Artículo de investigación tecnológica

Desarrollo y caracterización de un coprocesado a base de polietilenglicol para comprimidos orodispersables

Perla García-Guzmán*, Leticia Ortega Almanza, Kendra Ivon Sorroza Martínez, Liliana Schifter Aceves & Pedro Salim García Ramírez

Departamento de Sistemas Biológicos, División de Ciencias Biológicas y de la Salud, Universidad Autónoma Metropolitana (UAM) Campus Xochimilco, Calzada del Hueso 1100, Coapa, Villa Quietud, Coyoacán, 04960 Ciudad de México (CDMX), México

Autora para correspondencia: pgarcía@correo.xoc.uam.mx

Recibido: 24 de febrero de 2026
Corregido: 25 de abril de 2026
Aceptado: 27 de abril de 2026

https://doi.org/10.15446/rcciquifa.v55n3.129586

RESUMEN

Introducción: Los coprocesados son como una alternativa innovadora para reducir la cantidad de excipientes necesarios para la obtención de comprimidos, además de mejorar las propiedades fisicoquímicas de los fármacos y optimizar los procesos en la industria farmacéutica. Por otro lado, los comprimidos orodispersables son formas sólidas que se disuelven en segundos en la cavidad bucal y facilitan la administración en pacientes con problemas de deglución. **Objetivo:** Desarrollar y caracterizar un coprocesado a base de polietilenglicol 6000 (PEG 6000) para comprimidos orodispersables mediante granulación por fusión, empleando diseño de experimentos, así como evaluar su perfil de compactabilidad. **Métodos:** Se empleó un diseño de experimentos factorial completo 3^2 para evaluar el impacto de Polietilenglicol 6000 y de croscaramelosa sódica sobre las variables de respuesta: Índice de Carr, Índice de Hausner, ángulo de reposo. Posteriormente se obtuvieron comprimidos placebo y se caracterizaron mediante el perfil de compactabilidad y pruebas farmacopéicas incluyendo friabilidad, dureza y tiempo de desintegración. **Resultados:** Se obtuvieron 9 formulaciones que presentaron excelentes propiedades de flujo y compresibilidad. Los comprimidos cumplieron con las especificaciones farmacopéicas y presentaron tiempos de desintegración de 25 a 426 s. Se observo que el desempeño del coprocesado dependió de un equilibrio entre plasticidad proporcionada con el PEG, fragmentación de la lactosa e hinchamiento de la croscaramelosa. **Conclusiones:** las formulaciones F1 y F4 presentaron adecuada fluidez, resistencia mecánica con σ_t ~2,5–3,0 MPa y rápida desintegración para su aplicación en comprimidos ODT.

Palabras clave: comprimido orodispersable; ODT; coprocesado; PEG; compactabilidad; diseño de experimentos.

SUMMARY

Development and characterization of a polyethylene glycol-based coprocessed for orodispersible tablets

Introduction: Coprocessed excipients have emerged as an innovative alternative to reduce the number of excipients required for tablet manufacturing, while improving the physicochemical properties of active pharmaceutical ingredients and optimizing pharmaceutical processing. Orodispersible tablets

(ODTs) are solid dosage forms that disintegrate within seconds in the oral cavity, facilitating administration in patients with swallowing difficulties. **Objective:** To develop and characterize a polyethylene glycol 6000 (PEG 6000)-based coprocessed excipient for orodispersible tablets prepared by melt granulation, using a design of experiments (DoE) approach, and to evaluate its tabletability profile. **Methods:** A full factorial 3^2 experimental design was employed to assess the impact of polyethylene glycol 6000 and sodium croscarmellose on the response variables: Carr's Index, Hausner Ratio, and angle of repose. Subsequently, placebo tablets were prepared and characterized through tabletability profiling and pharmacopeial tests, including friability, hardness, and disintegration time. **Results:** Nine formulations were obtained, exhibiting excellent flowability and compressibility properties. The tablets complied with pharmacopeial specifications and showed disintegration times ranging from 25 to 426 s. The performance of the coprocessed excipient was found to depend on a balance between the plastic deformation provided by PEG, lactose fragmentation, and the swelling capacity of sodium croscarmellose. **Conclusions:** Formulations F1 and F4 demonstrated adequate flow properties, suitable mechanical strength ($\sigma_t \approx 2.5–3.0$ MPa), and rapid disintegration, supporting their potential application in ODT formulations.

Keywords: orodispersible tablet; ODT; coprocessed excipient; PEG; tabletability; design of experiments.

RESUMO

Desenvolvimento e Caracterização de um coprocesso à base de polietilenoglicol para comprimidos orodispersíveis

Introdução: Os coprocessos representam uma alternativa inovadora para reduzir a quantidade de excipientes necessários na produção de comprimidos, além de melhorar as propriedades físico-químicas dos fármacos e otimizar os processos na indústria farmacêutica. Comprimidos orodispersíveis são formas farmacêuticas sólidas que se dissolvem em segundos na cavidade oral, facilitando a administração a pacientes com dificuldades de deglutição. **Objetivo:** Desenvolver e caracterizar um coprocesso à base de polietilenoglicol 6000 (PEG 6000) para comprimidos orodispersíveis utilizando granulação por fusão e planejamento experimental, e avaliar seu perfil de compactabilidade. **Métodos:** Um planejamento experimental fatorial completo 3^2 foi utilizado para avaliar o impacto do polietilenoglicol 6000 e da croscarmelose sódica nas variáveis de resposta: índice de Carr, índice de Hausner e ângulo de repouso. Comprimidos placebo foram obtidos e caracterizados por meio de perfil de compactabilidade e testes farmacopeicos, incluindo friabilidade, dureza e tempo de desintegração. **Resultados:** Nove formulações foram obtidas, apresentando excelentes propriedades de fluxo e compressibilidade. Os comprimidos atenderam às especificações farmacopeicas e apresentaram tempos de desintegração variando de 25 a 426 segundos. O desempenho do comprimido coprocessado mostrou depender do equilíbrio entre a plasticidade proporcionada pelo PEG, a fragmentação da lactose e o inchamento da croscarmelose. **Conclusões:** As formulações F1 e F4 apresentaram fluidez, resistência mecânica (σ_t ~2,5–3,0 MPa) e desintegração rápida adequadas para uso em comprimidos orodispersíveis.

Palavras-chave: comprimido orodispersível; ODT; coprocessado; PEG; compactabilidade; planejamento experimental.

1. INTRODUCCIÓN

En la actualidad la formulación de productos farmacéuticos sólidos enfrenta diversos desafíos, principalmente relacionados con la necesidad de incorporar múltiples excipientes para garantizar propiedades adecuadas. Para superar estos desafíos, los coprocesados se presentan como una alternativa innovadora que reduce la cantidad de excipientes necesarios, y permite también optimizar las propiedades fisicoquímicas de los fármacos y los procesos productivos en la industria. Los excipientes coprocesados son una combinación de dos o más excipientes que

poseen ventajas que no se pueden obtener de una mezcla física de excipientes. Se considera que las propiedades que se mejoran incluyen las propiedades físicas y mecánicas que ayudan a resolver problemas de la formulación como la fluidez de los polvos, compresibilidad, compatibilidad, higroscopicidad, palatabilidad, disolución, desintegración, generación de polvo, etc. [1-3]. Generalmente, los coprocesados se obtiene por métodos de fabricación especializados como la granulación, secado por aspersión, extrusión, entre otros. Una de las principales técnicas para la obtención de coprocesados es la granulación por fusión, en la cual se emplea un agente aglutinante que es sólido a temperatura ambiente, pero se funde durante el proceso (50-90 °C), con su posterior enfriamiento, permitiendo la formación de gránulos [1].

Los comprimidos orodispersables (ODT), también conocidos como Fast Dissolving Tablets, (FDT) o Mouth dissolving/ disintegrating tablets (MDTs) son formas sólidas que se disuelven de manera instantánea en la cavidad bucal sin necesidad de líquidos adicionales en su administración. Este tipo de sistemas presentan una desintegración rápida de 15 a 120 segundos en la cavidad bucal, facilitando la absorción directa a través de la mucosa bucal [4]. Los ODT son adecuados para las personas que se les dificulta la deglución. Los problemas relacionados con la deglución afectan aproximadamente al 35% de la población total, especialmente a los niños, ancianos, personas con trastornos neurológicos o del desarrollo, así como aquellos que experimentan náuseas o afecciones como la disfagia [5, 6]. El Polietilenglicol (PEG) es un poliéter compuesto por unidades repetidas de etilenglicol [-($CH_2CH_2O)_n$], es un sólido blanco y ceroso, de baja toxicidad, soluble en agua y en muchos disolventes orgánicos. El PEG presenta alta flexibilidad estructural, biocompatibilidad, anfifilicidad, y alta capacidad de hidratación [7]. El PEG 6000 cuenta con diversas aplicaciones en la industria farmacéutica tales como agente aglutinante en la formulación de comprimidos, mejorar la solubilidad de fármacos y favorecer una mayor biodisponibilidad [5, 7].

El presente trabajo tiene como objetivo desarrollar y caracterizar un coprocesado de liberación inmediata a base de PEG 6000 que pueda ser empleado en la obtención de comprimidos orodispersables. A través de un diseño factorial completo 3^2 se buscó evaluar el impacto del porcentaje de PEG 6000 y porcentaje de croscarmelosa sódica en propiedades como índice de Carr, Índice de Hausner y ángulo de reposo siguiendo las pruebas farmacotécnicas indicadas en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM 13ª Edición) [8]. Así como evaluar el perfil de compactabilidad y tiempo de desintegración en comprimidos placebo.

2. MATERIALES Y MÉTODOS

2.1. Materiales

El Polietilenglicol 6000 (PEG 6000) se obtuvo de GYLSA S.A de C. V, la croscaramelosa sódica (CS), lactosa monohidratada (LM), estearato de magnesio se obtuvieron de Química Lufra, México.

2.2. Metodología

Se propuso la formulación y fabricación de un coprocesado mediante un diseño de experimentos factorial completo 3^2. Como factores de estudio se evaluó el efecto de la cantidad de PEG 6000 (%) y cantidad de CS (%) en tres niveles de estudio **(Tabla 1)**, y la formulación se ajustó empleando LM. Las variables de respuesta evaluadas fueron las propiedades de flujo de los coprocesados como el ángulo de reposo (°), índice de Carr, el índice de Hausner y el tiempo de desintegración (s) en comprimidos placebo. Se realizó un análisis estadístico en el software

Statgraphics Centurión® XVI y se consideró un valor de p<0,05 estadísticamente significativo. Finalmente se evaluó el perfil de compactabilidad mediante la determinación de la resistencia a la tracción a diferentes fuerzas de compresión.

Tabla 1. Composición de las formulaciones por diseño factorial completo 3^2

Formulación	PEG (%)	CS (%)	LM (%)
F1	10	4	86
F2	20	4	76
F3	30	4	66
F4	10	7	84
F5	20	7	74
F6	30	7	64
F7	10	10	80
F8	20	10	70
F9	30	10	60

2.2.1. Fabricación mediante granulación por fusión

Para la elaboración del coprocesado se empleó el método de granulación por fusión. Las materias primas se tamizaron (malla #30) y mezclaron en un mezclador de pantalón durante 5 minutos a 50 rpm. Posteriormente, se transfirió la mezcla a un mortero y se sometió a calentamiento mediante baño maría a 70°C durante 10 min con agitación constante. El PEG 6000 se fundió actuando como líquido de unión entre las partículas y dando lugar a la formación del granulado. Posteriormente, la mezcla se enfrió en baño de hielo y una vez finalizado el proceso se realizó una molienda y tamizado hasta obtener el tamaño de partícula deseado (malla #18).

2.2.2. Evaluación reológica de los gránulos

La caracterización reológica de los gránulos se llevó a cabo mediante parámetros de precompresión tales como determinaciones de densidad aparente y compactada, índice de Carr (IC), Índice de Hausner (IH), y ángulo de reposo (AR) (n=3) de acuerdo a la FEUM 13ª edición.

2.2.3. Perfil de compactabilidad

Se realizó la compresión de las 9 formulaciones a diferentes fuerzas de compresión empleando punzones redondos de cara plana de 13 mm de diámetro en una prensa hidráulica (Enerpac P392). Los comprimidos se mantuvieron en un desecador durante 24 h para permitir la recuperación elástica antes del análisis. Se estudiaron 5 fuerzas de compresión en un intervalo de 6 a 34 MPa para el perfil de compactabilidad mediante la determinación de la resistencia a la tracción **(σ_t)** o Tensil Strengh (MPa) **(Ecuación 1)**. Donde *F* es la fuerza de fractura, *D* el diámetro y *t* el espesor del comprimido [9].

$$\sigma_t = \frac{2F}{\pi DT} \qquad \text{(Ecuación 1)}$$

2.2.4. Obtención y evaluación de calidad de los comprimidos

Se prepararon comprimidos placebo empleando estearato de magnesio como lubricante (1%) (tableteadora monopunzonica Korsch) empleando punzones cóncavos de 8 mm con una masa de 120 mg (≤500 mg recomendación ODT FDA) [10]. Posteriormente se evaluaron los comprimidos obtenidos en cuanto a variación de peso (balanza analítica Shimadzu), dureza (durómetro Erweka), friabilidad (Friabilizador Elecsa) y tiempo de desintegración (Desintegrador Labindia DT1000) de acuerdo a la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) 13ª edición [8].

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1. Evaluación reológica de los gránulos

Los coprocesados se obtuvieron mediante un proceso de granulación por fusión, lo que permitió alcanzar un tamaño de partícula uniforme, así como propiedades reológicas y de compresibilidad favorables. Los gránulos obtenidos presentaron una morfología homogénea con un color blanco característico libres de partículas extrañas **(Figura 1a)**. En la **Tabla 2** se resumen los resultados de los principales parámetros de precompresión evaluados. Todas las formulaciones evaluadas exhibieron una mejora en su comportamiento en términos de fluidez, ya que presentan mejores resultados en comparación con los excipientes sin coprocesar. Destacan las formulaciones F3, F4, F5 y F9 debido a que mostraron un flujo excelente y propiedades de compresibilidad favorables ya que los valores de IC, que oscilaron entre 17,38 a 17,92. En cuanto a los valores obtenidos para IH (1.21-1.33) indican una fluidez aceptable. En cuanto al AR, los resultados obtenidos (7,39° - 8,22°) indican una fluidez excelente de acuerdo a los valores de referencia de la FEUM [8], además los resultados obtenidos fueron superiores a trabajos reportados previamente de en la literatura acerca de coprocesados elaborados a base de PEG 6000 [11].

Tabla 2. Evaluación reológica de gránulos (n=3)

Formulación	Densidad aparente (g/mL)	Densidad compactada (g/mL)	Índice de Carr	Índice de Hausner	Ángulo de reposo (º)
F1	0,57±0,02	0,72±0,06	20,87±3,80	1,27±0,06	7,84±0,12
F2	0,55±0,02	0,70±0,06	21,46±5,71	1,28±0,09	7,67±0,27
F3	0,54±0,02	0,69±0,08	17,38±3,12	1,21±0,05	7,86±0,50
F4	0,53±0,03	0,68±0,09	17,87±5,27	1,22±0,08	8,08±0,15
F5	0,53±0,06	0,67±0,11	17,92±6,54	1,22±0,09	7,39±0,20
F6	0,53±0,08	0,65±0,12	18,56±0,94	1,23±0,01	8,22±0,25
F7	0,52±0,09	0,64±0,13	24,43±5,11	1,33±0,09	7,92±0,45
F8	0,52±0,04	0,63±0,09	21,66±3,61	1,28±0,06	7,45±0,18
F9	0,53±0,01	0,64±0,03	17,92±6,82	1,22±0,11	7,95±0,22

En el análisis estadístico de las propiedades reológicas se evaluaron como variables de respuesta el IC, IH y AR ya que permiten inferir el grado de cohesividad interparticular y la eficiencia de empaquetamiento. Las propiedades de flujo son determinantes en el desempeño del polvo durante el llenado de matriz y la uniformidad de masa, particularmente en sistemas diseñados para compresión directa. Mediante las gráficas de efectos principales se pudo visualizar la influencia de cada factor sobre la respuesta **(Figura 1)**. El incremento en el porcentaje de PEG 6000 contribuyó a una mejora en las propiedades reológicas, como lo demuestra la reducción de los IC y IH **(Figura 1b y d)**. Esto se puede deber a que el PEG 6000 permite obtener partículas más densas, menos porosas, con morfologías más redondeadas y con menor rugosidad al actuar como agente aglutinante fundido.

La CS mostró un comportamiento bifásico, ya que en el nivel bajo e intermedio (4–7%) puede contribuir a la formación de gránulos más homogéneos, pero en un nivel alto (10%), su naturaleza fibrosa puede incrementar el entrelazamiento mecánico o aumentar la fricción interparticular. Sin embargo, este fenómeno no se observó a altas concentraciones de PEG.

El ángulo de reposo mostró una tendencia no lineal en función del PEG **(Figura 1c)**, en el nivel medio mejora la esfericidad y reduce la fricción favoreciendo el deslizamiento interparticular. Sin embargo, en el nivel alto puede aumentar la cohesividad superficial incrementando las fuerzas de adhesión sólido-sólido. Esto indica que existe un umbral óptimo de PEG donde la morfología granular es favorable para el flujo. En general se observó que el PEG domina el comportamiento reológico pero la CS puede influir en el empaquetamiento y la fricción interna.

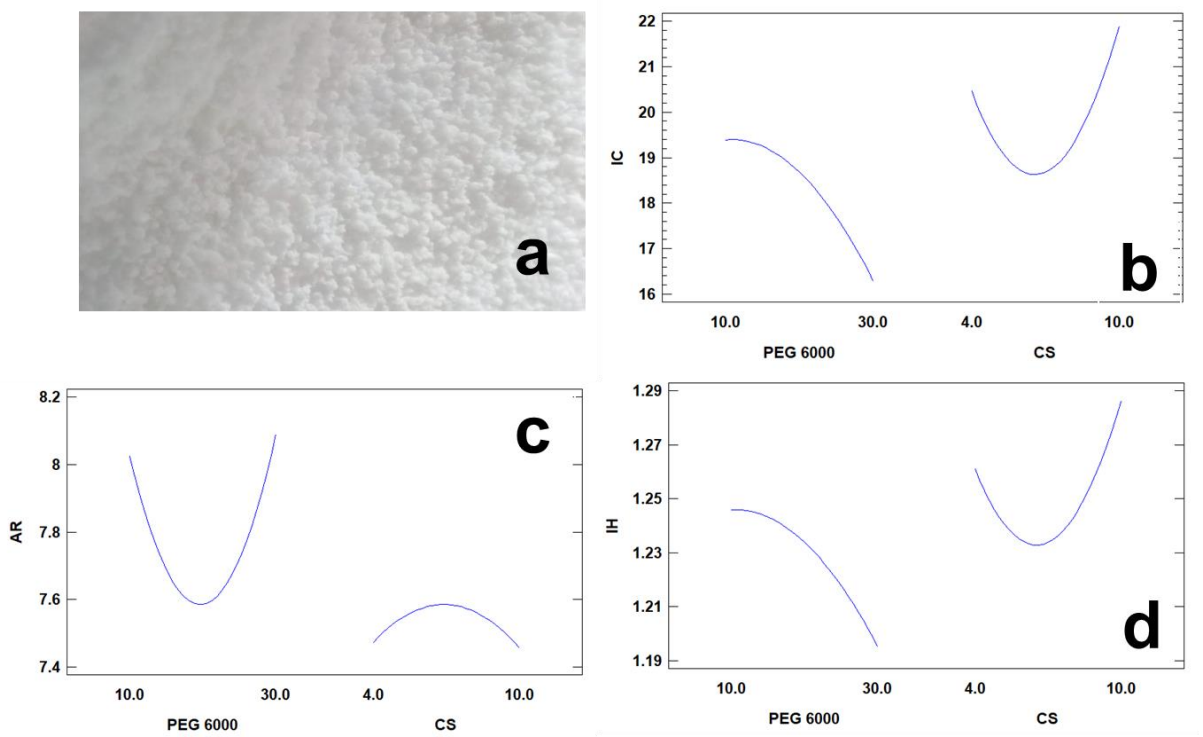

Figura 1. Apariencia de coprocesados (a), gráficas de efectos principales sobre las variables de respuestas reológicas de IC (b), AR (c) e IH (d).

3.2. Perfil de compactabilidad

La compactabilidad se entiende como la capacidad de un polvo o granulado para producir comprimidos de una resistencia mecánica determinada bajo una presión de compactación dada. Se expresa mediante la relación entre la resistencia a la tracción (σ_t) y la presión de compresión aplicada [3]. La **resistencia a la tracción (σ_t)** es uno de los parámetros mecánicos más relevantes en tecnología farmacéutica sólida porque describe la **cohesión intrínseca del compacto**. Es decir, la capacidad del comprimido para resistir esfuerzos tensiles antes de fracturarse [9, 12]. El perfil de compactabilidad de los coprocesados se evaluó en el intervalo de 6,89–34,47 MPa (**Tabla 3)**. Todas las formulaciones mostraron un incremento de σ_t con el aumento de la presión de compresión. Lo cual es consistente con la progresiva densificación de las partículas y el incremento del área de contacto interparticular **(Figura 2)**. No obstante, se observaron diferencias composicionales significativas en el régimen de baja presión (≤13,79 MPa), mientras que a presiones ≥27,58 MPa se evidenció una convergencia de los valores de σ_t (2,77–3,12 MPa), indicando la aproximación a un límite estructural de compactación.

A 6,89 MPa, σ_t varió entre 1,44 y 2,69 MPa, reflejando diferencias en la eficiencia de formación de enlaces sólidos en etapas tempranas de compactación. En contraste, a 34,47 MPa se observó que, una vez alcanzado un determinado nivel de fracción sólida crítica, la resistencia

mecánica está gobernada por la capacidad intrínseca de enlace del sistema y no por la presión aplicada.

El PEG, incorporado mediante granulación por fusión, actúa como aglutinante capaz de promover la deformación plástica y formación de puentes sólidos tras su solidificación, similar a otros coprocesados obtenidos por el método de co-fusión [3]. El incremento del contenido de PEG de 10% a 20% produjo un aumento consistente de σ_t en todos los niveles de CS a 6,89 MPa. Este comportamiento indica una mejora en la eficiencia de enlaces interparticulares, lo cual se puede atribuir una mayor deformación plástica, favoreciendo el área de contacto, así como al aumento de puentes sólidos. Sin embargo, se observó que el aumento a 30% de PEG mostró una respuesta no lineal. Mientras que F9 (30% PEG, 10% CS) presentó el mayor valor inicial de σ_t =2,69 MPa, F6 (30% PEG, 7% CS) mostró una disminución a σ_t =1,44 MPa. Esto sugiere que concentraciones elevadas de PEG puede incrementar la recuperación elástica post-compresión, además de disminuir la fracción de lactosa disponible para fragmentación. Por lo que el efecto del PEG presenta una ventana óptima de concentración. El valor máximo de σ_t (3,12 MPa, F2) se alcanzó con 20% PEG y 76% LM, lo que sugiere que la máxima eficiencia de compactación ocurre cuando coexisten una fracción suficiente de material frágil para generar superficies nuevas, y una fase plástica capaz de consolidar dichas superficies mediante puentes sólidos [3].

Los resultados obtenidos fueron superiores a trabajo previos reportados en la literatura a base de coprocesados de manitol y PEG 6000 (σ_t=2,34 - 2,77 MPa) empleando proporciones de PEG 6000 ≤10 % [13].

La LM (60–86%) constituye la fase frágil dominante del sistema. Su comportamiento bajo compresión se caracteriza por fragmentación, generando nuevas superficies de enlace. En formulaciones con 60% LM (F9), el incremento adicional de PEG no produjo una mejora proporcional en la resistencia final, lo que confirma que una reducción excesiva de la fase frágil limita la capacidad de reforzamiento estructural. Por otro lado, la CS (4–10%) es un material con limitada capacidad de deformación plástica, por lo que su contribución mecánica es secundaria, ya que su función principal es actuar como desintegrante. Se observo que, a baja presión, el incremento a 10% CS, los valores de σ_t aumentaron únicamente cuando coexistía con ≥20% PEG, lo que sugiere una posible interacción sinérgica. Sin embargo, a presiones altas, el aumento de CS no generó incrementos proporcionales en σ_t, lo cual es coherente con su limitada contribución a las propiedades mecánicas del sistema. La convergencia de σ_t a presiones ≥27,58 MPa indica la aproximación a un límite de densificación. Finalmente, se observó que el régimen óptimo (~20% PEG) corresponde a una microestructura donde la fragmentación de la LM y la deformación plástica del PEG actúan sinérgicamente. Los resultados obtenidos fueron cercanos a coprocesados como el Avicel HFE-102 y Avicel PH102 que en estudios previos presentaron una compactabilidad significativamente superior frente a otros excipientes, generando comprimidos de alta resistencia mecánica (σ_t ~3 MPa) incluso a bajas presiones de compactación (~50 MPa) [2].

Los valores de σ_t observados (~1.5–3.0 MPa) están dentro o por encima de los rangos reportados en la literatura para formulaciones de ODT, como las observadas en comprimidos de microfibras de itraconazol (~1.0–1.8 MPa) [14] (14) y en comparaciones industriales donde se considera que σ_t entre ~1.7–2.0 MPa es aceptable para integridad mecánica [15]. En contraste, otras formulaciones de ODT obtenidas a base de excipientes convencionales muestran σ_t más bajas (~0.45–0.62 MPa), reflejando sistemas menos compactables [16].

Tabla 3. Resistencia a la tracción (MPa) (*Tensil Strenght*) (n=5) de las diferentes formulaciones

Fuerza de compresión (MPa)	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9
6,89	1,52	2,17	2,11	1,48	2,13	1,44	1,45	2,19	2,69
13,79	2,28	2,78	2,63	2,29	2,77	2,18	2,52	2,66	2,83
20,68	2,76	2,82	2,73	2,60	2,91	2,74	2,80	2,86	2,80
27,58	2,87	3,07	2,97	2,92	2,88	2,81	2,81	2,93	2,85
34,47	3,03	3,12	2,98	3,02	2,88	2,94	2,95	2,88	2,77

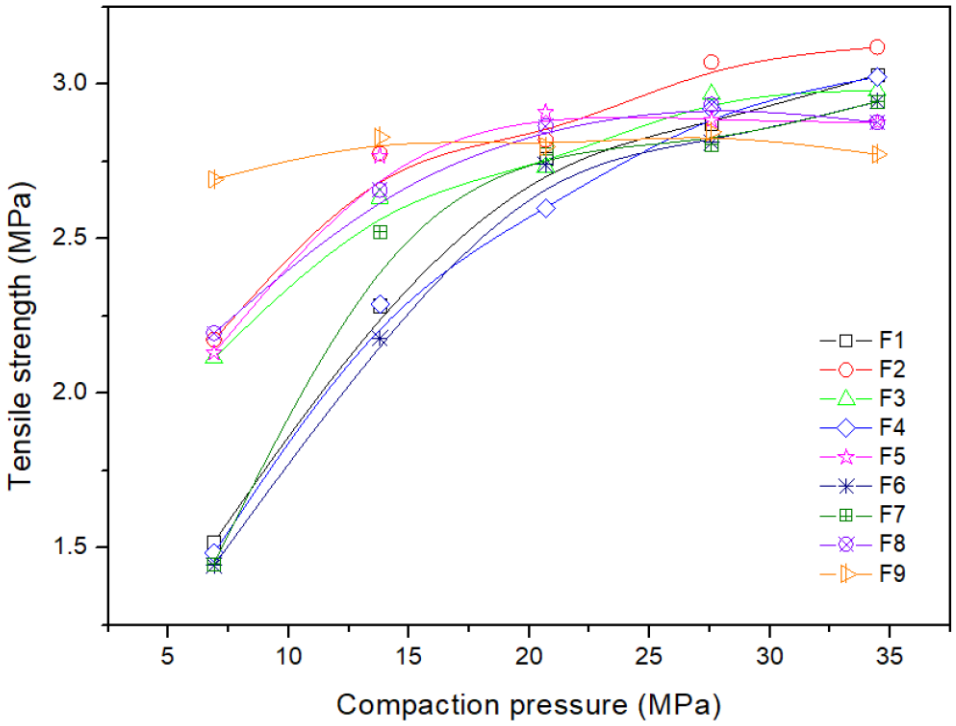

Figura 2. Perfil de compactabilidad para las 9 formulaciones de corpocesados.

3.3. Evaluación de calidad de los comprimidos

Todas las formulaciones permitieron obtener comprimidos redondos de color blanco con una apariencia blanca uniforme, una superficie lisa y brillosa, sin partículas extrañas **(Tabla 3)**. Todas las formulaciones mostraron masa promedio de 120 mg una variación de peso de CV≤ 5%, cumplieron con las especificaciones de dureza deseadas (2-5 Kp) y friabilidad (<1%).

Tabla 4. Propiedades físicas de los comprimidos placebo

Formulación	Peso (mg)	Peso CV (%)	Dureza (Kp)	Tiempo de desintegración (s)
F1	120,19±3,78	3,15	3,84±0,81	25
F2	124,89±2,17	1,74	4,10±0,44	63
F3	120,04±1,28	1,07	3,97±0,64	390
F4	122,04±2,15	1,77	2,57±0,36	31
F5	120,77±2,79	2,31	3,87±0,37	239
F6	123,97±2,93	2,37	4,86±0,17	426
F7	120,80±2,67	2,21	2,66±0,44	91

F8	124,83±0,09	0,07	4,71±0,07	312
F9	124,93±0,16	0,13	3,95±0,01	325

En el diseño del coprocesado se buscó **maximizar la resistencia mecánica sin comprometer el tiempo de desintegración [2]**. En cuanto al tiempo de desintegración de acuerdo a la Farmacopea de los Estados Unidos (USP), las ODT deberían desintegrarse en cuestión de segundos al entrar en contacto con la saliva en la boca, mientras que, según la Farmacopea Europea, el comprimido tiene que desintegrarse dentro en un tiempo máximo de 3 minutos. Por otro lado, la FDA ha recomendado que las ODT deben tener un tiempo de desintegración de 30 s [4, 10, 17].

De las 9 formulaciones se observó que las formulaciones F1, F2, F4 y F7 (25 a 91 s) cumplen con la especificación de la Farmacopea Europea, y la F1 (25 s) cumple con la FDA. Además, esta formulación presento menor tiempo de desintegración respecto a otras formulaciones de comprimidos ODT empleando PEG 4000 y superdesitengrantes (~35s) [18].

En el análisis estadístico se observó que el porcentaje de PEG 6000 tiene un impacto estadísticamente significativo ($p<0,05$) en cuanto al tiempo de desintegración de los comprimidos. La gráfica de efectos principales **(Figura 3a)** indica que el % de PEG 6000 afecta de forma lineal. Por otro lado, en cuanto al % de CS ($p>0,05$) sugiere que concentraciones del 4% se encuentra un punto óptimo para obtener tiempos de desintegración menor, sin embargo, sugiere que a mayores concentraciones (≥5%) este efecto puede disminuir y prolongar el tiempo de desintegración [19]. La CS es un desintegrante conocido con propiedades de hinchamiento de 4-8 veces su volumen original. Sin embargo, en proporciones superiores al 5% puede formar una capa de gel viscosa que actúa como una barrera para la desintegración del comprimido [19].

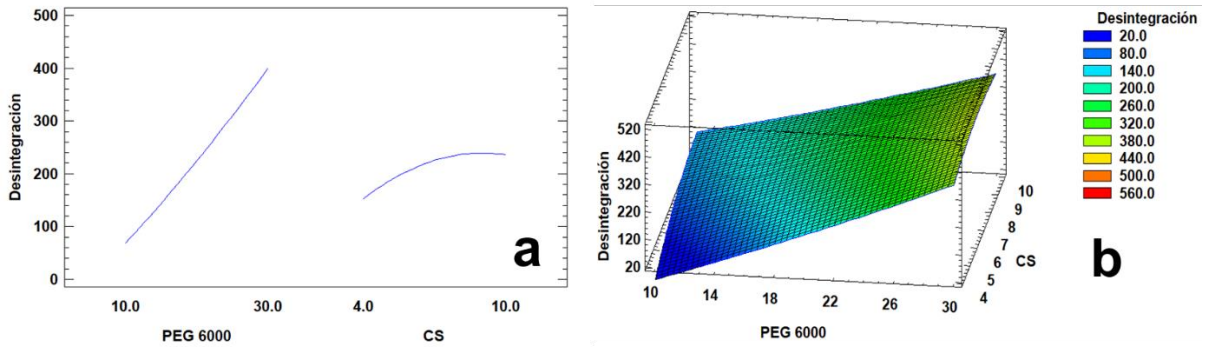

Figura 3. Gráfica de efectos principales sobre el tiempo desintegración (a) y gráfica de superficie de respuesta estimada sobre la desintegración (b).

Los tiempos de desintegración muestran una variabilidad marcada (25–426 s) y revelan un patrón claramente dependiente del contenido de PEG 6000, 10 % (25-91 s), 20% (63-312 s) y 30 % (325 y 426 s). Se observó un incremento del tiempo de desintegración al aumentar el contenido de PEG, lo que confirma un antagonismo entre la cohesión mecánica y la velocidad de desintegración**.** Mientras que el perfil de compactabilidad mostró un óptimo desempeño mecánico alrededor de 20% PEG ($\sigma_t \approx 3$ MPa) [2], la desintegración se ve significativamente retardada a concentraciones ≥20%, especialmente al 30%.

Desde el punto de vista microestructural, el PEG 6000 cumple tres funciones críticas, la **f**ormación de puentes sólidos tras solidificación, **i**ncremento del área real de contacto por deformación plástica y la **r**educción de porosidad efectiva a medida que aumenta su proporción.

A 30% PEG (F3, F6, F9), los tiempos de desintegración (325–426 s) indican la formación de una matriz parcialmente continua**,** donde la penetración del agua se ve limitada y la disolución del PEG no genera poros secundarios suficientes para compensar la densificación inicial.

El incremento de CS (4 a 10%) mostró un efecto dependiente del contenido de PEG. A 10% PEG, se observó que el aumento de CS no logró disminuir el tiempo en desintegración. Esto indica que la presión de hinchamiento generada por CS no es suficiente para superar la cohesión impuesta por la red rica en PEG. Las formulaciones con mayor resistencia mecánica inicial a baja presión (F2, F8 y F9) no mostraron mejor desempeño de desintegración para ODT.
En ODT, los criterios regulatorios y tecnológicos generalmente establecen un tiempo de desintegración < 30 s (FDA) y resistencia mecánica ≥2 MPa ya que se considera que son lo suficientemente resistentes como para soportar las operaciones típicas de envasado y recubrimiento [2]. Bajo este marco las formulaciones F1 (25 s) **y** F4 (31 s) con 10% de PEG cumplen de mejor manera ambos criterios de funcionalidad. Esto demuestra que el óptimo mecánico (~20% PEG) no coincide con el óptimo funcional para ODT, lo cual es consistente con la literatura en sistemas plastificados [19].

4. CONCLUSIONES

Se desarrollaron nueve formulaciones de un coprocesado mediante granulación por fusión, obteniéndose comprimidos con tiempos de desintegración entre 25 y 426 s, donde bajas concentraciones de PEG (10%) y niveles intermedios de croscarmelosa (4–7%) permitieron alcanzar desintegraciones ≤60 s que cumplen con las especificaciones internacionales de la USP, FDA y Farmacopea Europea. Todos los sistemas mostraron propiedades de flujo adecuadas y aptitud para compresión directa. La resistencia a la tracción aumentó con la presión, alcanzando valores adecuados mediante un mecanismo combinado de fragmentación y deformación plástica. El PEG actuó como aglutinante mejorando la cohesión, aunque en proporciones altas redujo la porosidad y la penetración del medio acuoso. La croscarmelosa mejoró la desintegración en concentraciones bajas, pero a niveles altos incrementó la porosidad y modificó la eficiencia de compactación. En conjunto, el desempeño del coprocesado dependió de un equilibrio entre plasticidad, fragmentación e hinchamiento, siendo óptimas las formulaciones F1 y F4 con adecuada fluidez, compactibilidad y rápida desintegración para su aplicación en comprimidos ODT.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

REFERENCIAS

1. B. Vishal, A. Dhingra, B. Chopra & K. Guarve. Co-processed excipients: Recent advances and future perspective. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, **71**, 103316 (2022). https://doi.org/10.1016/j.jddst.2022.103316
2. B.J. Bowles, K. Dziemidowicz, F.L. Lopez, M. Orlu, C. Tuleu, A.J. Edwards & T.B. Ernest. Co-processed excipients for dispersible tablets –Part 1: Manufacturability. *AAPS PharmSciTech*, **19**(6), 2598–2609 (2018). https://doi.org/10.1208/s12249-018-1090-4

3. Y. Apeji, F. Haruna, A. Oyi, A. Isah & T. Allagh. Design and characterization of the material attributes of a co-processed excipient developed for direct compression tableting. *Acta Pharmaceutica Sciencia*, **57**(4), 39–56 (2019). https://doi.org/10.23893/1307-2080.aps.05723
4. M.P. Ghourichay, S.H. Kiaie, A. Nokhodchi & Y. Javadzadeh. Formulation and quality control of orally disintegrating tablets (ODTs): Recent advances and perspectives. *BioMed Research International*, **2021**, 618934 (2021). https://doi.org/10.1155/2021/6618934
5. S.S. Kolipaka, L.A. Junqueira, E.J. Pathrapankal, D. Douroumis & V. Trivedi. Preparation of Felodipine–PEG solid dispersions by solvent-free scCO2 processing and their translation into orally disintegrating tablets. *ACS Omega*, **11**(7), 12766–12778 (2026). https://doi.org/10.1021/acsomega.5c13416
6. M. Shubhrat, A. Singh, A.P. Varshney &A. Sharma. Advancing oral drug delivery: The science of fast dissolving tablets (FDTs). *Intelligent Pharmacy*, **2**(4), 580–587 (2024). https://doi.org/10.1016/j.ipha.2024.01.011
7. A.A. D'souza & R. Shegokar. Polyethylene glycol (PEG): A versatile polymer for pharmaceutical applications. *Expert Opinion on Drug Delivery*, **13**(9), 1257–1275 (2016). https://doi.org/10.1080/17425247.2016.1182485
8. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 12 ed. Secretaria de Salud. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, México D.F., 2018.
9. V.G. Bhagali, G. Vreeman, A. Hasabnis & C.C. Sun. Predicting the tabletability of binary powder mixtures from that of individual components. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, **211**, 107151 (2025). https://doi.org/10.1016/j.ejps.2025.107151
10. US FDA. *Guidance for Industry Orally Disintegrating Tablets.* U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 2008; 6 p. URL: https://www.fda.gov/media/70877/download
11. K. Madhvi, K. Mehta, K.R. Vadalia, C. Jay & K. Sandip. Design and development of co-processed excipients for fast dissolving tablets of Irbesartan by melt agglomeration technique. *Journal of Pharmaceutical Investigation*, **45**(2), 163–186 (2015). https://doi.org/10.1007/s40005-014-0163-y
12. A.T. Tran & S. Klinken-Uth. Influences of variations of the amount of compressed material on compressibility, tabletability and compactability. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **114**(7), 103831 (2025). https://doi.org/10.1016/j.xphs.2025.103831
13. A.M. Mursyid, S. Wikarsa & T. Suciati. Optimization of direct compression's co-processed excipient mannitol-Polyethylene glycol (PEG) 6000 in manufacture of Vitamin C tablets. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, **9**(1), 240–246 (2017). URL: http://www.jocpr.com/articles/optimization-of-direct-compressions-coprocessed-excpient-mannitol-polyethylene-glicol-peg-6000-in-manufacture-of-vitamin.pdf
14. S. Marano, M. Ghimire, S. Missaghi, A. Rajabi-Siahboomi, D.Q.M. Craig & S.A. Barker. Development of robust tablet formulations with enhanced drug dissolution profiles from centrifugally-spun micro-fibrous solid dispersions of Itraconazole, a BCS Class II drug. *Pharmaceutics*, **15**(3), 802 (2023). https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15030802

A. Lura, V. Elezaj, M. Kokott, B. Fischer & J. Breitkreutz. Transfer and scale-up of the manufacturing of orodispersible mini-tablets from a compaction simulator to an industrial rotary tablet press. *International Journal of Pharmaceutics*, **602**, 120636 (2021). https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120636

15. T. Suksawat, W. Brniak, E. Łyszczarz, M. Wesoły, P. Ciosek-Skibińska & A. Mendyk. Orodispersible dosage forms with Rhinacanthin-rich extract as a convenient formulation dedicated to pediatric patients. *Pharmaceuticals*, **17**(8), 994 (2024). https://doi.org/10.3390/ph17080994
16. M.F. bin Roslan & R.T. Widodo. Current perspective on the challenges in the development of metformin orally disintegrating tablets (ODTs). *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, **86**, 104650 (2023). https://doi.org/10.1016/j.jddst.2023.104650
17. A.O. Shittu, S.N. Njinga & A. Joshua. Formulation and evaluation of fast disintegrating oral tablets of ibuprofen using mannitol, PEG 4000, Cellactose and sodium starch glycolate via direct compression. *The Nigerian Journal of Pharmacy*, **56**(2), 292–299 (2022). https://doi.org/10.51412/psnnjp.2022.32

18. C. Monton, T. Wunnakup, J. Suksaeree, L. Charoenchai & N. Chankana. Impact of compressional force, croscarmellose sodium, and microcrystalline cellulose on black pepper extract tablet properties based on design of experiments approach. *Scientia Pharmaceutica*, **91**(3), 30 (2023). https://doi.org/10.3390/scipharm91030030

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

P. García-Guzmán, L. Ortega-Almanza, K.I. Sorroza-Martínez, L. Schifter-Aceves & P.S. García-Ramírez. Desarrollo y caracterización de un coprocesado a base de polietilenglicol para comprimidos orodispersables. *Rev. Colomb. Cienc. Quim. Farm.*, **55**(3), 804–815 (2026). https://doi.org/10.15446/rcciquifa.v55n3.129586