores los cuales presentaban este problema llamado Sticking and picking

Background

El año 1872 se conoce como el año en el cual esta practica de comprimido despegas en el mercado. Países como Alemania y Estados Unidos producían sus propios métodos de compresión. En el caso de Alemania este 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 (“Medicamento en forma de pastilla o gragea que se obtiene por compresión”) en el año 1854. Como esta practica se hacia cada vez mas frecuente los norteamericanos deciden utilizar los conocimientos obtenidos de los ingleses para fabricar su propios productos. La primera patente sobre el proceso de compresión fue en el año 1876 por el Jacob Dunton la cual simulaba a la del Ingles Brockedon. Estados Unidos innovó el proceso varios años (1879) mas tarde 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 tenia que extraer el producto y pesarlo manualmente. Cada sistema, tanto norteamericano como alemán presentaba las mismas limitaciones, necesitaban una forma de que el proceso fuese continuo tanto sin tener que pesar las muestras a comprimir. En el año 1874 (Mc Ferran) se desarrollo un modelo “rotativo intermitente” el cual cumplía esta función. Este contenía ocho punzones en un plato giratorio que contenía orificios. Es este sistema en el cual se observa por primera vez la implementación de una tolva de alimentación lo cual ayudo a deshacerse del problema de pesar cada muestra y adicional al mismo la extracción de los comprimidos.

Ambas se deben a que el punzón inferior regulaba la cantidad de muestra (polvo) y extraía la muestra simultáneamente. Este sistema no tuvo mucho éxito comercial a pesar de sus grandes avances pero cemento ideas para futuros sistemas. Estos avances fueron implementados luego en el 1895 por el norteamericano de apellido Crown para la producción de lo que hoy día se conoce como la “ primera maquina viable de uso continuo”. El sistema que este empleo fue una excéntrica-vertical de troquel la cual utilizo la tolva de alimentación para el suministro (polvo) y extracción del producto. Se puede observar hoy día como todos estos hallazgos que hacen varios siglos hemos obtenido en base de intentos y fallas dieron fruto a el proceso y maquinaria que hoy utilizamos para la producción en masa de diferentes fármacos. Estos nos permiten proveer tratamientos a diferentes enfermedades como lo son las diabetes, alergias, colesterol, baja presión, alta presión entre otras. Cabe mencionar que no todos los mencionados anteriormente son elaborados utilizando los mismos métodos de comprimir. Esto se debe a varios factores siendo estos: La naturaleza del fármaco, la dosis y el costo de operación. Existen tres métodos de compresión por lo cuales obtienen los fármacos, los cuales son: Compresión directa, Compresión vía seca y Compresión vía húmeda. Cada cual se diferencia del otro por la cantidad de operaciones que componen el proceso.

Problem

Esta investigación busca respuestas a las siguientes preguntas ¿Qué es el proceso de compresión y para que sirve?, ¿Cuántos métodos de compresión existen (si existiera mas de uno)?, ¿Que ventajas y desventajas presenta cada método de compresión?, ¿ Cual es el método de compresión mas utilizado?, ¿Qué equipo se utiliza para llevar a cabo el proceso de compresión y de que partes esta compuesto el mismo?, ¿Qué factores pueden influir o afectar el proceso de compresión?, ¿Que problemas son comunes cuando se implementa este proceso?, ¿ Que es el “Sticking and picking”?¿Qué factores causan “Sticking and Picking”?¿Que medidas o implementaciones puede ayudar a obtener un mejoramiento continuo en este proceso? El obtener contestaciones a estas preguntas puede ser de utilidad en el ámbito industrial

Methodology

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. Este problema es uno muy común enfrentado por diferentes Industrias Farmaceutica lo cual nos brinda la necesidad de conocer ¿Cómo?, ¿Por qué sucede? y ¿Como podemos solucionarlo? Para llevar a cabo esta investigación se utilizo varias publicaciones de artículos en los cuales se observaba el mismo problema y como estos brindaron un análisis para poder brindar una explicación lógica al proceso de “Sticking and Picking”. Es necesario primero conocer en que consiste dicho problema de “Sticking and Picking”. “Sticking” ocurre cuando los gránulos se pegan a punzones de la maquina de compresión y “Picking” es un problema mas específico, ya que este hace que las tabletas se peguen en el molde y provoca que el fármaco pierda su estampado característico.El analisis de articulos científicos ayudo a proveer fuente de informacion sobre el proceso y sus parametros. Estos ayudaron a proveer una respuesta a varios problema que son causantes de este la tabla a continuacion presentara los a hallazgos.

Posibles causas de “Sticking and Picking”	Explicación
Estampados de los punzones	se puede observar en los estampados con los números 0,4,6,8 y 9 y en algunas letras como lo son A, a, B, b, D, d, e, P, p, Q, y q. El autor hace mención de varios problemas mas que pueden afectar la apariencia de dichos fármacos como la falta o mal lubricación de los punzones hasta problemas de humedad en las muestras. [1]
Velocidad y Presión de los punzones	Un estudio determino que la tendencia con respecto al sticking se debe a que la velocidad de compresión aumenta. Al igual el estudio mostro que el punzón superior presenta un rol importante en el problema de adherencia (sticking) y la fuerza precompresion no debe ser alta ya que puede aumentar dureza . [2]
Punto de Fusión	La temperatura que los punzones posee debe alterarse cuando se utiliza un material que pose u punto de fusión bajo para así poder evitar el problema de adherencia del producto.[3]
Contenido de Agua	Un estudio determino que la adherencia entre partículas aumento con el aumento del contenido de agua hasta que llega a un contenido de 3% después de este porcentaje el agua se considera como un lubricante.[4]
Pulido de los Punzones	Este debe hacerse con cromio para obtener mayor resultados para largas campañas de producción.
Lubricante	El mejor lubricante a emplearse es el talco lo cual e insoluble en agua.

Conclusions

Luego de consultar escritos teóricos, publicaciones (artículos), revistas e paginas de industrias farmacéuticas, se observa como se puede llevar a cabo un análisis para identificar cual problema es el que esta afectando y como solucionarlo. Un análisis debe comenzarse una vez se tomen las muestras y se lleven a cabo las pruebas de elegancia, lo cual en una industria regulada por la FDA debe ser de cada 20 minutos. Si se presenta el problema de adherencia se debe detener el proceso y comenzar el análisis los punzones superiores como inferiores. Determinar si estos contienen algún tipo de porosidad, de presentarlo se debe pulir los mismos utilizando cromo para dejar sus lisas. Si estos no presentan daños se prosigue a determinar si la granulación de la misma presenta problemas en la fuerza de pre compresión ya que la falta de fuerza de presión (se sugiere que sea de un 16% a un 21% de la presión final) puede causar que el material no se compacte y las partículas del material lo se adhieran los suficiente para prevenir el picking. Como resultado cuando este pasa a la compresión final se rompe en el estampado. Si el problema es constante y provoca problemas de producción continuos se debe estudiar la naturaleza del granulación para determinar si esta presenta un punto de fusión bajo ya que ciertas temperaturas pueden provocar un cambio en la morfología del producto y previenen que esta compacte en su totalidad. Se puede determinar el grado de adherencia utilizando técnicas de microscopia electrónica y cromatografía liquida de alta eficiencia (HPLC) para determinar la identidad del material que se adhiere y poder determinar si es que la mezcla contiene una cantidad de agua mayor al 3% y o el lubricante que utiliza, el mejor lubricante a emplearse es el talco lo cual e insoluble en agua. Eliminacion de porosidad de los punzones utilizando cromo para pulir la cara de los mismos y asi eliminar la posibilidad de el efecto isla provocado por las insignias de punzon. El contenido de agua de la granulación debe mantenerse por debajo de un 3% para asi evitar que este se adhiera nuevamente. Al igual se determino que las técnicas de microscopia electrónica (SEM) y cromatografía liquida ayudan a determinar el grado de adherencia y proveen las herramientas necesarias para poder mantener un estudio continuo los materiales utilizados en la compresión y los punzones. Si se toman todas esta en consideración se podrá disminuir los problemas de “sticking and picking”.

Acknowledgements

Quiero agradecer al Dr. Jose Morales por proveer su respaldo y conocimiento desde el comienzo hasta el final de esta investigación Quiero agradecer a la Universidad Politécnica de Puerto Rico por su desempeño bajo las circunstancias que estamos pasando con el COVID-19 y permitirme la oportunidad de presentar mi investigación.

References

Online source

[1] tablet press operation - Techceuticals. (2008, October). Retrieved April 29, 2020, from <http://techceuticals.com/wp-content/uploads/2016/07/Article-Tablet-Press-Operation-Sticking.pdf>

Report

[2] Kakimi, K., Niwa, T., & Danjo, K. (2010). Influence of Compression Pressure and Velocity on Tablet Sticking. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 58(12), 1565–1568. doi: 10.1248/cpb.58.1565

[3] Danjo, K., Kamiya, K., & Otsuka, A. (1993). Effect of Temperature on the Sticking of Low Melting Point Materials. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 41(8), 1423–1427. doi: 10.1248/cpb.41.1423

[4] Danjo, K., Kojima, S., Chen, C. Y., Sunada, H., & Otsuka, A. (1997). Effect of Water Content on Sticking during Compression. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 45(4), 706–709. doi: 10.1248/cpb.45.706