

Comprimidos bucodispersables: ventajas terapéuticas y tecnológicas de elaboración

Fernandes Tavares DF¹, Espada García JI², Martín Sabroso C²,
Gil Alegre ME², Torres Suárez AI²

⁽¹⁾Tedec Meiji Farma, Ctra. M-300 Km 30,5. Alcalá de Henares, 28802 Madrid. d.tavares@tedecmeiji.com

⁽²⁾Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid, Plaza Ramón y Cajal s/n, 28040, Madrid. galaaaa@farm.ucm.es

RESUMEN

Los comprimidos bucodispersables se definen como comprimidos no recubiertos destinados a ser colocados en la boca, donde se dispersan rápidamente antes de ser tragados. Estas formulaciones son conocidas por las siglas *FDDT's* (*Fast Dissolving Disintegrating Tablets*). Son útiles para la administración a pacientes con dificultades en la deglución, presentan una elevada aceptación por parte del paciente, mejoran de la biodisponibilidad del principio activo y suponen una nueva alternativa para la industria farmacéutica. Dentro de sus inconvenientes destacan el poco conocimiento por parte del paciente, la baja resistencia mecánica, su mayor susceptibilidad a la degradación por temperatura y humedad; la falta, a veces, de bioequivalencia con las formulaciones convencionales, y la dificultad de obtener liberaciones prolongadas o retardadas del principio activo.

A nivel tecnológico, existen varios procesos que se pueden aplicar en su elaboración. Con los métodos clásicos de elaboración de comprimidos, mediante la correcta selección de los excipientes y de las variables de la etapa de compresión se obtienen unos comprimidos en los que existe un equilibrio entre dureza y disgregación. Han surgido una serie de tecnologías novedosas: Flashtab, Wowtab, Orasolv y Durasolv. Otra opción es el empleo de técnicas de liofilización, aunque presenta como desventaja su alto coste. Algunas tecnologías especiales patentadas como son *Lyoc*, *QuickSolv* y *Zydis*. Por último, estos comprimidos se pueden elaborar por el método de los polímeros entrecruzados, también conocido como *FlashDose* y se basa en la formación de una matriz de hilos de azúcares entrelazados.

PALABRAS CLAVE: Comprimidos bucodispersables, FDDT's, Flashtab, Wowtab, Orasolv, Durasolv, Lyoc, QuickSolv, Zydis, FlashDose

ABSTRACT

Orally Disintegrating Tablets are defined as non-coated tablets that are placed in the mouth, where they are rapidly disintegrated before being swallowed. These formulations are known by the acronym FDDT's (*Fast Dissolving Disintegrating Tablets*). They are useful for

Fecha de Recepción (Date received): 03/08/09

Fecha de Aceptación (Date accepted): 25/09/09

Ars Pharm, 2009, Vol.50 nº 3; 153-167.

administration to patients with difficulties in swallowing, present high acceptance by the patient, improve the bioavailability of the active pharmaceutical ingredient and represent a new alternative for the pharmaceutical industry. Among their disadvantages are the lack of knowledge by the patient, the low hardness and friability, their major degradation susceptibility by temperature and moisture environment, the non bioequivalence with the conventional formulations that sometimes happens and finally the difficulty to obtain prolonged or delayed drug release.

From a pharmaceutical technological point of view, there are several processes that can be applied in their preparation. With the conventional tableting technology, choosing a proper role of excipients and variables in the compression stage, tablets with a good balance between hardness and disgregation must be obtained. A series of innovative technologies have been arisen: Flashtab, Wowtab, Orasolv and Durasolv. Another option is the use of freeze drying technique, although its high cost represents a significant disadvantage. There are some special patented technologies such as Lyoc, QuickSolv and Zydis. Finally, these tablets can be produced by the method of interlocking polymers, also known as FlashDose based on the formation of a matrix of interwoven threads of sugar.

KEYWORDS: Fast Dissolving Disintegrating Tablets, FDDT's, Flashtab, Wowtab, Orasolv, Durasolv, Lyoc, QuickSolv, Zydis, FlashDose

1. INTRODUCCIÓN

Según la Real Farmacopea Española los comprimidos bucodispersables se definen como comprimidos no recubiertos destinados a ser colocados en la boca, donde se dispersan rápidamente antes de ser tragados, y se caracterizan porque deben disgregarse en un tiempo inferior a 3 minutos cuando son sometidos al ensayo general de disgregación para comprimidos y cápsulas, esto es, a una temperatura entre 35 – 39 °C, en medio líquido y en un disgregador que cumple con las especificaciones¹. La FDA también define estos comprimidos bucodispersables como aquella forma sólida que conteniendo un principio activo que se disuelve rápidamente una vez puesta en la lengua².

Los comprimidos bucodispersables se diferencian del resto de comprimidos en las condiciones en las cuales se disgregan: al igual que ocurre con los comprimidos solubles y dispersables la disgregación se ha de producir en menos de 3 minutos, (mientras que el tiempo de disgregación máximo para los comprimidos no recubiertos y los comprimidos efervescentes es de 15 y 5 minutos respectivamente). La disgregación de los comprimidos bucodispersables se ha de verificar en el intervalo de temperaturas entre 35 y 39 °C, ya que ésta es la temperatura de la cavidad bucal, mientras que el ensayo de disgregación de los comprimidos solubles y dispersables se ha de realizar a temperatura ambiente, ya que la disgregación se realiza cuando se añaden en un vaso de agua. La **tabla 1** recoge las condiciones en las cuales se realizan los ensayos de disgregación para los distintos tipos de comprimidos recogidos en la Real Farmacopea Española.

Como se ha comentado anteriormente, los comprimidos bucodispersables han de diseñarse con el fin de que la disgregación se produzca rápidamente en la cavidad bucal. Generalmente, como consecuencia de la disgregación del comprimido se produce la liberación del principio activo, que se podrá absorber tanto a nivel del epitelio bucofaríngeo

como gastrointestinal.

Tabla 1. Ensayo de disgregación de comprimidos según RFE.

Tipo de comprimido	Tiempo máximo de disgregación según RFE	Temperatura del ensayo de disgregación
Comprimidos no recubiertos	15 minutos	35-39 °C
Comprimidos recubiertos	60 minutos	35-39 °C
Comprimidos solubles	3 minutos	15-25 °C
Comprimidos con cubierta pelicular	30 minutos	35-39 °C
Comprimidos efervescentes	5 minutos	15-25 °C
Comprimidos dispersables	3 minutos	15-25 °C
Comprimidos gastroresistentes	60 minutos	35-39 °C
Comprimidos bucodispersables	3 minutos	35-39 °C

En los últimos años ha crecido el interés en el desarrollo de comprimidos de rápida disgregación en la cavidad bucal como una alternativa a los comprimidos convencionales. Estos comprimidos combinan las ventajas de las formas líquidas y de las formas sólidas orales. Presentan la exactitud en la uniformidad de dosificación de dichas formas sólidas, mientras que permiten una fácil deglución, como las formas líquidas. Estas formulaciones son conocidas por las siglas *FDDT's* (*Fast Dissolving Desintegrating Tablets*³). En el desarrollo tecnológico de estos comprimidos se buscan formulaciones que presenten una rápida disolución y/o disgregación en contacto con la saliva con tiempos de disolución/disgregación inferiores a un minuto. Otros requisitos que han de cumplir estas formulaciones son:

- Sabor y sensación agradable en la boca. Normalmente se consigue mediante el empleo de azúcares como excipientes ya que la mayoría presentan sabor agradable y se disuelven rápidamente en la boca y también contribuye a la sensación agradable que originan una solución de baja viscosidad en contacto con la saliva. Esto permite una máxima aceptación por parte del paciente. Si el principio activo presenta sabor desagradable, los métodos habituales de enmascaramiento del sabor en comprimidos consisten en la incorporación de edulcorantes y saborizantes, pero esto no es suficiente para enmascarar los sabores amargos de algunos principios activos incorporados en comprimidos bucodispersables, por lo que las últimas tecnologías incorporan nuevas formas de

enmascaramiento.

- Suficiente resistencia mecánica tanto para su acondicionamiento en blíster como para su manipulación.

Los comprimidos bucodispersables presentan una serie de ventajas que mejoran su eficiencia sobre las formulaciones de comprimidos tradicionales.

2. VENTAJAS DE LOS COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES

En los últimos años se han lanzado al mercado múltiples formulaciones bucodispersables y son numerosos los trabajos encaminados al diseño de nuevas tecnologías adecuadas para su desarrollo⁴. La **tabla 2** recoge los beneficios generales de este tipo de comprimidos.

Tabla 2. Ventajas de los comprimidos

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Aspectos biofarmacéuticos:<ul style="list-style-type: none">○ Mejor absorción del principio activo.○ Rápida instauración del efecto.○ Disminución del efecto de primer paso○ Biodisponibilidad mejorada• Mejora del cumplimiento:<ul style="list-style-type: none">○ Discreta administración sin necesidad de accesorios.○ Sabor agradable○ No existe la necesidad de tragar una unidad de dosificación entera.○ Se evita la necesidad de ingestión de agua.○ Seguridad y eficacia mejorada○ Mejora de la adhesión al tratamiento. |
|---|

2.1 Administración a pacientes con dificultades en la deglución

Estas formas bucodispersables se desarrollaron en un principio con la intención de evitar la deglución de comprimidos en ciertos pacientes como niños, ancianos, o pacientes con patologías como la disfagia, que impiden o dificultan el hecho de tragar. La disfagia es una patología común en todos los grupos de edad de población, siendo más frecuente en la población anciana. Se estima que un 30-40% de los pacientes ancianos hospitalizados y hasta un 22 % del total de la población ingresada en instituciones hospitalarias durante largo tiempo padece de esta patología. Se suele encontrar asociada a otras enfermedades o circunstancias, como por ejemplo, Parkinson, SIDA, resección de tiroides, radioterapia de cabeza y cuello, pacientes encamados, insuficiencia renal, ciertos desórdenes neurológicos⁴, pacientes psiquiátricos o con náuseas⁵.

Aunque los comprimidos masticables también son una alternativa, los comprimidos bucodispersables, además, pueden dirigirse a personas con dificultad o dolor al masticar.

Estos comprimidos también son interesantes por su posible utilización en veterinaria⁶.

2.2 Elevada aceptación por parte del paciente

Estas formulaciones tienen una elevada aceptación por parte del paciente. Tal y como han demostrado distintos estudios, la preferencia de los pacientes por estas formas bucodispersables es bastante alta, incluso mayor que para formas líquidas o comprimidos convencionales⁷. Por ello, hoy día, es muy frecuente encontrar formulaciones de este tipo en medicamentos de uso común para el tratamiento de la alergia o como antigripales. Esto se debe a las características propias de estas formas bucodispersables como son su fácil administración, ya que se pueden ingerir discretamente, en cualquier entorno pues no precisan de su previa disgregación en un vaso con líquido; y por otro lado la fácil deglución, con un gusto agradable una vez el comprimido se ha disgregado, con la posibilidad de añadir distintos sabores⁸. En un estudio realizado con 1576 pacientes, el 26% mostraba reticencia a los comprimidos tradicionales debido a su tamaño y a su sabor⁹.

Esa mayor aceptación por parte del paciente supone una mayor adhesión de éste al tratamiento y, por lo tanto, una mejora en el cumplimiento terapéutico lo que repercute positivamente en la eficacia del mismo.

2.3 Mejora de la biodisponibilidad del principio activo

En ciertos casos estas formulaciones pueden mejorar la absorción de ciertos principios activos, ofreciendo una mayor biodisponibilidad que comprimidos y cápsulas convencionales, ya que además de absorción gastrointestinal se produce también absorción bucofaríngea¹⁰. Hay que tener en cuenta que la fracción de principio activo absorbido por esta vía no se sufre efecto de primer paso hepático, alcanzándose de este modo mayores concentraciones plasmáticas de principio activo. Incluso los comprimidos bucodispersables se pueden utilizar para la administración de sustancias tales como polipéptidos, que pueden tener una menor biodisponibilidad si son administradas en formulaciones convencionales, puesto que se pueden degradar en el tubo digestivo, y con esta forma de administración se pueden absorber en la cavidad oro faríngea evitando su degradación gastrointestinal.

Las características ideales de un principio activo para que se diluya en la cavidad oral y tenga absorción bucofaríngea y gastrointestinal deben ser:

- No tener sabor amargo.
- Buena solubilidad en agua y fluidos gastrointestinales: para que se produzca la absorción del principio activo a nivel oro faríngeo, debe encontrarse parcialmente ionizado al pH de la cavidad bucal.
- Capacidad para difundir por la mucosa del tracto digestivo: lo que implica que el peso molecular del principio activo debe ser medio/bajo.
- Dosis menor de 20 mg: La absorción pregástrica suele aumentar con dosis bajas de fármaco porque dosis más altas forman una masa o bolo de mayor volumen que estimula la deglución. Sin embargo, con dosis más bajas una mayor proporción del fármaco puede ser retenido por la saliva.

2.4 Nueva alternativa para la industria farmacéutica

La formulación de un principio activo ya conocido en un comprimido bucodispersable

es una alternativa para la industria farmacéutica que conduce a una importante mejora en el ciclo de vida de estas sustancias⁶, ya que estas formulaciones pueden suponer un incremento en la duración de las patentes asociada a nuevas indicaciones terapéuticas. También pueden suponer una ampliación en la cuota de mercado de ciertos productos debido a las ventajas comentadas previamente, muy interesantes sobre todo en el desarrollo de formulaciones de medicamentos libres de patentes, ya que suponen una novedad tecnológica y de aceptación del paciente frente al medicamento ya comercializado.

3. LIMITACIONES DE LOS COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES

Una primera limitación para la difusión de los comprimidos bucodispersables en terapéutica es que la mayoría de los pacientes conocen poco de estas nuevas formas de dosificación y se sorprenden cuando los comprimidos empiezan a disolverse en su boca. Los farmacéuticos deben familiarizarse con ellas y educar a los pacientes para así evitar confusiones o malentendidos¹¹. Algunas de las formulaciones comercializadas carecen de la resistencia mecánica común de los comprimidos tradicionales. Por esta fragilidad pueden requerir ser empaquetados individualmente y no deben almacenarse en acondicionamientos diferentes a los recomendados. Algunas también son más susceptibles a la degradación por temperatura y humedad. Un exceso de humedad provocaría una disolución inicial.

Existen ciertos grupos de pacientes que no son los candidatos ideales para este tipo de formulaciones bucodispersables: aquellas personas con síndrome de Sjögren o con sequedad de boca o bien pacientes tratados con principios activos anticolinérgicos, ya que la disminución en la producción de saliva puede afectar a la disgregación de estos comprimidos pudiendo afectar en último término a la biodisponibilidad.

Otra limitación de estas formulaciones la encontramos en la formulación de comprimidos bucodispersables genéricos, ya que para que éstos sean comercializados se debe comprobar su bioequivalencia con la formulación de referencia. En aquellos casos de principio activos que sufren un significativo efecto de primer paso hepático, pudiera verse aumentada la biodisponibilidad en magnitud al producirse, junto con la absorción gastrointestinal, absorción bucal del principio activo¹¹.

Por último, otro de los principales inconvenientes de las formas bucodispersables es que no resultan útiles para obtener liberaciones prolongadas o retardadas del principio activo a no ser que se parta de gránulos o pellets de éste que se recubran con una película que controle la liberación y que posteriormente sean comprimidos. En este caso, como consecuencia de la disgregación oral del comprimido quedarían liberados los pellets que serían deglutidos. Así mismo, se debe tener en cuenta que este tipo de comprimidos resultan difíciles de desarrollar cuando se formulan principios activos con un marcado sabor desagradable ya que en ciertos casos resulta complicado su enmascaramiento.

4. PROCESOS TECNOLÓGICOS PARA LA ELABORACIÓN DE COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES

A nivel tecnológico, existen varios procesos que se pueden aplicar en la elaboración de comprimidos bucodispersables. En cuanto a los excipientes, la elección de los mismos depende de su rápida disolución en agua, sabor dulce, baja viscosidad (para mejorar la

palatabilidad) y elevada compresibilidad. Lo habitual es usar azúcares porque tienen un sabor agradable y son buenos para enmascarar sabores. Además son muy solubles en agua y se disuelven rápidamente en saliva¹². Aunque los excipientes utilizados en la elaboración de comprimidos bucodispersables son muy similares en las distintas formulaciones, los procesos tecnológicos de fabricación pueden ser muy variados. Tenemos los métodos clásicos de elaboración de comprimidos, el empleo de técnicas de liofilización dando lugar a los denominados comprimidos *FLAS*, y la tecnología basada en la elaboración de comprimidos de polisacáridos entrecruzados¹³. En la **tabla 3** se recogen las principales tecnologías de elaboración de comprimidos bucodispersables y las características propias de cada una¹⁴.

Tabla 3. Tecnologías de elaboración de comprimidos bucodispersables

Tecnología	Tiempos de disgregación (in vitro). seg	Resistencia	Emblistado	Dosis recomendada de principio activo (mg)
DuraSolv (CIMA labs)	<30	Resistentes	Blíster o bote	<500
OraSolv (CIMA labs)	<30	Blandos y friables	Blíster especial	<750
FlashDose (Biovail)	5-15	Blandos y friables	Blíster especial	<600
FlashTab (Ethyfarm)	30-60	Relativamente resistentes	Blíster	<650
Lyoc (Cephalon)	<10	Blandos y friables	Blíster especial	<1000
QuickSolv (Janssen Pharm)	<10	Frágiles	Blíster	<600
WOWTAB (Yamanouchi)	<30	Relativamente resistentes	Blíster	<500
Zydis (Scherer)	3-5	Muy blandos	Blíster especial	<400

4.1 Método clásico de fabricación de comprimidos

En el método clásico se emplean las distintas técnicas habituales en la elaboración de

comprimidos convencionales, es decir, compresión directa y granulación por vía seca/húmeda. Los comprimidos convencionales obtenidos por estas técnicas poseen suficiente dureza para resistir la manipulación y transporte, pero sin embargo, no suelen presentar una rápida desintegración en la cavidad oral ya que no están diseñados para esto. Por eso cuando se utilizan estas técnicas para elaborar comprimidos bucodispersables, se emplean excipientes que se caracterizan por su elevada capacidad de disgregación (superdisgregantes) así como diluyentes y enmascaradores de sabor con capacidad para aportar un gusto agradable al paladar. Mediante la correcta selección de los excipientes y de las variables de la etapa de compresión se han de obtener unos comprimidos en los que exista un equilibrio entre dureza y disgregación: los comprimidos han de ser lo suficientemente resistentes y poco friables como para que se puedan emblistar con las máquinas automáticas y por otro lado, en contacto con la saliva se han de disgregar rápidamente liberando el principio activo⁹. Dentro del método clásico han surgido una serie de tecnologías novedosas.

4.1.1 Tecnología Flashtab

La tecnología Flashtab utiliza prácticamente los mismos excipientes que para obtener un comprimido convencional. Los comprimidos se obtienen por compresión directa a partir de cristales del principio activo recubiertos (con el fin de enmascarar el sabor), y microgránulos que contienen sólo agentes disgregantes con alta capacidad de hinchamiento (por ejemplo celulosa modificada) y con baja capacidad de hinchamiento (por ejemplo almidón)¹³.

4.1.2 Tecnología Wowtab

La tecnología *WOWTAB* está basada en el uso de ciertos azúcares que presentan unas óptimas propiedades en cuanto a disgregación y compresibilidad se refieren, con lo que resultan comprimidos con unas adecuadas características de dureza que permiten un manejo más fácil a la hora de realizar el acondicionamiento de estas formas farmacéuticas. En este proceso se utilizan azúcares con características poco plásticas (manitol, lactosa, glucosa, sacarosa y eritriol) pero que presentan rápidas velocidades de disolución, junto con otros azúcares con un mejor comportamiento plástico (maltosa, sorbitol, trehalosa, y maltitol), dando como resultado una mezcla de excipientes con muy buen comportamiento a la hora de comprimir y unas velocidad de disgregación adecuada a las características de estos comprimidos¹⁵. Esta mezcla de azúcares se realiza mediante granulación, en la cual el azúcar con peores características plásticas pero más soluble es recubierto por el otro azúcar con una mayor plasticidad. Este proceso requiere un nivel de humedad específico, consiguiendo una mezcla de azúcares que va a tener una alta capacidad de disgregación. El principio activo se puede añadir junto con otros excipientes durante el proceso de granulación o en una etapa de mezclado posterior. Los comprimidos obtenidos por este sistema tienen durezas de 30 a 50 N y disgregaciones que oscilan entre 20 y 40 segundos. La proporción de azúcares con alta plasticidad para obtener resultados óptimos es de un 5 a 10% del peso total del comprimido¹⁶.

4.1.3 Tecnología Orasolv¹⁷

La tecnología *Orasolv* emplea la compresión directa, utilizando excipientes efervescentes y agentes enmascaradores de sabor sin requerimientos tecnológicos especiales.

En contacto con la saliva se produce la disgregación del comprimido, debido a una efervescencia casi imperceptible, quedando libre el principio activo recubierto. Por definición, la efervescencia es una reacción química entre un ácido orgánico (ácido cítrico, fumárico o málico) y una base (bicarbonato sódico, potásico o magnésico) con la producción de CO₂. Este proceso de efervescencia es bien conocido y es ampliamente utilizado en la formulación de comprimidos efervescentes, pero en este caso es optimizado para la obtención de comprimidos bucodispersables. En la tecnología *Orasolv*, para enmascarar el sabor del principio activo, se parte de unas micropartículas elaboradas a partir de polímeros como etilcelulosa, metilcelulosa o resinas acrílicas o metacrílicas en las cuales se dispersa el principio activo con otros excipientes como manitol y óxido de magnesio. El manitol y el óxido de magnesio se añaden con el fin de facilitar la liberación del principio activo de la capa de polímero, y se consideran como promotores de la liberación del principio activo. Esta mezcla se seca una hora a 50 °C, se tamiza y se vuelve a secar una hora a 60 °C.

Las micropartículas formadas, los excipientes efervescentes y otros excipientes, como saborizantes, aromas y lubricantes, se mezclan y comprimen. Los comprimidos obtenidos poseen tiempos de disgregación que varían de 6 a 40 segundos, dependiendo del tamaño del comprimido y de la presión aplicada en la compresión, que en general es baja, dando lugar a comprimidos con una elevada porosidad, lo que permite acelerar la disgregación del comprimido y la disolución de los excipientes hidrosolubles. Las bajas presiones aplicadas en la compresión evitan que se produzca la ruptura de las microcápsulas, empeorando el sabor del producto. Como inconveniente, los comprimidos obtenidos tienen muy poca dureza por lo que se acondicionan en blíster aluminio-aluminio, utilizando una máquina emblistadora especial.

Existe una variante de la tecnología *Orasolv* en la que los excipientes efervescentes se incorporan en forma de partículas recubiertas en las que el núcleo está constituido por los cristales del ácido orgánico y la cubierta por la base que ha reaccionado parcialmente con el ácido.

4.1.4 *Tecnología Durasolv*¹⁸

Es una tecnología de segunda generación que da lugar a comprimidos de mayor dureza (hasta 100 N) que la tecnología *Orasolv* manteniendo los tiempos de disgregación menores al minuto. Eso hace que su acondicionamiento sea mucho más sencillo y económico, pudiéndose utilizar máquinas emblistadoras que se emplean para acondicionar formas sólidas tradicionales.

Durasolv utiliza técnicas de compresión directa, se emplean excipientes hidrosolubles en forma de pequeñas partículas que tienen una gran área superficial, lo que incrementa la velocidad de disolución. La incorporación de gran proporción de estas partículas provoca la disgregación del comprimido debido a la disolución de sus componentes mayoritariamente. Este proceso está favorecido por la incorporación de agentes absorbentes que introducen el solvente (saliva) en el interior del comprimido. Pequeñas cantidades de compuestos efervescentes podrían incorporarse, opcionalmente, para enmascarar sabores desagradables pero en pequeña concentración de manera que no sea suficiente para desencadenar una rápida disgregación por una reacción de efervescencia. Los comprimidos obtenidos por esta técnica

pueden tener una mayor dureza que los obtenidos en la tecnología *Orasolv*, ya que esta técnica permite emplear presiones más altas durante el proceso de compresión. Así se logra una producción más rápida y con un menor coste. El aumento en la fuerza de compresión reduce la porosidad del comprimido lo cual disminuiría la velocidad de disolución pero esto se ve compensado por la elevada área superficial de los excipientes.

Un inconveniente de esta tecnología es que no permite incorporar altas dosis de principios activos, ya que se podría formar una estructura menos soluble que retrasaría la disgregación del comprimido¹⁹. Además, la integridad estructural de gránulos recubiertos o microcápsulas que puedan utilizarse para el enmascaramiento del sabor del principio activo puede verse comprometida con las altas presiones de la compresión, dejando expuesto el sabor amargo del fármaco. Este riesgo es mayor cuanto mayor es la dosis de principio activo.

4.2 Método basado en el empleo de técnicas de liofilización

Uno de los métodos más utilizados en la elaboración de comprimido bucodispersables es el basado en la liofilización. Este método es uno de los más empleados a nivel industrial a la hora de elaborar comprimidos de dispersión oral, aunque presenta como desventaja su alto coste. Este proceso se ha utilizado con numerosos principios activos como desloratadina, diazepam, piroxicam, loperamida, loratadina, enalapril, clonazepam, rizatriptan, domperidona, famotidina, clorfeniramina, ondansetron.

El proceso de liofilización implica una pérdida de agua por sublimación posterior a una congelación hasta muy bajas temperaturas²⁰. El comprimido formado tiene un alto grado de porosidad y se disuelve muy rápidamente en contacto con la saliva. Esta tecnología requiere algunas características especiales de los principios activos seleccionados: en principio debe ser insoluble en agua (aunque esto no supone una limitación, sí que incrementa la dificultad del proceso), con pequeño tamaño de partícula y estable en suspensión.

En el caso de que optemos por una técnica de liofilización para obtener comprimidos bucodispersables, se debe tener en cuenta la limitación de dosis para principios activos hidrosolubles de 400 mg, y de 600 mg para los insolubles en agua. La dosis de estos últimos puede aumentarse pero ello provoca un descenso de la porosidad del comprimido final y aumenta el tiempo de desintegración, pero generalmente nunca supera los 10 segundos. La dosis máxima de fármacos hidrosolubles está más limitada. Por ello habitualmente, para aumentar la dosis en la formulación se selecciona la forma del principio activo menos soluble, en forma de ácido o base libre o usando excipientes modificadores del pH que minimicen la solubilidad o provocando la conversión in situ, durante el proceso de elaboración, a la forma menos soluble.

En efecto, la liofilización de sustancias hidrosolubles supone un reto de formulación debido a la tendencia de estas sustancias a formar mezclas eutécticas durante la rápida congelación, y que conlleva la formación de una estructura cristalina inestable que se rompe durante la posterior sublimación. Esa ruptura, durante el proceso de liofilización, de la estructura cristalina formada durante la previa congelación a la que se somete a estas sustancias hidrosolubles puede ser evitada mediante la adición de ciertas sustancias con un alto grado de cristalinidad como es el caso del manitol. Otra posibilidad, consiste en unir a

estas sustancias hidrosolubles resinas de intercambio iónico, para ser liofilizadas posteriormente. Esta unión a resinas de intercambio es también bastante útil cuando queremos enmascarar sabores desagradables.

Para formar un comprimido por liofilización, al principio activo se incorporan distintas sustancias formándose una suspensión que dará lugar, una vez sublimada el agua, a una matriz porosa. La formación de esta matriz con el principio activo es una de los puntos más importantes en la técnica de liofilización. Las sustancias que más comúnmente se utilizan son gelatina, dextranos o alginatos cuyas mezclas forman la estructura de la matriz. Esta matriz debe contener el resto de excipientes de la formulación como edulcorantes y agentes saborizantes. El tamaño de partícula es otro aspecto a tener en cuenta. Cuando utilizamos las técnicas de liofilización, el tamaño ideal debe ser menor de 50 μm para evitar problemas de sedimentación de los componentes de la suspensión. En este caso, el uso de agentes viscosizantes en la matriz (gelatinas, alginatos, gomas) puede solucionar este problema al reducir la velocidad de sedimentación.

Los comprimidos liofilizados se estuchan en *blíster* de PVC o aluminio que permiten una adecuada protección frente a la humedad externa. La desventaja de estas formas liofilizadas es su fragilidad y bajo peso que hacen que su acondicionamiento tenga que tener unas características que garanticen su integridad y eviten al máximo el contacto con la humedad ambiental.

Dentro de estos métodos de liofilización tenemos algunas tecnologías especiales patentadas como son *Lyoc* (*Farmalyoc, now Cephalon, Franzer, PA*) y *QuickSolv* (*Janssen Pharmaceutica, Beerse, Bélgica*). El método *Lyoc* está basado en la liofilización de una emulsión O/A depositada directamente en el blíster que es sellada posteriormente¹³. Por otra parte, la tecnología *QuickSolv* crea una matriz porosa sólida por congelación de una dispersión acuosa con los componentes de dicha matriz, y la posterior eliminación del agua se realiza mediante extracción por solvente (alcohol) en exceso²¹. El principio activo debe ser insoluble en este solvente.

4.2.1 *Tecnología Zydis*^{22,23}

Es el método de elaboración de comprimidos bucodispersables más conocido. Fue comercializado en 1986 y actualmente hay 30 productos en el mercado obtenidos por esta tecnología. Los principios activos incluidos en estas formulaciones son principalmente oxazepam, lorazepam, loperamida y enalapril.

Se elaboran por liofilización de una matriz que contiene el fármaco. Esta matriz debe estar formada por un material que pueda liofilizarse y que aporte suficiente dureza para que permita su acondicionamiento posterior en blister. También debe ser compatible con un amplio rango de principios activos. Por lo general la estructura de la matriz esta formada por una combinación de polímeros solubles en agua (gelatina) y un poliol (manitol).

Se requiere una baja concentración de la solución de la matriz para lograr un producto con una rápida disgregación. Dicha solución tiene baja viscosidad y por lo tanto, ofrece baja resistencia a la sedimentación de la suspensión del principio activo. Este es un punto crítico a la hora de realizar una producción industrial ya que se ha de mantener la suspensión del

principio activo homogénea mientras se llenan los blíster. Esto se logró mediante el diseño de un sistema de recirculación con una apropiada hidrodinámica que asegura una suspensión uniforme en la bomba de llenado.

Para que el proceso fuera viable comercialmente, era necesario desarrollar un liofilizador capaz de desecar rápidamente 100.000 comprimidos por lote. Fue necesario diseñar y construir un liofilizador de 100 m². La liofilización da lugar a un producto altamente poroso que es la causa de su rápida disgregación ya que permite que la saliva penetre rápidamente y se disuelvan los excipientes liberando las partículas del fármaco dando lugar a una disolución o suspensión en la boca. La suspensión se traga y el fármaco se absorbe de forma convencional.

El producto obtenido se disuelve en la boca en 2-3 segundos y no necesita conservantes ya que la concentración de agua final es tan baja que no permite el desarrollo microbiano.

Se utilizan edulcorantes y aromatizantes para optimizar el sabor del comprimido. Además se puede emplear la microencapsulación con polímeros específicos o la formación de complejos con resinas de intercambio iónico para enmascarar el sabor amargo de algunos principios activos.

La tecnología Zydis también presenta inconvenientes. Como ya hemos comentado, el proceso de liofilización es un proceso de elaboración caro y los productos obtenidos son fotosensibles y frágiles (0,1-0,4 Nmm⁻²) por lo que requieren un blíster especial de aluminio laminado. Además presentan una baja estabilidad a temperaturas y humedades altas. Rápidamente absorben agua y se alteran a humedades superiores al 65%. Los pacientes deben tomar el comprimido elaborado por esta tecnología inmediatamente después de sacarlo de su blíster.

4.3 Método de polisacáridos entrecruzados

Como última aportación tecnológica tenemos el método *FlashDose*¹⁴, basado en la formación de una matriz de hilos de azúcares entrelazados, también llamados “floss”, generalmente sacarosa, dextrosa, fructosa o lactosa a modo de algodón. Estos hilos de azúcar se obtienen por un rápido calentamiento mientras son sometidos a una fuerza centrífuga de manera similar a como se obtiene el algodón de azúcar. Las fibras formadas generalmente poseen una estructura amorfa, aunque pueden estar parcialmente cristalizadas. A estas fibras se les añade el principio activo y el resto de excipientes, y la mezcla es posteriormente sometida a un proceso de compresión. Para la preparación de fibras de sacarosa se necesitan temperaturas de 82-130 °C, pero otros polisacáridos como polimaltodextrinas y polidextrosa pueden transformarse en fibras con una temperatura un 30-40% más baja. Esto permite la incorporación de fármacos termolábiles en la formulación.

Se obtienen comprimidos con una elevada capacidad de disgregación. Este método *FlashDose* se desarrolla siguiendo los siguientes pasos¹⁴:

- 1. Mezclado de los azúcares:** Se utiliza un 80% de sacarosa en combinación con manitol y dextrosa, junto con un agente surfactante al 1 % para formar la mezcla. Este agente surfactante actúa como un agente que ayuda a mantener la estructura y la integridad de las fibras de polisacáridos, además de ayudar a la conversión de azúcares amorfos en cristalinos. Este proceso de cristalización de la mezcla va a ayudar a mantener disperso el principio activo dentro de la mezcla evitando su migración fuera de ella.
- 2. Formación de las fibras:** En este paso vamos a someter a la mezcla de azúcares a un rápido calentamiento y fuerza centrífuga. El aparato utilizado es similar a una máquina para hacer algodón de azúcar y consiste en un elemento giratorio que trabaja a altas temperaturas. Esta temperatura junto con la fuerza centrífuga ejercida genera una matriz de hilos en la mezcla de azúcares. La cabeza rotatoria gira a una velocidad que oscila entre 2000 y 3600 revoluciones/minuto, mientras que las fuentes de calor están colocadas a modo de circunferencia en el perímetro de dicha cabeza rotatoria. Una serie de surcos colocados en el diámetro interior de la cabeza rotatoria a modo de corona son los encargados de marcar el camino por donde salen las fibras de azúcar formadas. Estas fibras se calientan en contacto con las fuentes de calor mientras giran y fluyen por las ranuras de salida gracias a la fuerza centrífuga, formando unos hilos largos y delgados.
- 3. Procesado de las fibras:** Estas largas fibras obtenidas se rompen en otras de menor tamaño mediante un sistema de cizalla a alta velocidad, y son tratadas con una solución de etanol al 1% que se pulveriza y luego es evaporada, para mejorar las propiedades cohesivas y de flujo de las fibras obtenidas.

Existe una modificación de este proceso que consiste en un proceso de “curado” de la matriz de hilos de polisacáridos, en el cual ésta se somete a una temperatura de 40 °C durante 15 minutos con una humedad relativa del 80%. Este paso favorece la cristalización de la matriz de hilos entrecruzados, mejorando la estabilidad de esta estructura.

- 4. Mezclado con otros excipientes y compresión:** A la mezcla de fibras anteriores se le somete a un mezclado junto con el principio activo y excipientes clásicos de comprimidos (lubricantes, endulzantes, antiadherentes...), y la mezcla obtenida es comprimida finalmente. El principio activo también puede ser añadido durante el proceso de formación de fibras una vez sometidas éstas al proceso de calentamiento, evitando así su degradación debido a las altas temperaturas que se llegan a alcanzar.

5. BIBLIOGRAFIA

1. Real Farmacopea Española, 3ª Ed. (2005). “**Formas farmacéuticas: comprimidos**” pag.650.
2. FDA. ” **Guidance for industry: Orally disintegrating tablets**”. April 2007.
3. Robin H.Bogner (2002). “**Fast dissolving tablets**”. US pharmacist, 27:34-43.
4. Fu Y, Yang S, Jeong SH, Kimura S, Park K (2004). “**Orally fast disintegrating tablets: Development, technologies, taste-masking and clinical studies**”. Critical Review

-
- Therapy Drug Carrier System, 21: 433-76.
5. Lindgren S, Janzon L (1993). “**Dysphagia: Prevalence of swallowing complaints and clinical findings**”. Medical Clinic of North America; 73:3-5.
 6. Maureen Mistry (2009). “**Application-related properties of a new fast dispersable excipient**”. Pharmaceutical Technology Europe, Vol.21 N° 1.
 7. Grace Uko-Ekpenyong. (2006). “**Improving medication adherence with orally disintegrating tablets**”. Nursing, volume 36. n° 9, 20-21.
 8. Pfister, William R.; Ghosh, Tapash K (2005). “**Orally disintegrating tablets: products, technologies, and development issues: this review article discusses orally disintegrating tablets and their manufacturing technologies, development issues, and future trends**”. Pharmaceutical Technology.
 9. Srikonda Venkateswara Sastry, Janaki Ram Nyshadham, Joseph A. Fix (2000). “**Recent technological advances in oral a drug delivery – a review**”. PSTT Vol. 3, No. 4, 138 - 145.
 10. Chatap V.K., Gupta R.D., Jaiswal N.R., Patidar V.S. and Gupta V.B (2007). “Recent advances in mouth disintegratin tablet technology”. Asian Journal Of Pharmaceutics.
 11. Robin H. Bogner, Megan F. Wilkosz (2002). “**Fast-Dissolving Tablets**”. U.S. Pharmacist. 34-43.
 12. Bogner RH, Wilkosz, MF (2009). Fast-Dissolving Tablets. U.S. Pharmacist.Fast Dissolving disintegrating tablets with isomalt. Pharmaceutical Technology Europe. 25-28
 13. Sandri, Guiseppina; Bonferoni, Maria Cristina; Ferrari, Franca; Rossi Silvia; Caramella, Carla (2006). “Differentiating Factors between Oral Fast-Dissolving Technologies”. American Journal of Drug Delivery. Vol. 4(4) 249-262.
 14. Dali Shukla, Subhashis Chakraborty, Sanjay Singh, Brahmeshwar Mishra (2009). “**Mouth Dissolving Tablets I:An overview or Formulation Tecnology**”. Scientia Pharmaceutica.
 15. Suresh Bandari, Rajendar Kumar Mittapalli, Ramesh Gannu, Yamsani Madhusudan Rao (2008). “**Orodispersible tablets: An overview**”. Asian Journal Of Pharmaceutics.
 16. <http://www.cimalabs.com/technology/orasolv> (20/9/2008)
 17. <http://www.cimalabs.com/technology/durasolv> (20/9/2008)
 18. Michael J. Rathbone, Jonathan Hadgraft, Michael S. Roberts. “**Modified-Release Drug Delivery Technology**”. Cap. 15: The Zydis Oral Fast-Dissolving Dosage Form. 191-199. Editorial Marcel Dekker, NY.
 19. Fast Dissolving Drug Delivery Systems: An Update.
 20. Kurt H. Bauer (2007). “**A new economical method for producing fast-melting lamina-like dosage forms**”. Pharmaceutical Technology Europe.
 21. Deepak Kaushik, Harish Dureja, and T.R. Saini (2004). “Orally Disintegrating tablets”.

Tablet capsules.

22. Michael J. Rathbone, Jonathan Hadgraft, Michael S. Roberts. “**Modified-Release Drug Delivery Technology**”. Cap. 16: Orasolv and Durasolv. 204-215. Editorial Marcel Dekker, NY.
23. Manufacturing technology choices for mouth dissolving tablets: mouth dissolving tablets have great potential in the pharmaceutical industry and are prepared using various techniques such as freeze-drying, spray drying and tablets molding. *Pharmaceutical Technology*, 2003.