

Aplicaciones de los procesos de compactación en la industria farmacéutica y/o biotecnológica

M. Gutiérrez Grimau

Responsable de Laboratorio de LLEAL, SA

En este trabajo se explica cómo se aplica el proceso de compactación en la industria farmacéutica y las soluciones, a nivel de equipamientos, que aportan las industrias de bienes de equipo.

En la industria farmacéutica existen distintas formas galénicas de sólidos: polvos medicinales, papelillos, tabletas, comprimidos, grageas, píldoras, cápsulas y suspensión para vía oral. De todos ellos, las cápsulas, los comprimidos y los granulados son las presentaciones donde

la compactación juega un papel más importante.

Las cápsulas son preparaciones sólidas con cubiertas duras o blandas y con formas y capacidades variables, que contienen generalmente una única dosis de principio o principios activos [1].

Los comprimidos son preparaciones sólidas que contienen una dosis unitaria de uno o más productos activos. Se obtienen por compresión de volúmenes uniformes de partículas o por otras técnicas de fabricación adecuada, tales como la extrusión, el moldeo o la criodesecación (liofilización) [2].

Los granulados son preparaciones constituidas por agregados sólidos y secos de partículas de polvo, suficientemente resistentes para permitir su manipulación [3].

Las principales razones para la granulación de polvos en la industria farmacéutica son [4]:

- Mejorar las propiedades de fluidez para los procesos de dosificación tanto en las llenadoras de cápsulas como en las comprimidoras.

- Evitar la segregación del principio o principios activos.
- Reducir el volumen aparente, minimizando el espacio de almacenamiento y maximizando el transporte.
- Reducir los riesgos asociados a la manipulación de productos en polvo.

Los procesos de granulación se dividen principalmente en dos grupos [5]: granulación seca y granulación húmeda. La granulación húmeda está ampliamente descrita en la literatura [1] y queda fuera del alcance de este artículo.

En los procesos de compactación seca el proceso se realiza mediante el uso de un equipo compuesto por un par de rodillos giratorios donde el polvo se agrega bajo alta presión (fuerzas entre los cilindros en contacto del orden de 2000 a 5000 N/mm). Las partículas de polvo se agregan cuando se compactan a altas presiones por las fuerzas de Van der Waals que aparecen por el contacto directo entre dos superficies. La alta presión aplicada sirve para mejorar el área de contacto entre superficies y la fuerza del enlace generado. En ocasiones es necesario añadir un ligante para aportar una fuerza de enlace superior.

La compactación por rodillos es el proceso de granulación seca más extendido. Presenta las siguientes ventajas respecto a otros procesos de granulación seca y frente a la granulación húmeda [6]:

- Procesado más simple.
- Requiere un aporte mínimo de energía.
- Requiere menos horas de manipulación de operario.
- Mejora el control de peso del principio activo.
- Produce partículas con una densidad reproducible.
- Mejora la compresión y la desintegración de los comprimidos.



- Evita la incorporación de agua o solventes durante la granulación.
- Utiliza menos materias primas.
- Elimina los procesos de degradación inducidos por la presencia de agua.
- Mejora los tiempos de proceso.
- Evita la segregación de partículas.
- Facilita la fabricación en continuo.
- Mejora la uniformidad de contenido
- Reduce el riesgo de explosión asociado a la manipulación de polvos.
- Permite obtener un producto seco que es totalmente escalable.

El proceso de granulación mediante rodillos se basa en la formación de enlaces entre las distintas partículas y dicho proceso consta de cuatro etapas principales:

1. Reordenamiento de las partículas: este proceso ocurre cuando las partículas se desplazan para llenar los espacios vacíos entre ellas. El aire abandona los espacios intersticiales y las partículas se aproximan entre ellas. La forma de las partículas y el tamaño son factores clave en este proceso. Las partículas esféricas tienden a tener una menor movilidad que otro tipo de partículas porque, en general, su empaquetamiento ya es bueno de inicio.

2. Deformación de las partículas. Este proceso se da cuando se aumentan las fuerzas de compresión y provoca que los puntos de contacto entre las distintas partículas donde se da dicha deformación.

3. Fragmentación de las partículas. A medida que aumentan las fuerzas de compresión, las partículas se rompen creando múltiples puntos de contacto (y potencialmente de enlace) entre ellas.

4. Formación del enlace. Debido a los fenómenos descritos en los puntos 2 y 3 se crean nuevos enlaces entre las partículas. Está aceptado que estos enlaces se dan a nivel molecular debido a las interacciones entre fuerzas de Van der Waals.

En este artículo presentamos la compactación de diferentes medios de cultivo mediante el uso de un equipo con rodillos. Nuestro cliente desea granular el producto para evitar la formación de polvo durante las manipulaciones del material. El caldo en particular es triptona (de uso muy extendido en cualquier laboratorio de microbiología). El producto de partida tiene una distribución de partícula muy amplia, pero todas las partículas tienen un tamaño inferior a las 500 μm .

Se realizan dos ensayos extremos teniendo siempre en mente que el propósito final es reducir el polvo. Para ello la diferencia entre ambos ensayos será la presión aplicada manteniendo los parámetros de alimentación de sólidos y velocidad de rodillos constantes y en su valor mínimo. Las

placas obtenidas en ambos ensayos se granulan por malla de 2.5 mm para obtener un producto con una buena fluidez. Los resultados obtenidos y el aspecto del producto se muestran en las Figuras 1 y 2 respectivamente.

FIGURA 1.



FIGURA 2. Imagen del producto inicial (parte superior), placas a la salida de los rodillos (parte inferior izquierda) y granulado por tamiz de 2.5 mm (parte inferior derecha)

Tal como era previsible la reducción de la presión provoca un aumento de finos debido a la reducción de la aproximación entre partículas y la deformación plástica. La definición de las condiciones depende no solo de la dureza o friabilidad del producto obtenido, sino de la producción, la temperatura máxima que puede resistir el material, etc. pero es una técnica que debe ser muy tenida en cuenta para todas aquellas industrias donde la granulación tiene un papel estratégico.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Farmacopea Española, 5ª Ed, 01/2008,0016
- [2] Farmacopea Española, 5ª Ed, 01/2013,0478
- [3] Farmacopea Española, 5ª Ed, 01/2008,0499
- [4] Kristensen, H.G, Schaefer, T. Granulations. Swarbrick, J. Boyland, J. eds. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. Vol 7. New York: Marcel Dekker, 1993;121-126
- [5] Shanmugam S. Granulation techniques and technologies: recent progresses. Bioimpacts. 2015;5(1):55-63. doi:10.15171/bi.2015.04
- [6] Miller, R.W. Roller compaction technology. Parikh, D.M, ed. Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology. Vol. 81, New York: Marcel Dekker. Inc, 1997, 99-150.