



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

EXCIPIENTES PARA COMPRESIÓN DIRECTA

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2025

Autor: Asya Hamzaoui Machrouhi

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor/es: Marta González Álvarez y María Isabel González Álvarez

ÍNDICE

1.RESUMEN	3
2.ABSTRACT	4
3.INTRODUCCIÓN	4
3.1 COMPRIMIDOS	5
3.2 COMPRESIÓN	5
3.3 GRANULACIÓN	6
3.3.1 Granulación vía húmeda.....	7
3.3.2.Granulación vía seca	8
4.OBJETIVOS	9
5.MATERIALES Y MÉTODOS	9
6.RESULTADOS	12
6.1 DEFINICIÓN Y COMPARACIÓN CON OTROS MÉTODOS	14
6.2 REQUISITOS IDEALES DE LOS EXCIPIENTES PARA COMPRESIÓN DIRECTA	15
6.3 CLASIFICACIÓN Y CARACTERÍSTICAS GENERALES DE EXCIPIENTES DIRECTAMENTE COMPRIMIBLES.....	21
6.4 MÉTODOS DE OBTENCIÓN DE EXCIPIENTES PARA COMPRESIÓN DIRECTA.....	23
6.5 CO-PROCESAMIENTO: DEFINICIÓN Y VENTAJAS	24
6.6 EJEMPLOS DE EXCIPIENTES CO-PROCESADOS	25
6.7 VENTAJAS Y LIMITACIONES DE LA COMPRESIÓN DIRECTA	28
7.DISCUSIÓN	31
8.CONCLUSIONES	32
9.BIBLIOGRAFÍA	33

1.RESUMEN

Los comprimidos son la forma sólida más común de administración oral y contienen principios activos junto con excipientes, que cumplen funciones como mejorar estabilidad, biodisponibilidad y seguridad. La fabricación tradicional suele requerir granulación (húmeda o seca) para lograr mezclas homogéneas con buena fluidez, aunque este proceso es costoso, largo y complejo.

La compresión directa (CD) es una alternativa más eficiente, donde se mezclan directamente principios activos y excipientes y se comprimen, reduciendo tiempos y costes, y del mismo modo es adecuada a principios activos susceptibles. Requiere de propiedades muy específicas en los excipientes a emplear: buena fluidez, compactabilidad, disgregación y adecuado potencial de dilución. Para ellos se desarrollan excipientes multifuncionales mediante coprocesamiento, combinando dos o más excipientes para mejorar el rendimiento.

Por último, la CD es una técnica prometedora que simplifica la fabricación, requiere una formulación optimizada y evaluación cuidadosa. Se apoya en herramientas como Calidad por Diseño (QbD) y simuladores de compresión.

2.ABSTRACT

Tablets are the most common solid form for oral administration and contain active ingredients together with excipients, which serve functions such as improving stability, bioavailability and safety. Traditional manufacturing usually requires granulation (wet or dry) to achieve homogeneous mixtures with good fluidity, although this process is costly, time-consuming and complex.

Direct compression (DC) is a more efficient alternative, where active ingredients and excipients are directly mixed and compressed, reducing time and costs, and is also suitable for susceptible active ingredients. It requires very specific properties in the excipients to be used: good fluidity, compactness, disintegration and adequate dilution potential. For them, multifunctional excipients are developed by co-processing, combining two or more excipients to improve performance. Finally, CD is a promising technique that simplifies manufacturing, requires optimized formulation and careful

evaluation. It relies on tools such as Quality by Design (QbD) and compression simulators.

3.INTRODUCCIÓN

El mercado farmacéutico mundial ha experimentado un crecimiento en los últimos años. En 2024 se alcanzó un gasto farmacéutico de 1,7 billones de dólares y se proyecta que en 2028 llegue a 2,3 billones de dólares⁽¹⁾. Los comprimidos representan casi el 26% de los ingresos por formulación en 2023. Teniendo en cuenta que gran parte corresponde a la vía oral, esto supone cerca del 58% de los ingresos farmacéuticos a nivel global⁽¹⁾.

En España, el mercado de medicamentos mantiene una tendencia creciente, con los comprimidos como forma dominante de dispensación en el sistema sanitario. En 2024 el mercado farmacéutico español (incluyendo medicamentos de prescripción y productos OTC en farmacias) rondó los 25.000 millones de euros anuales⁽²⁾. Solo en octubre de 2024, las farmacias facturaron 2.289,3 millones de euros en medicamentos, con 172,8 millones de unidades vendidas, lo que supuso un aumento interanual de 8,3% en valor y 2,8% en volumen⁽³⁾. Por ello, la importancia de obtener estrategias para facilitar la obtención de comprimidos y abaratar costes.

3.1 COMPRIMIDOS

Actualmente, los comprimidos representan la forma farmacéutica sólida más utilizada para la administración por vía oral. Estos están compuestos por uno o más principios activos y acompañados de varios excipientes, difieren en su forma, tamaño y peso⁽⁴⁾. La farmacopea y el formulario nacional de los Estados Unidos de América define los excipientes como cualquier componente que se agrega intencionalmente a la formulación de una forma farmacéutica, que es diferente del principio activo. La comisión internacional de los excipientes los define como sustancias, aparte del principio activo, que se encuentran en una forma de dosificación, las cuales se han evaluado de manera apropiada en su seguridad y que se incluyen en un sistema de suministro de fármacos para ayudar en su procesamiento o manufactura, para proteger y mejorar la estabilidad, la biodisponibilidad o la aceptabilidad por el paciente,

para mejorar cualesquier otros atributos de seguridad y efectividad de la forma de dosificación, durante su almacenamiento y uso^(5,6).

Estos se añaden para: ⁽⁷⁾

- Proteger o mejorar la estabilidad de la formulación.
- Reducir la pureza en caso de fármacos potentes para ayudar en la formulación de una forma de dosificación precisa.
- Favorece la biodisponibilidad del fármaco activo.
- Mejorar la seguridad y la eficacia general de la formulación durante su utilización y almacenamiento.

3.2 COMPRESIÓN

Con respecto a las características del proceso de compresión, es fundamental que la mezcla de sólidos sea homogénea y contenga buenas propiedades de flujo. Una mezcla con flujo deficiente puede dar lugar a comprimidos con variabilidad en el contenido de principio activo, defectos físicos o peso irregular⁽⁸⁾. Para garantizar estas condiciones, se recurre frecuentemente al proceso de granulación, que permite mejorar la cohesión de las partículas, aumentar la fluidez del material y favorecer una distribución uniforme de los componentes en la mezcla⁽⁹⁾.

La compresión es un proceso a través del cual, a partir de un conjunto de partículas individuales se obtiene un compactado estable ejerciendo una fuerza externa⁽¹⁰⁾.

Una vez que se obtiene el granulado y, a través de controles, se verifica que cumple con las características necesarias, se lleva a cabo el proceso de compresión utilizando máquinas especializadas. Durante este procedimiento, las partículas se reordenan y compactan, modificando la porosidad y aumentando el contacto entre ellas. Finalmente, los comprimidos son obtenidos por compresión entre una matriz y dos punzones. El proceso de compresión se basa en que el punzón inferior se desplace dentro de la matriz, regulando la capacidad de llenado de la matriz y por consiguiente el peso final del comprimido, y el punzón superior efectúa la compresión propiamente dicha⁽¹⁰⁾.

Como se puede deducir del proceso de compresión, es de vital importancia que el material de partida tenga unas buenas propiedades de flujo, con el fin de que la matriz se llene de manera uniforme y que la mezcla de polvo sea homogénea para que la

dosis en cada comprimido sea la indicada y para ello hay que elegir un buen material de partida y se recurre al proceso de granulación.

3.3 GRANULACIÓN

La granulación es un proceso que aglomera partículas de polvo amorfo para formar gránulos con propiedades controladas como porosidad, resistencia, compresibilidad, fluidez, densidad aparente y distribución del tamaño de partícula. Este proceso mejora aspectos clave en la fabricación de comprimidos y cápsulas, como la disgregación, disolución y homogeneidad del API. Aunque normalmente es un producto intermedio, el granulado también puede ser el producto final. Se utiliza para mejorar el flujo del polvo, aumentar la disolución, favorecer la expulsión del aire, evitar la segregación y optimizar la compactación^(9, 11).

El granulado puede prepararse por vía seca o húmeda, según se use o no un solvente en la mezcla de polvos. La elección del método adecuado depende del uso que se le dará al granulado, de las características fisicoquímicas del principio activo y los excipientes, así como de los costos de fabricación y el destino final del producto^(9, 11).

3.3.1 Granulación vía húmeda

En los procesos de granulación húmeda, se aplica un aglutinante líquido sobre las partículas, mientras estas se mezclan en equipos. El aglutinante actúa como agente cohesionante formando enlaces que se fortalecen y estabilizan mediante un proceso posterior de secado ⁽¹¹⁾.

Primero, se añade el aglutinante sobre la mezcla de polvo favoreciendo así la unión de las partículas durante las colisiones. Posteriormente, los gránulos se consolidan y crecen debido al movimiento relativo de las partículas y la acción de las superficies adhesivas, en la etapa de amasado húmedo. La granulación de la mezcla humectada es sometida a presión mecánica, que se aplica a la masa para atravesar un tamiz con una abertura de malla específica, dando lugar al granulado.

Posteriormente se realiza una desecación y una doble tamización, de acuerdo con las características físicas finales del comprimido. Y por último, el granulado obtenido

se mezcla, si se requiere con otros excipientes, procediendo a continuación, a su compresión ⁽⁸⁾.

Estas etapas determinan las características finales de los gránulos, las cuales dependen tanto de la formulación (polvo y aglutinante) como de los factores del proceso y del tipo de granulador⁽¹²⁾.

En cuanto a este tipo de granulación, mejora las propiedades del flujo del polvo, lo que facilita su manejo y promueve una buena cohesión entre partículas, generando gránulos estables y resistentes. Además, reduce la formación de polvo, provocando un proceso más seguro y reproducible, garantizando la homogeneidad de la mezcla. Sin embargo, la granulación húmeda presenta ciertos inconvenientes: presenta largas y tediosas operaciones de producción, cada paso requiere de calificación, limpieza y validación de los procesos. Durante las diferentes etapas del proceso de granulación existe una gran cantidad de desperdicio en cuanto al empleo de materia prima. La disolución de los gránulos puede ser lenta después del tableteado. También es necesario un largo período de tiempo, particularmente en el secado. Por otra parte, un fármaco/excipiente sensible a la humedad o termolábil puede presentar problemas de estabilidad durante la producción. Asimismo, implica un elevado consumo de energía y un alto requerimiento de mano de obra, lo que puede incrementar los costos de manufactura. Se pueden presentar problemas en los análisis de disolución, ya que el principio activo puede formar un complejo con los aglutinantes o ser absorbidos por otros excipientes ⁽¹³⁾.

3.3.2. Granulación vía seca

Cuando los componentes del comprimido no toleran altas temperaturas durante el secado, son sensibles a la humedad o se disuelven fácilmente en los líquidos de humectación empleados, se opta por este método para obtener el granulado⁽⁸⁾.

En granulación por vía seca la formulación se aglomera mediante la aplicación de altas presiones y se realiza sin la adición de líquidos. Este método consta de varias etapas, donde se realiza una doble compresión formando lingotes y compactación por rodillos produciendo así briquetas. Posteriormente, estos productos intermedios serán

sometidos a una fragmentación en molinos y a un proceso de doble tamización para conseguir gránulos uniformes a los que se les añade un lubricante y un aglutinante seco en algunas ocasiones⁽⁸⁾.

Una de las principales ventajas de la granulación por vía seca es su idoneidad para fármacos sensibles a la humedad o que no son estables a las altas temperaturas requeridas durante el secado. Sin embargo, este método presenta ciertas limitaciones, como la necesidad de que la mezcla tenga propiedades cohesivas, la generación de polvo durante el proceso y la dificultad para garantizar una reproducibilidad consistente en las propiedades finales del granulado ^(14, 15).

Por lo tanto, los inconvenientes de la granulación tanto por vía seca como por vía húmeda conllevan a un alto consumo de energía, múltiples etapas de procesamiento, elevado tiempo de producción y un requerimiento de mano de obra, lo que implica un elevado coste económico.^(14, 15)

En la actualidad, se están explorando los excipientes de compresión directa como una alternativa eficiente en la formulación de comprimidos, con el objetivo de optimizar el coste de producción. Por estas razones, el presente trabajo se centra en la evaluación y desarrollo de excipientes diseñados específicamente para la compresión directa, analizando su viabilidad y beneficios en la industria farmacéutica.



Figura 1: Principales etapas implicadas en formulación

4.OBJETIVOS

El objetivo principal de esta revisión bibliográfica es el estudio actual del desarrollo de nuevos los excipientes destinados a la compresión directa.

Los objetivos específicos son

1. Determinar las características que deben tener los excipientes de compresión directa
2. Explorar los métodos de obtención de excipientes de compresión directa
3. Determinar los excipientes de compresión directa obtenidos hasta la fecha
4. Analizar las ventajas del uso de estos excipientes
5. Determinar las limitaciones del uso de estos excipientes en industria farmacéutica

5.MATERIALES Y MÉTODOS

Estrategias de búsqueda

La búsqueda bibliográfica se lleva a cabo mediante la consulta de algunas de las principales bases de datos principales como Pubmed y Scopus.

La estrategia de búsqueda siguió los siguientes criterios de inclusión en los que la selección de artículos se restringió a aquellos publicados en los últimos 10 años hasta la fecha actual, sin restricciones de idioma. Además, se emplearon filtros de búsqueda con artículos de acceso abierto (free full text) y abstract, lo cual facilitó la recopilación de los datos más relevantes de cada fuente consultada, permitiendo así una síntesis clara y fundamentada de la información necesaria para el desarrollo del trabajo. Los términos clave escogidos fueron, "directly compressible", "excipients", "direct compression", "solid waste compaction" y "co-processed". Uno de los descriptores Mesh empleados fue "Excipients" .

A continuación, la ecuación de búsqueda se construyó utilizando los conectores booleanos "AND" y "OR", con el fin de incluir las diversas categorías de términos y asimismo establecer la relación entre los términos de una misma categoría.

La ecuación de búsqueda en las bases de datos empleadas, fue:

("excipient"[All Fields] AND ("solid waste compaction"[All Fields] OR "directly compressible"[All Fields] OR "direct compression"[All Fields] OR "co-processed"[All Fields])) AND ((y_5[Filter]) AND (ffrft[Filter]) AND (fha[Filter]))

Selección de artículos

Al inicio de nuestra búsqueda en la base de datos SCOPUS, se obtuvieron un total de 2242 artículos relevantes. Sin embargo, al aplicar criterios de inclusión y exclusión, logramos delimitar significativamente la búsqueda. Primero, al emplear el filtro de '5 años', se redujo la cantidad de artículos a 539 resultados. Al ajustar la búsqueda para incluir únicamente "open access", "artículos y review", "Inglés" el total se redujo a 257 artículos.

En PUBMED con los mismos criterios de inclusión y exclusión se han reducido a 44 artículos.

Se procedió a eliminar artículos duplicados y artículos que no están relacionados con el tema de estudio de las bases de datos utilizadas. Y finalmente, se ha procedido a la selección de 13 artículos en los que se cumplen con ciertos criterios de nuevos excipientes coprocesados y sus aplicaciones, ventajas y desventajas de compresión directa y su eficacia. Asimismo, debían centrarse en investigaciones orientadas a la obtención de novedades sobre excipientes aptos para el proceso de compresión directa.

Respecto a los criterios de exclusión, se descartaron los estudios publicados antes del año 2019, así como aquellos que no ofrecían acceso libre y completo al texto, debido a las limitaciones que esto implicaba para un análisis detallado y riguroso de la información. En la figura 1 se muestra un diagrama explicativo de la selección de los artículos.

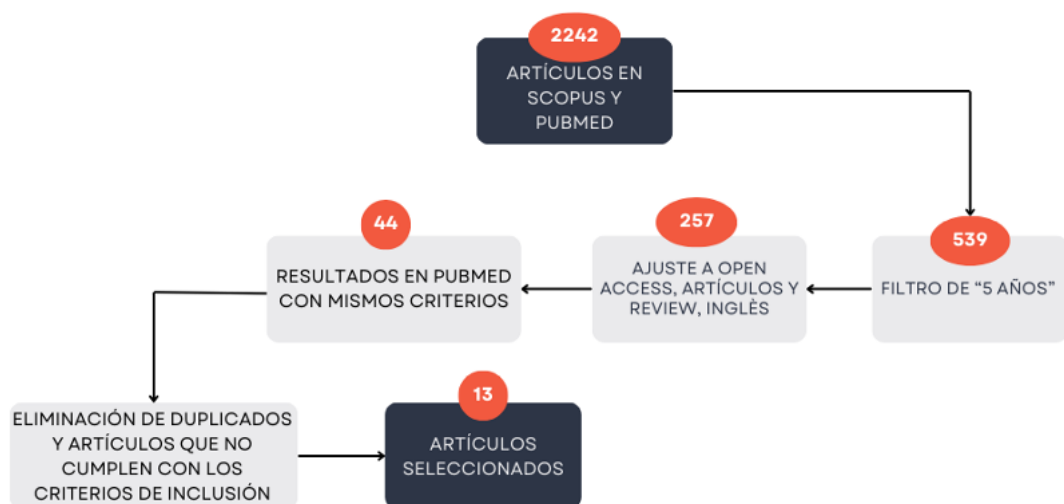


Figura 2: Diagrama de Flujo



6.RESULTADOS

Para realizar este trabajo se han utilizado los artículos incluidos en la Tabla 1.

Autor	Año	Tipo de estudio	País	Intervención realizada	Resultados obtenidos
Sousa et al. ⁽²⁴⁾	2023	Experimental, caracterización fisicoquímica y análisis multivariante	Portugal	Evaluación de 15 excipientes para formulaciones de liberación prolongada por compresión directa usando análisis de componentes principales	Eficaz en identificar propiedades excipientes. Se observó variabilidad significativa entre los excipientes y se demostró la utilidad del enfoque multivariante para mejorar el desarrollo de formulaciones.
Maclean et al. ⁽²⁵⁾	2021	Experimental, formulación y análisis de mecanismos de desintegración	Reino Unido	Comparación de 16 formulaciones placebo con diferentes combinaciones de excipientes mediante compresión directa	La desintegración estuvo controlada por diferentes mecanismos según la combinación de excipientes: humectabilidad, disolución y expansión. Se identificaron parámetros críticos para optimizar la formulación.
Zakowiecki et al. ⁽¹⁶⁾	2022	Experimental, desarrollo de formulaciones	Alemania y Polonia	Desarrollo de tabletas de sitagliptina por compresión directa con mezclas de excipientes plásticos y frágiles	La combinación sinérgica de excipientes mejoró la resistencia mecánica, velocidad de desintegración (<2 min) y liberación del fármaco (>85% en 15 min). Las tabletas mostraron buena estabilidad química bajo condiciones de estrés.
Gulla et al. ⁽²²⁾	2020	Experimental, desarrollo de excipientes a partir de fuentes naturales	Etiopía	Evaluación del almidón modificado de la patatas etíope como excipiente de compresión directa	El almidón modificado mostró mejor fluidez, compresibilidad y fuerza tensil que el nativo y que Starch 1500®. Se alcanzó una capacidad de dilución de hasta el 50% con paracetamol.
Jiwa et al. ⁽²⁷⁾	2021	Experimental, diseño de formulación usando QbD	Turquía	Evaluación del efecto de lubricantes y rellenos en formulaciones por compresión directa utilizando diseño experimental	Estearato de magnesio fue óptimo como lubricante.
Alyami et al. ⁽²¹⁾	2020	Experimental, caracterización de excipientes	Arabia Saudí	Comparación de mezclas con almidón y MCC con manitol como diluyente por compresión directa	Las mezclas con 30% MCC mostraron mejor flujo y resistencia mecánica. La formulación con MCC/mannitol 1:1 mostró desintegración rápida.
Bekaert et al. ⁽¹⁹⁾	2024	Comparativo, proceso batch vs continuo	Bélgica y Alemania	Comparación de formulaciones a baja y alta dosis usando compresión directa en procesos por lotes y continuo	El proceso continuo mostró menor variabilidad en la calidad de tabletas pero mayor variabilidad en concentración API. Tipo de excipiente y flujo afectaron más al proceso batch.
Amornrojvaravut y Peerapattana ⁽¹⁸⁾	2023	Experimental, desarrollo de excipiente multifuncional	Tailandia	Desarrollo de almidón de arroz glutinoso coprecipitado para compresión directa	cpGRS mostró buena fluidez, rápida desintegración y buen perfil de liberación con propranolol. Superó a mezclas físicas y a otros excipientes comerciales.
Sanchez-Ballester et al. ⁽²⁸⁾	2022	Experimental, formulación y evaluación de estabilidad	Francia	Evaluación de alginatos metilados como excipientes que protegen contra la humedad en tabletas de aspirina	Los alginatos estéricos protegieron frente a la degradación por humedad y mantuvieron la dureza. Mostraron buena deformación plástica y menor porosidad.
Trisopon et al. ⁽²³⁾	2020	Experimental, desarrollo de excipiente co-procesado	Tailandia	Desarrollo de excipiente multifuncional a base de almidón de arroz y dióxido de silicio mediante secado por atomización	El excipiente mostró buena fluidez, compresibilidad y rápida desintegración. Comparable a Tabletose® y superior a Prosolv® en liberación del fármaco.
Ervasti et al. ⁽²⁰⁾	2020	Experimental, estudio comparativo en proceso continuo	Finlandia	Comparación de dos APIs de baja dosis en formulación fija mediante compresión directa continua	El proceso continuo permitió fabricar tabletas homogéneas de buena calidad sin que los parámetros del mezclador influyeran significativamente. Se destacó el potencial de formulaciones universales de baja dosis.
Chen et al. ⁽²⁶⁾	2022	Revisión científica	China	Revisión sobre modificadores de superficie para mejorar partículas compuestas en compresión directa	Los modificadores como HPMC, PVP y sílice mejoran propiedades como compactabilidad, fluidez y desintegración. Se analizaron tecnologías como spray drying, fluid-bed coating y co-milling para desarrollar excipientes multifuncionales.
Benabbas et al. ⁽¹⁷⁾	2021	Experimental	Francia	Evaluación de un excipiente co-procesado de ácido alginico y MCC (Cop AA-MCC) en compresión directa	Cop AA-MCC mostró buena fluidez, resistencia mecánica y rápida desintegración. Comparado con Prosolv®, tuvo menor fuerza de eyección y mejor liberación de melatonina.

Tabla 1: Resumen de los artículos analizados en la revisión bibliográfica de excipientes de compresión directa

6.1 DEFINICIÓN Y COMPARACIÓN CON OTROS MÉTODOS

La compresión directa es actualmente el método de producción de comprimidos farmacéuticos más eficiente, el cuál requiere de menor tiempo y es menos complejo. Consta fundamentalmente de dos procesos consecutivos: la mezcla de una o más sustancias farmacológicas con excipientes y la posterior compresión de la mezcla en polvo de los comprimidos, sin necesidad de procesos intermedios como la granulación húmeda o seca^(16,17). Si bien, este método requiere de excipientes con propiedades adecuadas, como una buena fluidez, compactabilidad, capacidad de disgregación y uniformidad del tamaño de las partículas.^(17,18)

Esta tecnología puede aplicarse siguiendo dos enfoques: la compresión directa por lotes y la compresión directa continua. Estos muestran entre sí similitudes en los parámetros del proceso, como sería el rendimiento del proceso o la carga del fármaco⁽¹⁹⁾.

En procesos por lotes, los ingredientes se procesan en etapas secuenciales, y después de cada operación, se retiran para su control de calidad. Sin embargo, difieren en la dinámica de flujo, donde la fluidez, el tamaño de las partículas, la compresibilidad y la permeabilidad son determinantes ⁽¹⁹⁾.

En la compresión por lotes, las inconsistencias en la dinámica de flujo resultan en una mayor variabilidad dentro de la prensa de comprimidos y en las respuestas de calidad del comprimido durante el procesamiento por lotes no hay flujo continuo de polvo entrante y saliente. Esto da como resultado un lecho de polvo estacionario que puede compactarse en el conducto de alimentación, formando puentes o agujeros, Esto compromete la uniformidad en la densidad de la mezcla y la regularidad del suministro de polvo, afectando la calidad del comprimido. Esto se debe a la naturaleza no continua del flujo de polvo. Por el contrario, la compresión continua mantiene un flujo constante, lo que reduce estas variaciones y se ha demostrado también que es capaz de producir mezclas más homogéneas en comparación con la mezcla por lotes.⁽²⁰⁾

Sin embargo, la compresión por lotes exhibe una mejor uniformidad del contenido del comprimido debido al pesaje preciso de los componentes antes de la mezcla, a diferencia del procesamiento continuo, donde existen riesgos de fluctuaciones en la composición si la alimentación de los componentes no está optimizada.

No obstante, la compresión directa continua también exige una cuidadosa selección de los excipientes y un conocimiento profundo de sus propiedades. En general, la selección de excipientes y la configuración del proceso deben optimizarse en función de la carga del fármaco, tanto en la compresión directa por lotes como en la continua. La elección entre ambos procesos depende de los requisitos específicos del producto y las capacidades del equipo⁽¹⁹⁾.

6.2 REQUISITOS IDEALES DE LOS EXCIPIENTES PARA COMPRESIÓN DIRECTA

La compresión directa exige excipientes con propiedades funcionales bien definidas de flujo, homogeneidad y compresibilidad, ya que esto depende exclusivamente del comportamiento de los materiales durante la mezcla. A diferencia de la granulación, que mejora la procesabilidad de los polvos, la compresión directa requiere excipientes que posean de manera inherente o diseñada características como buena fluidez, compresibilidad, cohesión, disgregación eficiente y estabilidad química y física ⁽¹⁸⁾.

➤ FLUIDEZ

La fluidez es la capacidad que tiene un polvo para fluir y es una propiedad fundamental para asegurar procesos de fabricación robustos, como la compresión directa, ya que una buena fluidez es esencial para el llenado uniforme de una dosis adecuada en la matriz. Una fluidez deficiente puede causar problemas, como una gran variabilidad en el llenado de la matriz y la posible oclusión de aire en el lecho de polvo^(19, 21).

Para ello, se emplea el ángulo de reposo, como medida indirecta de la fluidez en la cuál, se considera "Excelente" un ángulo de reposo entre 25° y 30° y valores mayores se consideran pasables o incluso pobres⁽²¹⁾. Como ejemplo tenemos el manitol que es un polvo que presenta una fluidez deficiente (ángulo de reposo de 42.46±2.5°), lo

cual indica que es un valor alto; Mejorar esta propiedad ayudará a un peso más uniforme y de mejor calidad. Además, la forma irregular del flujo del polvo podría atrapar aire en exceso en los comprimidos durante la compactación, lo que resultaría en la formación de grietas o laminación. La adición de MCC (celulosa microcristalina) como aglutinante, que posee excelentes propiedades de flujo (ángulo de reposo de $21.23 \pm 0.98^\circ$), mejoró de manera significativa las propiedades de flujo del manitol al reducir su ángulo de reposo de 42.46° a $29.11 \pm 0.89^\circ$, dando lugar a excelentes propiedades de flujo de la mezcla en polvo, debido a que facilita un polvo no cohesivo y de flujo libre.⁽²¹⁾

En otro estudio de almidón de arroz glutinoso co-precipitado (cpGRS) que relaciona las características de flujo y se demuestran por el índice de Carr y la relación de Hausner como una característica de flujo de justo a bueno. (Tabla 2).⁽¹⁸⁾

	cpGRS	GRS	Carbonato de calcio	PVP K30
Densidad de volumen (g/cm³)	$0,57 \pm 0,01$	$0,33 \pm 0,00a$	$0,80 \pm 0,00a$	$0,34 \pm 0,00a$
Densidad de toque (g/cm³)	$0,69 \pm 0,01$	$0,55 \pm 0,01a$	$1,20 \pm 0,00a$	$0,47 \pm 0,00a$
Índice de Carr	$17,16 \pm 1,07$	$40,29 \pm 0,34a$	$33,33 \pm 0,00a$	$26,88 \pm 0,00a$
Relación de Hausner	$1,21 \pm 0,02$	$1,67 \pm 0,01a$	$1,50 \pm 0,00a$	$1,37 \pm 0,00a$
Fluibilidad	De justo a bueno	Muy pobre	Muy pobre	Pobre
Contenido de humedad (%)	$8,20 \pm 0,14$	$11,80 \pm 0,64a$	$0,44 \pm 0,01a$	$17,67 \pm 0,12a$
Tamaño de la partícula (µm)	$555,60 \pm 16,93$	$15,32 \pm 0,54a$	$10,95 \pm 0,13a$	$96,96 \pm 4,51a$

Tabla 2: Propiedades fisicoquímicas de cpGRS, GRS, Carbonato de calcio y PVP K30⁽¹⁸⁾

Sabiendo que la relación de Hausner una relación baja (cercana a 1) indica una mejor fluidez, es decir, que el polvo no cambia mucho de volumen al compactarse. (Figura 3) .Una relación de Hausner inferior a 1.18 se han utilizado para indicar buenas propiedades de flujo.⁽²⁴⁾

$$\text{Relación de Hausner} = \frac{\text{Densidad compactada}}{\text{Densidad aparente}}$$

Figura 3: Fórmula para el cálculo de la relación de Hausner

Y que un valor más alto del índice de Carr indica peor fluidez, ya que refleja una mayor diferencia entre el volumen ocupado antes y después de la compresión (Figura 4)⁽¹⁸⁾. Un valor índice de Carr inferior al 15% es indicativo de buenas propiedades de flujo.⁽²⁴⁾

$$\text{Índice de Carr} = \left(\frac{\text{Densidad compactada} - \text{Densidad aparente}}{\text{Densidad compactada}} \right) \times 100$$

Figura 4: Cálculo del índice de Carr

Materiales con índice de Carr superior al 25% y relación de Hausner inferior a 1.34 se consideran más cohesivos y menos fluidos⁽²⁴⁾. Mediante métodos como la coprecipitación, se buscó obtener un excipiente de GRS coprocesado con los menores valores posibles de índice de Carr y relación de Hausner, logrando mejorar la fluidez⁽¹⁸⁾.

➤ GRADO DE CRISTALINIDAD

La cristalinidad del material farmacéutico tiene una gran influencia sobre las propiedades físicas, mecánicas y químicas. El grado de cristalinidad es la proporción entre el componente cristalino y la muestra total. Un aumento en la cristalinidad se asocia con una mejora de las propiedades mecánicas y la estabilidad. Además, este incremento en la cristalinidad puede prolongar el tiempo de disolución y retrasar la

liberación del fármaco desde la forma de dosificación, afectando así la biodisponibilidad⁽²¹⁾. Esta se puede modificar con el coprocesamiento.⁽²³⁾

Los análisis de difracción de rayos X (DRX) muestran que el manitol puro presenta una estructura cristalina tipo β , cuya formación a bajas temperaturas genera fragilidad superficial por alta porosidad. El almidón presenta cristalinidad tipo A, mientras que la celulosa microcristalina (MCC) muestra características mayormente amorfas debido a su método de producción. La combinación de almidón y MCC al 70 % p/p reduce la cristalinidad de las partículas, evidenciado por la disminución de las intensidades de los picos en los patrones de DRX.⁽²²⁾

Además, el grado de cristalinidad se puede modificar a través de procesos como la hidrólisis ácida. Se encontró que la modificación ácida del almidón de la patata etíope escindió la región amorfa y aumentó la cristalinidad relativa, lo que se asoció con una mayor compactabilidad y dureza del comprimido.⁽²²⁾

El grado de cristalinidad influye en las propiedades mecánicas del comprimido. El análisis de Heckel, que calcula la presión de fluencia de Heckel (P_y), se utiliza para estudiar la propiedad de deformación plástica y que con un valor de P_y más bajo indica una mayor plasticidad. Por ejemplo, Prosolv® , con alta plasticidad, mostró una P_y baja(156,25), y por el contrario Tablettose®, mostró una P_y alta (243,90) lo que demuestra una con menor plasticidad. Los almidones coprocesados con más regiones amorfas mostraron valores de P_y más bajos, lo que indica una mayor deformación plástica.⁽²³⁾

➤ FRIABILIDAD

La prueba de friabilidad constituye un análisis esencial para determinar la resistencia de los comprimidos frente a las tensiones mecánicas que pueden producirse durante su manipulación y transporte. De acuerdo con los criterios establecidos por la USP 44/NF 39 (44.^a edición de la Farmacopea de los Estados Unidos y 39.^a del Formulario Nacional), se considera aceptable una pérdida de peso inferior al 1 %. En un estudio, se evaluó la friabilidad de comprimidos elaborados mediante diversos métodos de

fabricación, incluyendo cpGRS, PM, PGS y CS90.L.⁽¹⁸⁾ Estos mostraron que todas las formulaciones cumplieron con el criterio de friabilidad, excepto el almidón pregelatinizado(PGS), debido a sus propiedades mecánicas inadecuadas. Se identificó que la combinación de un bajo grado de plasticidad con una significativa recuperación elástica redujo la capacidad de unión de las partículas durante la compresión, lo que resultó en comprimidos con baja resistencia a la tracción y alta friabilidad. La naturaleza plástica-elástica del PGS provocó una mayor deformación tras la compresión, comprometiendo la integridad mecánica de comprimidos y explicando así el fallo en la prueba de friabilidad ⁽¹⁸⁾.

La dureza del comprimido está relacionada con la friabilidad; generalmente, la friabilidad disminuye a medida que aumenta la dureza. Un estudio encontró que la resistencia a la friabilidad de los comprimidos preparados a partir de almidón de patata etíope nativo (NEPS), almidón de patata etíope modificado por ácido AMEPS) o S1500® estaba en línea con los valores de su dureza.⁽²²⁾

➤ **TIEMPO DE DISGREGACIÓN**

La disgregación es un paso esencial antes de la disolución del fármaco, y una disolución rápida es determinante para una absorción efectiva del principio activo y como consecuencia aumenta la biodisponibilidad . El tiempo de disgregación varía según el tipo y la concentración de los excipientes que se emplean ⁽²⁵⁾. La elección del desintegrante (como CCS, XPVP, L-HPC, SSG) y su concentración tienen un impacto significativo en el tiempo de disgregación. Un aumento en la concentración del desintegrante puede acelerar la disgregación en algunos casos, como por ejemplo en un estudio se observó que para celulosa microcristalina y lactosa, hubo un aumento en la concentración del desintegrante CCS y dio lugar a un aumento de velocidad de disgregación del comprimido⁽²⁵⁾. Aunque en otros, cabe la posibilidad de que a concentraciones más altas, forman un gel que retrasa la penetración del líquido⁽²⁵⁾.

No obstante, se realiza un ensayo de control de calidad fundamental en el desarrollo y la fabricación de formas farmacéuticas sólidas. En la que se evalúa la capacidad de un comprimido para disgregarse dentro de un tiempo establecido cuando se expone a condiciones similares a su recorrido del tracto gastrointestinal.⁽²⁵⁾ En el

caso de comprimidos de liberación inmediata, es crucial que cumplan con las especificaciones de tiempo de disgregación estipuladas en las farmacopeas⁽²²⁾ oficiales, que generalmente exigen un tiempo inferior a 15 minutos.^(18,20)

Para su optimización se ve comprometido por otras propiedades deseadas, como la resistencia mecánica y menor porosidad, condiciones que, a su vez, tienden a ralentizar la disgregación.⁽²³⁾

POTENCIAL DE DILUCIÓN

Parámetro importante para determinar la cantidad de principio activo y excipientes que se puede incorporar en los comprimidos mientras que se mantienen las propiedades mecánicas deseables con respecto a la dureza y la friabilidad⁽¹⁸⁾. El almidón de arroz glutinoso co-precipitado demostró una capacidad de dilución superior al rango de peso del 30-40% de la mayoría de los excipientes directamente compresibles. Este excipiente demostró ser beneficioso para la compresión directa, incluso con paracetamol, que es conocido por su difícil compresibilidad⁽¹⁸⁾.

6.3 CLASIFICACIÓN Y CARACTERÍSTICAS GENERALES DE EXCIPIENTES DIRECTAMENTE COMPRIMIBLES

La Celulosa Microcristalina (MCC) es higroscópica e insoluble y se hincha cuando está en contacto con el líquido⁽²⁵⁾. Se emplea como aglutinante seco y diluyente ideal, generalmente se incluye en formulaciones, que contienen un principio activo con mala capacidad de compresibilidad para conseguir una calidad deseable.⁽²⁶⁾. Dicho excipiente ofrece una excelente compactabilidad y, por lo tanto, la posibilidad de producir comprimidos con alta resistencia mecánica, debido a su capacidad de deformación plástica ^(16, 26). Sin embargo, se conoce que la MCC tiene una alta sensibilidad a los lubricantes e igualmente los comprimidos con este excipiente podrían presentar un tiempo de disgregación prolongado.⁽¹⁶⁾

Fosfato dicálcico anhidro (DCPA): Es un excipiente no higroscópico e insoluble. Los comprimidos que contienen este excipiente se han identificado como sistemas cuya disgregación es controlada por un mecanismo de hinchamiento⁽²⁵⁾. Asimismo es

un compuesto frágil e inorgánico, que sufre fragmentación durante la compresión y a menudo requiere mayores fuerzas de compresión para alcanzar su máximo potencial. Esto aumenta su área de superficie específica y el número de sitios de unión potenciales, así como elimina su sensibilidad a los lubricantes. Los grados DCPA directamente comprensibles exhiben muy buenas propiedades de flujo y compactabilidad. Además, tienen buena capacidad de la penetración de líquidos en el interior del comprimido y acelerar el tiempo de disgregación⁽¹⁶⁾.

El manitol se utiliza como diluyente en las formas farmacéuticas sólidas y aporta múltiples beneficios a la formulación, como un equilibrio adecuado de dulzor, aumento de la solubilidad y una rápida dispersión de comprimidos. Sin embargo, el manitol también presenta limitaciones importantes, entre ellas su pobre fluidez y su baja capacidad de compresión, lo que puede dificultar su procesamiento en la fabricación de comprimidos.⁽²¹⁾

Existen múltiples formas de almidón (maíz, patata, arroz)⁽²¹⁾ que pueden emplearse como excipientes farmacéuticos, puesto que ofrecen varias aplicaciones. En el caso del almidón de arroz nativo (RS), exhibe un pequeño tamaño de partícula (2-7 µm) con forma poliédrica que promueve la compresibilidad y reduce la sensibilidad a los lubricantes. Sin embargo, el pequeño tamaño de gránulos también da como resultado una fluidez limitada y para ello se ha llevado a cabo una modificación para mejorar algunas de sus propiedades y, por lo tanto, su funcionalidad.⁽²³⁾

El almidón de arroz glutinoso (GRS) destaca como excipiente por ser económico, renovable, biodegradable y por ofrecer buenas propiedades de disgregación. No obstante, su limitada fluidez y baja capacidad de compactación representan restricciones importantes para su aplicación en procesos de fabricación⁽¹⁸⁾.

Además, se demostró que los tiempos de disgregación tanto de almidón de arroz glutinoso coprocesado (cpGRS) como de GRS fueron comparables, completándose en aproximadamente 4 minutos. Este valor es inferior al tiempo máximo establecido para comprimidos de liberación inmediata (15 minutos), lo que destaca su potencial como excipiente en este tipo de comprimidos⁽¹⁸⁾.

Otros excipientes como disgregantes por hinchamiento que incluyen algunos como Croscarmelosa Sódica (CCS), Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-

HPC), Glicolato de Almidón Sódico (SSG) o la Crospovidona (XPVP) que actúa por recuperación de forma.⁽²⁵⁾

En cuanto a los lubricantes tenemos como ejemplo el estearato de magnesio, que reduce la fricción entre el polvo y las paredes de la matriz y los punzones durante la compresión y eyección del comprimido. Sin embargo, su concentración debe optimizarse, ya que un exceso puede disminuir la dureza del comprimido y aumentar el tiempo de disgregación.^(22,27) Del mismo modo, se ha establecido que una disminución en la fuerza de eyección contribuye a reducir el desgaste de los punzones, mejorando así la eficiencia del proceso de fabricación. Por consiguiente, el incremento en la concentración de lubricante favorece esta reducción en la fuerza de expulsión.⁽²⁷⁾ La combinación de excipientes con diferentes comportamientos de deformación, como los materiales frágiles y plásticos, generan un efecto sinérgico que optimiza las propiedades de los comprimidos. En particular, las mezclas de celulosa microcristalina (MCC) y fosfato dicálcico anhidro (DCPA) han permitido la obtención de comprimidos con alta dureza, baja friabilidad, rápida disgregación y tamaño reducido, proporcionando gran flexibilidad en el diseño de formulaciones. Ajustando la proporción entre excipientes plásticos y frágiles, es posible personalizar las propiedades físicas según las características del principio activo.⁽¹⁶⁾

6.4 MÉTODOS DE OBTENCIÓN DE EXCIPIENTES PARA COMPRESIÓN DIRECTA.

Los métodos descritos para obtener excipientes para compresión directa han sido principalmente:

➤ Modificación química

La modificación química ha sido utilizada para mejorar la funcionalidad del almidón nativo para la compresión directa. El almidón fue sometido a un proceso de hidrólisis ácida, con una solución de ácido clorhídrico. La suspensión resultante se neutraliza (con NaOH), se lava, se seca y se tamiza para obtener el almidón modificado en polvo. Este tratamiento redujo la capacidad de hinchamiento del almidón y una disminución en el contenido de humedad y al mismo tiempo, se observó un aumento en su solubilidad.⁽²²⁾

➤ **Molienda y/o tamizado (Grinding and/or Sieving)**

El tamizado (sieving) es una etapa común en la preparación de polvos, y cuya finalidad principal es controlar el tamaño de partícula y garantizar la uniformidad del material. Este procedimiento permite romper aglomerados y asegurar la homogeneidad de las partículas, lo cual es esencial para obtener mezclas consistentes y comprimidos de calidad uniforme. En la práctica, se suele realizar el tamizado tanto de excipientes como de lubricantes antes de la etapa de mezclado, a fin de mejorar la fluidez de la mezcla y facilitar una compresión eficiente y reproducible.^(24,21)

En cuanto a la molienda (milling/grinding) esta es una técnica utilizada para reducir el tamaño de partícula.⁽²⁶⁾ Del mismo modo, se conoce de una técnica de coprocesamiento la cual consiste en moler un material en presencia de otro, y se describe como un método de recubrimiento seco, se le denomina co-molienda (co-milling).⁽²⁶⁾.

➤ **Secado por pulverización (Spray Drying)**

El secado por pulverización es una técnica de coprocesamiento comúnmente utilizada en el desarrollo de nuevos excipientes farmacéuticos. Este método permite obtener partículas esféricas o aglomerados con una distribución de tamaño homogénea, lo que mejora significativamente la fluidez de los materiales. Es fácil de reproducir y permite un buen control del tamaño de las partículas^(23, 26). Se ha empleado para desarrollar varios excipientes, como por ejemplo el excipiente a base de almidón de arroz (Era-tab®)⁽²³⁾. También se ha empleado para co-procesar almidón, fosfato dicálcico anhidro (DCPA) o manitol.⁽²⁶⁾

Otro de los métodos que se emplea, es el de dispersión líquida para preparar partículas compuestas en proporciones de fármaco y celulosa microcristalina.⁽²⁶⁾

Aunque se mantienen los métodos descritos anteriormente, se emplea un enfoque significativo en la ingeniería de excipientes, especialmente co-procesados, para superar las limitaciones de la CD tradicional.

6.5 CO-PROCESAMIENTO: DEFINICIÓN Y VENTAJAS

Actualmente, el coprocesamiento se considera el método más utilizado para el desarrollo de nuevos materiales con múltiples funcionalidades. En el mercado ya se encuentran disponibles varios excipientes, listos para su uso y coprocesados como Cellactose®, Avicel® HFE, Prosolv®...

El coprocesamiento consiste en combinar de dos a más excipientes mediante un proceso farmacéutico. Los productos formados se alteran físicamente de este modo, cada excipiente conserva sus propiedades químicas individuales, mientras que, de manera sinérgica, se potencia su desempeño funcional. Esto significa que los excipientes preservan sus propiedades químicas individuales al mismo tiempo que mejoran su funcionalidad de forma sinérgica⁽²⁷⁾. Generalmente se realiza en materiales plásticos y frágiles para mejorar la eficacia de la función de dicho excipiente ⁽²³⁾.

Aunque han demostrado su utilidad en varios estudios⁽¹⁸⁾ debido al gran número y variedad de API⁽¹⁷⁾ es indispensable el desarrollo de nuevos excipientes multifuncionales.

Las API son comúnmente más problemáticas: debido a las demandas de solubilidad, el tamaño de partícula de la API generalmente tiene que ser pequeño y muy a menudo se utilizan polvos micronizados. Además, la morfología de las partículas API puede ser irregular e imposible de modificar. Estos factores obviamente empeoran las propiedades de flujo del polvo, haciendo que los polvos sean difíciles de manejar en procesos continuos⁽²⁰⁾.

La viscoelasticidad de los materiales puede limitar su capacidad de unión debido al almacenamiento de una alta cantidad de energía elástica tras la compactación. La presencia de un material frágil reduce el exceso de energía elástica durante la compresión, lo que evita el tapón y la laminación de los comprimidos⁽²³⁾.

Es difícil mejorar las características de un solo excipiente sin comprometer otras funciones, de modo que estas propiedades podrían entrar en conflicto entre sí. Por ejemplo, las mejoras en la compactabilidad pueden tener un impacto en la capacidad de disgregación⁽¹⁸⁾. Estos problemas se minimizan con excipientes coprocesados.

- **PRINCIPALES LIMITACIONES DEL CO-PROCESAMIENTO**

Según los artículos estudiados, una de las principales limitaciones del co-procesamiento, es la posible sensibilidad incrementada a los lubricantes. En un estudio específico, un nuevo excipiente co-procesado de ácido algínico y celulosa microcristalina (Cop AA-MCC) mostró una sensibilidad ligeramente alta a los lubricantes, lo que se atribuyó a su comportamiento de deformación más plástico que fragmentario. Sin embargo, este mismo excipiente presentó un bajo requerimiento de lubricante debido a la baja fuerza de eyección observada durante la compresión.⁽¹⁷⁾

6.6 EJEMPLOS DE EXCIPIENTES CO-PROCESADOS

- **LACTOSA Y DERIVADOS**

Cellactose® 80 y MicroceLac® 100 son excipientes coprocesados a base de lactosa secados por pulverización utilizados en compresión directa. Cellactose® 80 está compuesto por un 75 % de monohidrato de α -lactosa y un 25 % de celulosa en polvo, obtenido mediante secado por aspersión, mientras que MicroceLac®100 está compuesto de un 25 % de celulosa microcristalina (MCC) y un 75 % de monohidrato de α -lactosa ⁽²⁷⁾. Cellactose® 80 tenía una resistencia a la tracción más baja que MicroceLac® 100, además como relleno y sin lubricante, tuvo el tiempo de disgregación de 109 segundos, comparado con otros excipientes, era el más rápido.⁽²⁷⁾ Ludipress® un excipiente multifuncional desarrollado a partir de 93% de lactosa monohidrato, 3.5% de Kollidon® 30 y 3.5% de Kollidon® CL.⁽¹⁷⁾ Otro ejemplo es el SuperTab® 40LL que contiene Lactosa y lactitol⁽¹⁹⁾.

- **MICROCELULOSA Y MEZCLAS CON LACTOSA**

La fluidez de Avicel® PH-200 aumentó a costa de la disminución de la dureza del comprimido en comparación con Avicel® PH-101⁽¹⁸⁾.

Prosolv® SMCC HD90 es un excipiente coprocesado que combina celulosa microcristalina (MCC) con dióxido de silicio coloidal. Se emplea principalmente como aglutinante de relleno en la formulación de comprimidos farmacéuticos y destaca por ofrecer el mejor tiempo de disgregación entre los distintos grados de la línea ProsoLac® SMCC.⁽¹⁷⁾

Por otra parte, ProsoLac® ODT también es un excipiente coprocesado basado en celulosa microcristalina con dióxido de silicio coloidal, aunque incorpora además otros

como fructosa, manitol y crospovidona. La presencia de crospovidona, favorece una disgregación rápida, lo que convierte a Prosolv® ODT en una opción ideal para la fabricación de comprimidos bucodispersables.⁽¹⁷⁾

Cop AA-MCC se obtuvo por granulación húmeda de una mezcla seca compuesta por 10% AA (Vivapharm® Alginate PH 060) y 90% MCC (Vivapur® 101)⁽¹⁷⁾. Además presenta un buen flujo y una alta compactibilidad. De igual modo la disgregación rápida le permite formularse en comprimidos orodispersables y, por lo tanto, satisfacer a un gran grupo de pacientes⁽¹⁷⁾. Además se ha demostrado que Cop AA-MCC ofrece una dureza similar, un tiempo de liberación de melatonina más rápido y una fuerza de eyección inferior en comparación con Prosolv® ODT, lo que resalta su potencial como excipiente multifuncional.⁽¹⁷⁾

En un estudio la lactosa, fue modificada mediante un coprocesamiento binario con celulosa microcristalina (MCC) y almidón de maíz en una proporción de 7:2:1 (lactosa:MCC:almidón de maíz), y fue sometida a un proceso de secado por pulverización. Como resultado, los productos coprocesados mostraron propiedades superiores de flujo y compresibilidad en comparación con la lactosa pura sin procesar. En concreto, la relación de Hausner de los productos coprocesados disminuyó de 1,34 a 1,16, indicando una mejora significativa en la fluidez. Asimismo, la resistencia a la tracción se duplicó, pasando de 0,6 MPa en la lactosa pura a 1,2 MPa en los productos coprocesados. Estas mejoras se atribuyen a una mayor área de contacto entre partículas, al aumento en el número de enlaces formados en las partículas compuestas y a la adquisición de una morfología esférica durante el proceso de secado por pulverización.⁽²⁶⁾

➤ **DERIVADOS DE ALMIDÓN**

La formulación CS-CCMS:SiO₂ en una proporción de 10:2,7 y elaborada con un 10% de almidón de arroz carboximetilado reticulado (CCMS), un 2,7% de dióxido de silicio y un contenido sólido del 40%, mostró las mejores propiedades funcionales. Para su preparación, el almidón de arroz nativo (RS) se suspendió en soluciones acuosas de CCMS (10–15%) y dióxido de silicio (0,5–6,75%, en forma de silicato de sodio),

seguido de un secado por pulverización. Además este coprocesamiento mejoró notablemente el hinchamiento y la solubilidad del almidón⁽²³⁾.

El almidón de patata etíope modificado con ácido (AMEPS) se procesa mediante secado por pulverización, presenta una excelente fluidez, superior a la del almidón nativo (NEPS), lo que facilita su manejo industrial. Además, ofrece una mayor resistencia mecánica de los comprimidos, alcanzando una resistencia a la tracción de 16,76 kg/cm², superando al NEPS y al excipiente comercial S1500®. El AMEPS también muestra una menor sensibilidad a los lubricantes, mejorando la consistencia en el proceso de fabricación. Su alta capacidad de dilución permite formular comprimidos con hasta un 50% de paracetamol, frente al 30% permitido por otros excipientes. Asimismo, cumple con las especificaciones farmacopéicas de disgregación y disolución, asegurando un desempeño óptimo del medicamento.⁽²²⁾

➤ **AZÚCARES Y POLIOLES**

El Manitol que se emplea como relleno soluble en formulaciones de comprimidos.⁽²⁵⁾ Mediante la tecnología de secado por pulverización se empleó Hidroxipropilmetilcelulosa; HPMC E3 (7%) para mejorar la fluidez (reducción del ángulo de reposo de 54.3° a 34.6° y del índice de Hausner de 1.67 a 1.49) y compresibilidad (aumento de la resistencia a la tracción del comprimido de 2.01 veces). El aumento en el tamaño de partícula y la forma esférica de las partículas compuestas contribuyeron a la mejora de la fluidez, mientras que la distribución homogénea de HPMC E3 en la superficie de las partículas primarias resultó en una mejor deformación plástica.⁽²⁶⁾

Del mismo modo mediante el secado por pulverización la sacarosa (2% p/p) como agente templante para preparar un portador poroso de manitol, y por tanto se emplea de manera conjunta con manitol para preparar productos compuestos⁽²⁶⁾. Este portador poroso mejoró la carga y la disolución de nifedipino e indometacina.

➤ FOSFATOS CÁLCICOS

Se desarrolló un excipiente coprocesado mediante secado por pulverización de una solución acuosa de fosfato dicálcico anhidro (DCPA) con un 7% de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC E3), se ha obtenido un producto compuesto con propiedades funcionales significativamente mejoradas. En comparación con el DCPA no procesado, este mostró una mejora en sus características de flujo y compresibilidad.

En particular, el ángulo de reposo se redujo de 52,7° a 37,5°, indicando una mejora sustancial en la fluidez del polvo. La relación de Hausner, un indicador de la densidad y compresibilidad del polvo, disminuyó de 1,99 a 1,50, reflejando una reducción en la cohesividad del material. Además, la presión de rendimiento disminuyó en un 26,34%, lo que implica una mayor facilidad para deformarse bajo presión, y la resistencia a la tracción de los comprimidos resultantes aumentó en un factor de 4,5, lo que evidencia una mejora significativa en la integridad mecánica del comprimido final.⁽²⁶⁾

6.7 VENTAJAS Y LIMITACIONES DE LA COMPRESIÓN DIRECTA

● VENTAJAS

Una de las ventajas principales de la compresión directa, es que el proceso no expone el polvo a procesos de aumentos de la temperatura ni a la humedad. Esto permite el procesamiento seguro de principios activos sensibles, como el valsartán, enzimas o el ácido acetilsalicílico y ciertas vitaminas, sin riesgo de degradación química⁽¹⁶⁾. Además, la eliminación de etapas intermedias como la granulación húmeda o seca, reduce significativamente el tiempo de fabricación y los costos operativos. Asimismo aparecen problemas como la segregación que se podrían contrarrestar con compresión directa continua.⁽²⁰⁾

El diseño de productos farmacéuticos representa un desafío técnico debido a la necesidad de controlar múltiples variables. Sin embargo, uno de los principales beneficios de este enfoque es su compatibilidad con metodologías modernas de

desarrollo farmacéutico, cómo el enfoque de Calidad por Diseño (QbD). La capacidad de realizar estudios detallados de estos simuladores, como el simulador con levas (Stylcam 200R)⁽²⁸⁾, que permite modelar el comportamiento de los polvos durante el proceso de compresión, proporcionando datos detallados sobre su compresibilidad y ayudando a predecir el rendimiento final de los comprimidos. Este enfoque permite reducir de manera significativa los costos asociados al desarrollo, manufactura y cumplimiento regulatorio del producto. Además permite identificar parámetros críticos del proceso y establecer rangos operacionales seguros y eficaces, lo cual facilita el diseño racional de formulaciones y mejora la reproducibilidad del proceso productivo.^(27,28)

Además, se conoce también que es una técnica prometedora para la fabricación de dosis bajas, ya que la cantidad de material que se procesa en un cierto momento podría minimizarse mediante pequeñas retenciones de masa en una configuración de compresión directa continua (CDC).⁽²⁰⁾

En relación al coprocesamiento se obtienen excipientes multifuncionales, es decir, pueden actuar tanto como diluyentes, aglutinantes y disgregantes a la vez. Esto simplifica el proceso de fabricación y por consiguiente reduce los costos y el tiempo de producción.⁽¹⁸⁾

● LIMITACIONES

No obstante, la compresión directa también presenta limitaciones importantes. Por ello destaca la necesidad de utilizar excipientes con propiedades fisicoquímicas muy específicas, como buena fluidez, compresibilidad y estabilidad. Y no todos los excipientes poseen estas características de manera natural, esto restringe las opciones disponibles y puede afectar la viabilidad de ciertas formulaciones.

● Propiedades Intrínsecas de las Materias Primas:

Los excipientes con Propiedades físicas deficientes: el almidón de arroz glutinoso.⁽¹⁸⁾ o el manitol⁽²⁶⁾, pueden tener mala fluidez y compactibilidad, lo que limita su uso directo⁽¹⁸⁾. Otros excipientes pueden ser difíciles de densificar (como el diluyente Hidrógeno fosfato de calcio anhidro el cual es débilmente compresible⁽²⁴⁾ o tener baja

capacidad de unión (como la lactosa en Ludipress®, y se rompe fácilmente bajo presión.⁽¹⁷⁾

La mayoría de los principios activos farmacéuticos (APIs) carecen de propiedades funcionales adecuadas para cumplir los requisitos de la compresión directa⁽²⁰⁾. Las APIs suelen tener un tamaño de partícula pequeño, morfología irregular e imposible de modificar, lo que empeora sus propiedades de flujo⁽²⁰⁾. También pueden tener mala compactibilidad, como el paracetamol.⁽¹⁸⁾

Una fluidez deficiente provoca una mayor variabilidad en el llenado de la matriz durante la compresión.⁽¹⁹⁾ Lo que conlleva a una consistencia de la fuerza de compresión menos constante a una altura de compresión determinada.⁽¹⁹⁾

La variabilidad en el llenado de la matriz también afecta la uniformidad de peso y contenido del comprimido, que son atributos de calidad críticos.⁽²⁴⁾

El diseño de comprimidos por CD puede ser difícil debido a varios objetivos contrapuestos.⁽²⁷⁾ Tal como el grado de cristalinidad que afecta a la velocidad de disolución y la compactibilidad. En cuanto a los materiales amorfos tiende a presentar una mejor compactibilidad y disolución, aunque una mayor cristalinidad suele ser adecuado para la estabilidad.^(26,23)

Asimismo lograr una alta resistencia mecánica y por consiguiente una baja friabilidad, que a menudo requiere mayor presión de compactación o el uso de excipientes plásticos siendo una limitación para los procesos de compresión.⁽¹⁸⁾ debido a que deben cumplir con la velocidad de disgregación.

- **Sensibilidad del Lubricante**

Cuando el valor del índice de sensibilidad al lubricante (LSR) se aproxima a 1, el polvo seco muestra una mayor susceptibilidad a los efectos del lubricante. El estearato de magnesio en concentraciones de entre el 0,25 % y el 5 %. Se ha detectado que este compuesto puede interferir con la unión entre partículas, y afecta negativamente en la resistencia mecánica del comprimido.⁽¹⁸⁾.

- **Segregación**

La segregación dificulta la preparación de una mezcla homogénea, en combinación con APIs de bajas dosis y/o con diferentes tamaños de partícula o propiedades de flujo deficientes lo que repercute de forma negativa en la uniformidad del contenido.⁽²⁰⁾

7.DISCUSIÓN

Los resultados proporcionados revelan la importancia de comprender las propiedades intrínsecas de los excipientes y superar las limitaciones que puedan aparecer en la producción de los comprimidos. Así como la importancia de la optimización del proceso para cada formulación final.⁽²⁰⁾

En cuanto a los dos enfoques de compresión directa; por lotes y continua. Estas difieren entre sí por la dinámica del flujo, que puede llevar a una mayor variabilidad en la calidad de los comprimidos. Debido a que en la compresión por lotes el flujo de polvo al no ser continuo puede causar la formación de puentes o agujeros y comprometer la uniformidad de la densidad de la mezcla y el suministro de polvo. No obstante, la compresión continua mantiene un flujo constante, esto tiende a producir mezclas más homogéneas. De igual forma, ambas necesitan de una selección específica y óptima de excipientes. Sin embargo, en investigaciones futuras se necesitaría más estudios, para aclarar las limitaciones del llenado de los alimentadores, el puente y la posible adhesión del material en las superficies del dispositivo de proceso, lo que resultará en disminuciones aleatorias en grupos de alta concentración con altas cantidades de API.⁽²⁰⁾

Por consiguiente, es crucial alcanzar las propiedades óptimas de fluidez para asegurar un llenado uniforme de la matriz y procesos de manufactura robustos. Y se pueden medir a partir de unos valores de índice de carr, superiores al 25 % y relación de Hausner inferior a 1.34 indicando una peor fluidez y más cohesivos.⁽²⁴⁾

Además hay que tener en cuenta que el tiempo de disgregación varía según el tipo y la concentración del excipiente empleado. Sabiendo que el tiempo debe ser menor a 15 minutos.^(22,18). Asimismo, mediante la ecuación de Heckel se observaron diferencias en la deformación plástica. A mayor plasticidad los valores de presión de

fluencia de Heckel(Py) eran menores. En cambio, una baja plasticidad junto con alta recuperación elástica reduce la capacidad de unión de las partículas y da lugar a una alta friabilidad, como se observó con el almidón pregelatinizado (PGS).

Asimismo, es posible que los artículos seleccionados, solo indiquen algunos de los pocos excipientes coprocesados existentes a día de hoy y sus propiedades. Como muchos de estos excipientes coprocesados se producen por la alteración de ciertas propiedades de los tipos de material originales existentes anteriormente.

Es necesario una constante investigación en este área, y en el desarrollo de estudios de equiparación entre los diferentes excipientes coprocesados y en el desarrollo de otros materiales mejor adaptados a las propiedades específicas del API.⁽²⁴⁾

8.CONCLUSIONES

- Los excipientes de compresión directa deben tener una buena fluidez, compresibilidad, compactibilidad, capacidad de disgregación y disolución adecuada.
- Para conferir a los excipientes las propiedades específicas y adecuadas, se han desarrollado excipientes multifuncionales mediante métodos como el coprocesamiento, modificación ácida, secado por pulverización.
- Se han desarrollado excipientes a partir de materiales como celulosa, almidón o lactosa, ya sean modificados o coprocesados, contribuyendo a propiedades de la calidad deseadas de los comprimidos tales como: Prosolv®, Cellactose® 80, Ludipress® , MicroceLac®... Etc.
- La compresión directa supone ventajas para la obtención de comprimidos ya que simplifica el proceso de fabricación, mejora las propiedades de la mezcla y el efecto multifuncional de muchos excipientes. Además, se reduce el tiempo y el costo de producción para la industria farmacéutica.
- También es necesario trabajar en este campo para obtener mayor variedad de excipientes de compresión directa y precios más asequibles para la industria farmacéutica.

9.BIBLIOGRAFÍA

1. Pharmaceutical market size to surpass USD 2.82 trillion by 2033 [Internet]. BioSpace. 2025. Disponible en: <https://www.biospace.com/press-releases/pharmaceutical-market-size-to-surpass-usd-2-82-trillion-by-2033>
2. Farmacias IM, Vanguardia L, Médico D, Farmacéutico C, Farmanatur R, Farmacias I. Evolución del gasto y mercado farmacéutico [Internet]. Farmaconsulting. 2025. Disponible en: <https://www.farmaconsulting.es/la-farmacia-en-espana/actualidad/noticias-del-sector/evolucion-del-gasto-y-mercado-farmaceutico/>
3. FEFE. El mercado farmacéutico en España creció un 8,3% con una facturación de 2.298 millones de euros. FEFE | Federación Empresarial de Farmacéuticos Españoles. 2024. Disponible en: <https://fefe.com/2024/observatorio-medicamento/el-mercado-farmaceutico-en-espana-crecio-un-83-con-una-facturacion-de-2-298-millones-de-euros/>
4. Villar Alvez J. Factores que afectan a la compresión de comprimidos. Lima (PE): Universidad de sevilla; 2017. Disponible en: <https://www.studocu.com/pe/document/universidad-norbert-wiener/industria-farmaceutica/factores-que-afectan-a-la-compresion-de-tabletas-c-1/64251705>
5. Villafuerte Robles L. Los excipientes y su funcionalidad en productos farmacéuticos sólidos. Rev Mex Cienc Farm. 2011;42(1):18–31.
6. The United States Pharmacopeial Convention. Pharmacopeial Forum. Vol. 28, no. 4. Rockville (MD): United States Pharmacopeial Convention; 2002. p. 1018–1335
7. Goel R, Bhardwaj S, Bana S. Pharmaceutical excipients. In: Dosage Forms, Formulation Developments, and Regulations. 1st ed. Elsevier Inc.; 2024. p. 311–34. doi:10.1016/B978-0-323-91817-6.00003-6

8. Sánchez Rodríguez MT. Formas farmacéuticas sólidas destinadas a la bioterapia con microorganismos probióticos [tesis doctoral]. Granada: Universidad de Granada, Facultad de Farmacia; 2018. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10481/51117>
9. Suresh P, Sreedhar I, Vaidhiswaran R, Venugopal A. A comprehensive review on process and engineering aspects of pharmaceutical wet granulation. Chem Eng J .2017;328:785–815doi:10.1016/j.cej.2017.07.091.
10. González Ruíz JC. Análisis de diferentes procesos de manufactura de tabletas de CX-25 [Tesis de licenciatura]. Ciudad de México: Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Química; 2006. Disponible en: <https://ru.dgb.unam.mx/bitstream/20.500.14330/TES01000603777/3/0603777.pdf>
11. Ochoa DL, Igartua OM, Hernández RM, Gascón AR, Pedraz JL. Granulación por fusión en mezcladores granuladores de alta velocidad. Vitae. 2006;13(1):40–47.
12. Parikh DM, editor. Handbook of pharmaceutical granulation technology. 2nd ed. Boca Raton: Taylor & Francis Group, LLC; 2005. 600 p. ISBN: 978-0-8247-2647-8.
13. Montaña Castro LF. Desarrollo de un comprimido de carbamazepina con matriz hidrofílica mediante compresión directa [tesis de grado]. Riobamba: Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Facultad de Ciencias, Escuela de Bioquímica y Farmacia; 2011.
14. Monterroso Juárez M. Diseño de investigación de la evaluación de los procesos de granulación y compresión en la fabricación de tabletas de carbonato de calcio 600 mg utilizando herramientas de calidad para determinar el proceso más eficiente que permita aumentar la productividad [tesis de licenciatura]. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ingeniería; 2014.
15. Maripangue Núñez JF. Transferencia tecnológica del proceso de granulación por vía húmeda desde un mezclador planetario a un mezclador granulador de alta cizalla

[tesis de internado]. Valparaíso: Universidad de Valparaíso, Facultad de Farmacia; 2010.

16. Zakowiecki D, Edinger P, Papaioannou M, Hess T, Kubiak B, Terlecka A. Exploiting synergistic effects of brittle and plastic excipients in directly compressible formulations of sitagliptin phosphate and sitagliptin hydrochloride. *Pharm Dev Technol.* 2022;27(6):702–713. doi:10.1080/10837450.2022.2107013

17. Benabbas R, Sanchez-Ballester NM, Aubert A, Sharkawi T, Bataille B, Soulairol I. Performance evaluation of a novel biosourced co-processed excipient in direct compression and drug release. *Polymers (Basel).* 2021;13(6):988. doi:10.3390/polym13060988

18. Amornrojvaravut, C, Peerapattana J. Application of co-precipitated glutinous rice starch as a multifunctional excipient in direct compression tablets. *Heliyon.* 2023;9:e19904. doi:10.1016/j.heliyon.2023.e19904.

19. Bekaert B, Janssen PHM, Fathollahi S, Vanderroost D, Roelofs T, Dickhoff BHJ, et al. Batch vs. continuous direct compression – a comparison of material processability and final tablet quality. *Int J Pharm X.* 2024;7:100226. doi:10.1016/j.ijpx.2023.100226.

20. Ervasti T, Niinikoski H, Mäki-Lohiluoma E, Leppinen H, Ketolainen J, Korhonen O, et al. The comparison of two challenging low dose APIs in a continuous direct compression process. *Pharmaceutics.* 2020;12(3):279. doi:10.3390/pharmaceutics12030279

21. Alyami HS, Abu-Alrub SS, Mahnashi MH, Alyami MH, Al Meanazel OT. Characterization and evaluation of the performance of starch and cellulose as excipients for direct compression technique. *Trop J Pharm Res.* 2020;19(8):1569–1576. doi:10.4314/tjpr.v19i8.1.

22. Gulla A, Getachew A, Haile TG, Molla F. Evaluation of acid-modified Ethiopian potato (*Plectranthus edulis*) starch as directly compressible tablet excipient. *Biomed Res Int*. 2020;2020:9325173. doi:10.1155/2020/9325173.
23. Trisopon K, Kittipongpatana N, Kittipongpatana OS. A spray-dried, co-processed rice starch as a multifunctional excipient for direct compression. *Pharmaceutics*. 2020;12(6):518. doi:10.3390/pharmaceutics12060518.
24. Sousa AS, Serra J, Estevens C, Costa R, Ribeiro AJ. Leveraging a multivariate approach towards enhanced development of direct compression extended release tablets. *Int J Pharm*. 2023;646:123432. doi:10.1016/j.ijpharm.2023.123432.
25. Maclean N, Walsh E, Soundaranathan M, Khadra I, Mann J, Williams H, et al. Exploring the performance-controlling tablet disintegration mechanisms for direct compression formulations. *Int J Pharm*. 2021;599:120221. doi:10.1016/j.ijpharm.2021.120221.
26. Chen FC, Liu WJ, Zhu WF, Yang LY, Zhang JW, Feng Y, et al. Surface modifiers on composite particles for direct compaction. *Pharmaceutics*. 2022;14(10):2217. doi:10.3390/pharmaceutics14102217.
27. Jiwa N, Ozalp Y, Yegen G, Aksu B. Critical tools in tableting research: Using compaction simulator and Quality by Design (QbD) to evaluate lubricants' effect in direct compressible formulation. *AAPS PharmSciTech*. 2021;22:151. doi:10.1208/s12249-021-02004-y.
28. Sanchez-Ballester NM, Bataille B, Benabbas R, Alonso B, Soulairol I. Development of alginate esters as novel multifunctional excipients for direct compression. *Carbohydr Polym*. 2020;240(116280):116280. doi:10.1016/j.carbpol.2020.116280

