



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

**COMPRIMIDOS
BUCODISPERSABLES**

**Autor: Cristina Molina Molina
Tutor: Susana Torrado Durán
Convocatoria: Junio 2017**

RESUMEN:

Los comprimidos bucodispersables son unas de las formulaciones orales de mayor auge gracias a sus numerosas ventajas, destacando su uso en pacientes con dificultad para tragar. Debido a que pueden dar confusión con otras formulaciones, en este trabajo se analizan, mediante búsqueda bibliográfica, los comprimidos bucodispersables en cuanto a los requisitos que deben cumplir, los excipientes empleados en la formulación, la importancia del sabor, los distintos métodos de obtención que van a permitir clasificar estos comprimidos, y sobre todo se analizarán detalladamente las ventajas e inconvenientes que presentan frente a otras formas farmacéuticas orales.

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES:

Entre las diferentes formas farmacéuticas que se pueden emplear para administrar fármacos por vía oral, los comprimidos bucodispersables son unas de las formulaciones de mayor auge en España y en otros países junto con los comprimidos convencionales y las cápsulas, que siguen siendo todavía las formas farmacéuticas de mayor empleo. Los comprimidos bucodispersables presentan diversas ventajas frente a estas formulaciones, entre las que destacan las siguientes:

- Combinan las ventajas de las formas líquidas y de las formas sólidas orales.
- Tienen un sabor agradable.
- No es necesario tomar agua ni tragar el comprimido entero, ya que se disuelve rápidamente en la saliva (de 1 a 3 minutos): esto es una ventaja sobre todo para los niños, personas mayores, pacientes con Parkinson, personas con disfagia, con fagofobia, con discapacidad mental e incluso pacientes tratados con antipsicóticos.
- Han demostrado ser seguros y eficaces.
- Pueden ser bioequivalentes respecto a los comprimidos convencionales
- Rápida absorción del principio activo y rápida instauración del efecto.
- Ligera disminución del efecto de primer paso
- Biodisponibilidad mejorada.

Sin embargo estas formulaciones también tienen una serie de limitaciones, como por ejemplo:

- Son más frágiles, carecen de la resistencia mecánica de los comprimidos tradicionales.
- Un exceso de humedad en el ambiente puede provocar inestabilidad física.

- Al ser una forma farmacéutica más novedosa, existe poco conocimiento por parte de los pacientes, que se sorprenden cuando comienza a disolverse en la boca.
- No están indicados en aquellos pacientes con falta de salivación o síndrome de Sjögren, xerostomía y pacientes en tratamiento con fármacos anticolinérgicos.

En los últimos años se han comenzado a comercializar diversos fármacos en esta forma galénica con principios activos como ebastina, desloratadina, escitalopram, olanzapina, amlodipino, donepezilo, mirtazapina, enalapril, lansoprazol, memantina, risperidona, zolmitriptán, entre muchos otros, algunos de los cuales son liofilizados y otros son comprimidos convencionales con superdisgregantes.

Algunos pacientes confunden en ocasiones este tipo de formulaciones con otras como los comprimidos sublinguales o los comprimidos dispersables en un vaso de agua, por lo que parece conveniente realizar un estudio de los comprimidos bucodispersables en el que se analizarán los distintos tipos que existen para saber cuáles son sus requisitos, su composición, la importancia del sabor en estas formulaciones, desarrollo galénico, fabricación, analizar las principales ventajas y describir cuál es la forma de utilización para poder dar el adecuado consejo farmacéutico sobre los mismos.

OBJETIVOS:

- a) Requisitos de los comprimidos bucodispersables
- b) Comparar los excipientes en algunas formas farmacéuticas comercializadas en España
- c) Métodos utilizados para el enmascaramiento del sabor y evaluación del gusto
- d) Analizar las ventajas e inconvenientes frente a los comprimidos convencionales
- e) Analizar los distintos métodos de obtención de los comprimidos bucodispersables
- f) Cómo se toman los comprimidos bucodispersables

METODOLOGÍA:

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica sobre el tema en la Farmacopea Española en su última edición, así como en las bases de datos (Pubmed, CIMA) y en otras páginas web de calidad. También se ha realizado una búsqueda de las especialidades comercializadas en España mediante el programa informático Farmatic Windows. Con los datos obtenidos se ha realizado un estudio analítico para la obtención de las conclusiones.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN:

a) Requisitos de los comprimidos bucodispersables:

Los comprimidos bucodispersables se definen por la Real Farmacopea Española 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 especificaciones. (Real Farmacopea Española, 2015)

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, temperatura de la cavidad bucal. (Fernandes et al., 2009)

La **tabla 1** recoge las condiciones en las cuales se realizan los ensayos de disgregación para los distintos tipos de comprimidos recogidos en la RFE:

Tabla 1. Ensayo de disgregación de comprimidos según la 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

Otro requisito que han de cumplir estas formas farmacéuticas es la de tener una resistencia mecánica adecuada, tanto para su manipulación como para el acondicionamiento secundario y conservación. Además deben presentar buenas características organolépticas para una mayor aceptación por parte del paciente. Los sabores desagradables se suelen enmascarar incorporando a la fórmula azúcares, que dan buen sabor y una viscosidad adecuada cuando se mezcla con la saliva, o saborizantes (Ruiz y Muñoz, 2012). También cabe destacar que son formas farmacéuticas seguras y eficaces

b) Comparación de los excipientes en algunas de las formas farmacéuticas comercializadas en España. Tablas 2 y 3. (AEMPS, 2017)

<p>Aerius 5mg (desloratadina) Comprimidos bucodispersables</p>	<p>Aerius 5mg (desloratadina) Comprimidos recubiertos</p>
<ul style="list-style-type: none"> · Celulosa microcristalina · Almidón pregelatinizado · Carboximetilalmidón sódico · Estearato de magnesio · Copolímero de metacrilato de butilo · Crospovidona · Hidrogenocarbonato de sodio · Ácido cítrico · Dióxido de sílice coloidal · Óxido férrico · Manitol · Aspartamo (E951) · Sabor a Tutti-Frutti <div style="text-align: center; margin-top: 20px;">  </div>	<p><i>-Núcleo del comprimido:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> · Hidrógeno fosfato cálcico dihidrato · Celulosa microcristalina · Almidón de maíz · Talco <p><i>-Recubrimiento del comprimido:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> · Cubierta pelicular: lactosa monohidrato, hipromelosa, dióxido de titanio, macrogol 400, indigotina (E132) · Cubierta transparente: hipromelosa, macrogol 400, cera de carnauba, cera blanca <div style="text-align: center; margin-top: 20px;">  </div>

<p style="text-align: center;">Ebastel 10 mg Flas (ebastina) <i>Liofilizados orales</i></p>	<p style="text-align: center;">Ebastel 10 mg (ebastina) <i>Comprimidos recubiertos con película</i></p>
<ul style="list-style-type: none"> · Gelatina (E-441) · Manitol (E-421) · Aspartamo (E-951) · Aroma de menta 	<p><i>-Núcleo del comprimido:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> · Celulosa microcristalina (E-460i) · Almidón de maíz pregelatinizado · Lactosa monohidrato · Croscarmelosa sódica (E-468) · Estearato de magnesio (E-572) <p><i>-Recubrimiento:</i> hipromelosa (E-464), macrogol 6.000 y dióxido de titanio (E-171)</p> 

La **elección de los excipientes** 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 saliva. (Fernandes et al., 2009)

Antes de absorberse, los comprimidos se deben disgregar y disolver. La crospovidona es un superdisgregante donde las partículas de mayor tamaño tienen más poder de hinchamiento en agua que las pequeñas, lo que causa una desintegración más rápida. La desintegración aumenta considerablemente la superficie del fármaco que entra en contacto con los líquidos GI y facilita su disolución y su absorción. (Mark et al, 2014).

La concentración a la cual la crospovidona es efectiva es 1-5% p/p. Los nombres comerciales de la crospovidona son CrosspovidonM®, Kollidon® y Polyplasdone®. (Hernández-Torres y Melgoza-Contreras, 2014).

En el caso de los liofilizados los excipientes utilizados son manitol y gelatina.

c) **Métodos utilizados para el enmascaramiento del sabor y evaluación del gusto:**

Debido a que los comprimidos bucodispersables se disuelven directamente en la boca, el sabor es un factor importante a tener en cuenta, pues en muchos casos va a determinar el éxito comercial de las formulaciones orales, especialmente en la población pediátrica. Por ello, numerosos científicos han realizado estudios en este campo para conseguir enmascarar el sabor amargo de estos comprimidos, ya que van a estar unos segundos en contacto con la saliva, por lo que no es conveniente que presenten un sabor desagradable para los pacientes.

Se ha observado que la aceptación y el cumplimiento del tratamiento por parte de los pacientes es mayor si los comprimidos proporcionan un sabor agradable, por lo que se emplean varios edulcorantes y aromatizantes, generalmente azúcares, ya que son muy solubles en agua, por lo que se disuelven rápidamente en la saliva y además dejan un agradable sabor en la boca. Los edulcorantes y aromatizantes utilizados para optimizar el sabor del comprimido pueden obtenerse de fuentes naturales o sintéticas. Estos productos naturales incluyen jugos de frutas, aceites de aromáticos tales como aceites de menta y limón, hierbas, especias, entre otros. (Parkash et al, 2011)

Otra opción es la microencapsulación con polímeros específicos o bien la formación de complejos con resinas de intercambio iónico para enmascarar el sabor amargo de algunos principios activos. (Fernandes et al., 2009)

La **evaluación del gusto** es un parámetro importante de control de calidad para la evaluación de formulaciones con el sabor enmascarado. Por tanto, las industrias farmacéuticas invierten tiempo, dinero y recursos en el desarrollo de productos de agradable sabor. El principal método para la medida del sabor de una formulación es la evaluación sensorial humana, en el que se realiza una cata de una muestra. Sin embargo, este método es poco práctico para el desarrollo de fármacos en la etapa temprana porque la prueba en seres humanos es cara, por lo que los panelistas han sido reemplazados por dispositivos analíticos capaces de detectar sabores. (Gupta et al, 2010)

- Es importante conocer el grado de sensibilidad del grupo de panelistas participantes y su capacidad para repetir en condiciones similares las pruebas y obtener los mismos resultados.

Cada panelista recibe 6 vasos, de los cuales 4 contienen las soluciones de sabores básicos mezclados con agua destilada, una repetición de ellos y un vaso de 100 mL con agua de mesa. (Quillimamani, 2015)

Tabla 4. Reconocimiento de sabores básicos. (Quillimamani, 2015)

Sabor básico	Sustancia	Concentración
Dulce	Sacarosa	0,80%
Salado	Cloruro de sodio	0,10 %
Acido	Ácido cítrico	0,05 %
Amargo	Cafeína	0,04 %

- Otra alternativa para llevar a cabo dichas pruebas es el empleo de una lengua artificial denominada e-tongue, un sistema capaz de detectar tanto sustancias individuales como mezclas complejas por medio de membranas con sensores y técnicas electroquímicas. Actualmente hay dos sistemas comercializados: *Insent* y *αAstree*, que han tenido un gran éxito en la industria alimentaria, y ha ido creciendo en la industria farmacéutica, con el objetivo de mejorar la palatabilidad de las formas farmacéuticas, sobre todo para la administración en la población pediátrica.



Figura 1. Lengua artificial “e-tongue”. (Higuchi-Inc, 2017)

La ventaja de las lenguas artificiales es que se evita realizar estas pruebas de sabor en personas, evitando así la subjetividad y alguna posible toxicidad (Woertz et al, 2010). El mecanismo de las lenguas artificiales es el siguiente: constan de siete sensores de sabor para los cinco gustos básicos, teniendo diferente sensibilidad para cada uno de ellos. Cada uno de los sensores individuales contribuye al mismo tiempo a la detección de la mayoría de las sustancias en una muestra compleja.

Se ha demostrado mediante un estudio que e-tongue también es capaz de evaluar la eficacia de enmascaramiento del sabor de una sustancia respecto a otra: un ejemplo es que mediante la adición de acesulfame K (aporta sabor dulce) a una muestra de sabor amargo con quinina, con e-tongue se pudo detectar el enmascaramiento producido en dicha muestra por la sustancia dulce. (Zheng y Keeney, 2006)

d) Analizar las ventajas e inconvenientes frente a los comprimidos convencionales:

La vía de administración de elección es la oral, tanto para formas farmacéuticas sólidas como líquidas, debido a que es una técnica sencilla, cómoda, no dolorosa y económica, lo que permite en la mayoría de los casos la autoadministración de la forma farmacéutica. Los comprimidos bucodispersables están ganando mayor importancia entre los nuevos sistemas de liberación por vía oral, ya que han mejorado el cumplimiento y la adhesión al tratamiento por parte de los pacientes y tienen algunas ventajas adicionales en comparación con otras formulaciones orales: (Paramita y Sabyasachi, 2010)



Figura 2. Comprimidos bucodispersables (PharmTech, 2016)

- 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 y permiten una fácil deglución, como las formas líquidas. (Fernandes et al., 2009)
- Tienen un sabor agradable que se consigue mediante adición de excipientes como los azúcares.
- No es necesario tomar agua ni tragar el comprimido entero, ya que se disuelve rápidamente en la saliva (de 1 a 3 minutos): esto es una ventaja sobre todo para los niños, personas mayores, pacientes con Parkinson, personas con disfagia o con discapacidad mental, pues presentan dificultades para tragar los comprimidos convencionales que a veces son de gran tamaño, lo que conlleva a problemas relacionados con la ingestión de medicamentos como ahogo, paso por otro conducto e incluso sofoco por obstrucción de la garganta, los cuales son a menudo la causa de una mala aceptación de la posología o suspensión del tratamiento; también es una ventaja en aquellos pacientes con fobia a tragar comprimidos (la fagofobia consiste en el temor a tragar comida, líquidos o comprimidos, generalmente por miedo al ahogo). (Suraweera et al, 2014)

Los bucodispersables permiten solventar estos problemas ya que, entre otras ventajas, permiten su administración a pacientes con dificultades para la deglución y son muy bien aceptados por los pacientes. (Ruiz y Muñoz, 2012)

La disfagia 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, con ciertos desórdenes neurológicos, pacientes psiquiátricos o con náuseas. (Fernandes et al., 2009)

- Pueden ser bioequivalentes respecto a los comprimidos convencionales.
- Ligera disminución del efecto de primer paso.
- Biodisponibilidad mejorada.
- Han demostrado ser seguros y eficaces. (Fernandes et al., 2009)
- Rápida disgregación y absorción del principio activo y rápida instauración del efecto: recientemente se ha realizado un estudio *in vivo* en ratones hipertensos a los que se administraron comprimidos convencionales de enalapril maleato y comprimidos bucodispersables, estos últimos obtenidos mediante compresión directa con adición de superdisgregantes como la croscarmelosa.

Posteriormente se compararon las velocidades de disgregación y el tiempo en el que se produjo el efecto antihipertensivo, tanto con el comprimido convencional como con el bucodispersable. (Tawfeek et al, 2017)

Se obtuvieron los resultados que se recogen en la siguiente tabla:

Tabla 5. Resultados en velocidades de disgregación y efectos con ambas formas farmacéuticas. (Tawfeek et al, 2017)

Forma farmacéutica	Enalapril maleato bucodispersable	Enalapril maleato convencional
Velocidad de disgregación	7 segundos	10-15 minutos
Tiempo que tarda en producirse el efecto	1 h	4 h

Sin embargo, los comprimidos bucodispersables presentan inconvenientes y limitaciones:

- Al carecer de la resistencia mecánica común de los comprimidos tradicionales, son más frágiles y por ello pueden requerir ser acondicionados individualmente y no deben almacenarse en acondicionamientos diferentes a los recomendados.
- Un exceso de humedad en el ambiente puede provocar una inestabilidad física (Fernandes et al., 2009), por lo que deben conservarse en condiciones adecuadas. Además, debido a su higroscopicidad se debe recomendar al paciente tenga las manos secas cuando vaya a tomar el comprimido, sobre todo en los liofilizados.

Debido a esto deben tener la siguiente conservación especial: “*No conservar a temperatura superior a 30°C. Mantener el envase perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad*”. (Base de datos CIMA, AEMPS, 2017)

- Al ser una forma farmacéutica más novedosa, existe poco conocimiento por parte de los pacientes, por lo que se sorprenden cuando los comprimidos empiezan a disolverse en la boca. (Fernandes et al., 2009). Se debe informar a los pacientes de este efecto antes de que tomen el comprimido.
- La saliva es un componente fundamental para la disgregación de los comprimidos bucodispersables, y por tanto va a afectar a la disponibilidad, por lo que no están indicados en aquellos pacientes con falta de salivación o Síndrome de Sjögren (este síndrome suele aparecer a partir de los 40-50 años y su prevalencia en la población adulta se calcula entre el 1% y el 3% (Diario La Verdad, 2014)); tampoco en casos de xerostomía (la prevalencia es del 40% en las personas mayores de 55 años (Diario ABC, 2014), y también es frecuente en hipertensos y en diabéticos). También presentan limitaciones aquellos pacientes en tratamiento con fármacos anticolinérgicos, pues uno de sus efectos secundarios es la falta de salivación. Sin embargo, estos problemas se podrían solventar mediante la ingestión de un vaso de agua previamente a la toma del comprimido, para facilitar su disolución en la boca.

e) **Métodos de obtención:**

Existen diversos procedimientos respecto a la elaboración de comprimidos bucodispersables que van a permitir su clasificación: los métodos clásicos de elaboración de comprimidos (no liofilizados), las técnicas de liofilización (dando lugar a los denominados liofilizados o comprimidos FLAS), y la elaboración de comprimidos de polisacáridos entrecruzados. (Fernandes et al., 2009)

Tabla 6. Métodos de obtención de comprimidos bucodispersables. (Fernandes et al., 2009)

Método clásico	Método de liofilización	Método de polisacáridos entrecruzados
Tecnología <i>Flashtab</i> [®]	Tecnología <i>Lyoc</i> [®]	Método <i>Flashdose</i> [®]
Tecnología <i>Wowtab</i> [®]	Tecnología <i>Quicksolv</i> [®]	
Tecnología <i>Orasolv</i> [®]	Tecnología <i>Zydis</i> [®]	
Tecnología <i>DuraSolv</i> [®]		

1. Método clásico (compresión directa y granulación por vía seca/húmeda):

Es el procedimiento más sencillo y económico debido a que se requiere un menor número de pasos de procesamiento en comparación a otras técnicas. La mayoría de los principios activos no pueden comprimirse directamente debido a una carencia de flujo, propiedades cohesivas y lubricación, por lo que para poder fabricar comprimidos de forma satisfactoria es necesario mezclarlos con otros excipientes directamente compresibles. Para la elaboración de este tipo de comprimidos y utilizando esta técnica de obtención es necesario el uso de excipientes superdisgregantes para facilitar la disgregación de estas formas galénicas y también la adición de azúcares para mejorar sus características organolépticas.

Las dificultades encontradas para la fabricación de tales formas farmacéuticas residen en el hecho de que es muy difícil obtener comprimidos que presenten características físicas constantes, reproducibles y compatibles con las necesidades de manipulación típicas de los comprimidos. Las mezclas de excipientes normalmente utilizadas en galénica conducen a comprimidos de elevada dureza, totalmente inadaptada para una disgregación rápida en la cavidad bucal. Entre los factores que modifican o retrasan la desintegración de las formas sólidas figuran la excesiva presión ejercida en la elaboración del comprimido y la aplicación de recubrimientos especiales para protegerlo de los procesos digestivos GI. (Manual Merck).

Una de las limitaciones es que el principio activo debe ser de pequeño peso para que la disgregación sea muy rápida. (Ruiz y Muñoz, 2012)

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 que en contacto con la saliva se disgreguen rápidamente liberando el principio activo. Dentro de este método han surgido una serie de tecnologías novedosas:

1.1. Tecnología *Flashtab*:

La tecnología *Flashtab* utiliza prácticamente los mismos excipientes que los empleados 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). El tiempo de disgregación es de 30 a 60 segundos. (Fernandes et al., 2009).

1.2. Tecnología Wowtab:

En esta tecnología se combinan dos tipos de azúcares, unos con características poco plásticas como manitol, lactosa, glucosa y sacarosa, y otros con mejor comportamiento plástico, como maltosa, sorbitol y trehalosa. De esta forma se obtiene una formulación con suficiente dureza y con rápida velocidad de disgregación (<30 segundos). Debido a su gran dureza, la formulación obtenida es más estable a las condiciones ambientales que la obtenida mediante las tecnologías *Zydis* u *Orasolv*, por lo que presenta una gran ventaja a la hora de realizar el acondicionamiento de estos comprimidos. (Parkash et al, 2011)

1.3. Tecnología Orasolv:

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

En contacto con la saliva se produce la disgregación del comprimido, debido a una efervescencia casi imperceptible, quedando libre el principio activo recubierto. El principio activo es dispersado en unas micropartículas (de polímeros o resinas) junto con otros excipientes como manitol y óxido de magnesio, que facilitan la liberación del principio activo de la capa de polímero, y se consideran promotores de la liberación del principio activo.

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, evitando así un empeoramiento del sabor del producto, pues estas micropartículas además tienen la función de enmascarar el sabor del principio activo. Sin embargo, el inconveniente es que los comprimidos obtenidos tienen muy poca dureza por lo que se acondicionan en blíster aluminio-aluminio mediante una máquina emblistadora especial. (Fernandes et al., 2009)

1.4. Tecnología Durasolv:

Es una tecnología de segunda generación mediante la cual se obtienen comprimidos de mayor dureza que en la tecnología *Orasolv* debido a que emplea mayor presión en el proceso de compresión. Por ello el acondicionamiento se lleva a cabo de forma mucho más rápida y económica, pudiéndose realizar mediante las máquinas emblistadoras empleadas en el acondicionamiento de las formas sólidas convencionales (Parkash et al, 2011).



Figura 3.

Acondicionamiento en la tecnología *Orasolv* (Parkash et al, 2011)

Los excipientes empleados son hidrosolubles y en forma de pequeñas partículas de gran área superficial, lo que incrementa la velocidad de disolución (<30 segundos). La incorporación de gran proporción de estas partículas provoca la disgregación del comprimido debido mayoritariamente a la disolución de sus componentes. Este proceso está favorecido por la incorporación de agentes absorbentes que introducen el solvente (saliva) en el interior del comprimido. También se pueden incorporar de manera opcional compuestos efervescentes para enmascarar sabores desagradables, pero en pequeña concentración para que no pueda desencadenar una rápida disgregación por una reacción de efervescencia. El aumento en la fuerza de compresión reduce la porosidad del comprimido y disminuiría la velocidad de disolución, pero esto se ve compensado por la elevada área superficial de los excipientes (Fernandes et al., 2009).

Sin embargo, la limitación que presenta esta tecnología es que no permite incorporar gránulos cubiertos o microcápsulas para enmascarar el sabor debido a la gran presión empleada. Otra limitación es que no permite incorporar altas dosis de principios activos, pues se retrasaría la disgregación del comprimido al formarse una estructura menos soluble (Parkash et al, 2011).

2. Método basado en el empleo de técnicas de liofilización:

Uno de los métodos más utilizados en la elaboración de comprimidos bucodispersables es el basado en la liofilización, 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.

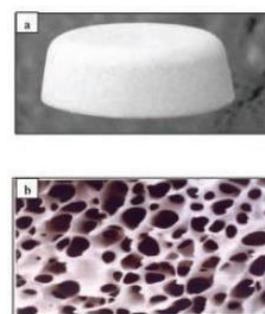
El proceso de liofilización implica una pérdida de agua por sublimación posterior a una congelación hasta muy bajas temperaturas. El comprimido formado tiene un alto grado de porosidad y se disuelve muy rápidamente en contacto con la saliva.

Esta tecnología requiere algunas características especiales de los principios activos, que deben:

- Ser insolubles en agua (incrementa la dificultad del proceso)
- Tener pequeño tamaño de partícula
- Ser estables en suspensión.

Se debe tener en cuenta que la limitación de dosis para principios activos

hidrosolubles es de 400 mg, y 600 mg para los insolubles en agua; la dosis máxima de fármacos hidrosolubles está más limitada, por lo que para aumentar la dosis en la formulación se



Lyoc Tablet (a) Porous Structure (b)

Figura 4.

Estructura porosa de los liofilizados

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.

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 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 el 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 contiene el resto de excipientes de la formulación como los edulcorantes y agentes saborizantes.

El tamaño de partícula es otro aspecto a tener en cuenta: 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) que reduzcan la velocidad de sedimentación pueden solucionar este problema.

La desventaja de las formas liofilizadas (y por tanto de los métodos de liofilización), es su fragilidad, fotosensibilidad y bajo peso que hacen que requieran su acondicionamiento en un blíster especial de PVC o de aluminio laminado, ya que este material tiene unas características que garantizan su integridad y evitan al máximo el contacto con la humedad ambiental, pues los comprimidos liofilizados presentan una baja estabilidad a temperaturas y humedades altas (absorben rápidamente agua y se alteran a humedades superiores al 65%). Por ello, los pacientes deben tomar estos comprimidos inmediatamente después de sacarlos de su blíster. Otro inconveniente es que este proceso de elaboración tiene un coste elevado.

2.1. Tecnología Lyoc: se consiguen comprimidos blandos y friables que requieren un blíster especial, se disgregan en menos de 10 segundos y la dosis recomendada de principio activo es de hasta 1000mg.

2.2. Tecnología QuickSolv: también se obtienen comprimidos que se disgregan en menos de 10 segundos y son frágiles.

2.3. Tecnología Zydys:

Es el método de elaboración de comprimidos bucodispersables más conocido, en principios activos como oxazepam, lorazepam, loperamida y enalapril.

Se elaboran por liofilización de una matriz que contiene el fármaco. Esta matriz:

- Está formada de un material que puede liofilizarse y que aporta suficiente dureza, de forma que permita su acondicionamiento posterior en blíster.
- Debe ser compatible con un amplio rango de principios activos.
- Está 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.



Figura 5.
Acondicionamiento en la tecnología Zydys (Catalent, 2017)

La liofilización da lugar a un producto muy 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 y dando lugar así a la disolución en la boca en 2-3 segundos, que se traga y posteriormente el fármaco se absorbe de forma convencional. La tecnología Zydys presenta los inconvenientes del método de liofilización citados anteriormente.

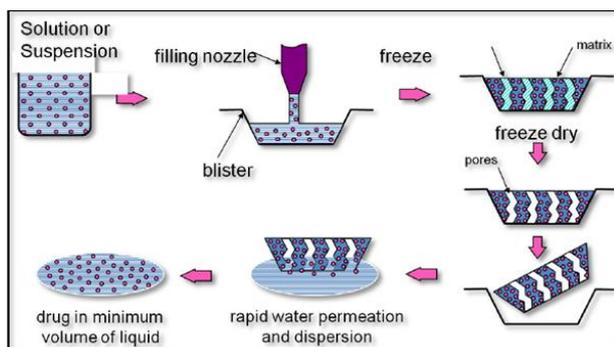


Figura 6. Zydys (Pharmatutor, 2017)

3. Método de polisacáridos entrecruzados: método FlashDose:

El método *FlashDose* se basa en la formación de una matriz de hilos de azúcares entrelazados, llamados “floss”, generalmente sacarosa, dextrosa, fructosa o lactosa, que 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 se somete a un proceso de compresión. Para la preparación de fibras de sacarosa se necesitan altas temperaturas, pero otros polisacáridos como polimaltodextrinas y polidextrosa pueden transformarse en fibras con una temperatura un 30-40% más baja, con la ventaja de que permiten la incorporación de fármacos termolábiles en la formulación. Se obtienen así comprimidos relativamente resistentes y con una elevada capacidad de disgregación (5-15 segundos) a través de las siguientes etapas:

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: Se utiliza un aparato similar a una máquina para hacer algodón de azúcar, y consiste en un elemento giratorio que trabaja a altas temperaturas, generándose una matriz de hilos en la mezcla de azúcares. La cabeza rotatoria del aparato gira a gran velocidad y las fuentes de calor están colocadas a modo de circunferencia en el perímetro de dicha cabeza. Una serie de surcos situados en el diámetro interior de la cabeza rotatoria van a marcar el camino por donde salen las fibras de azúcar formadas, las cuales se calientan en contacto con las fuentes de calor mientras giran y fluyen por las ranuras de salida gracias a la fuerza centrífuga, formando hilos largos y delgados.

3°.- Procesado de las fibras: Un sistema de cizalla a alta velocidad va a romper las largas fibras en otras de menor tamaño; después se tratan con una solución de etanol al 1% que se pulveriza y luego se evapora para mejorar las propiedades cohesivas y de flujo de las fibras. Existe una modificación de este proceso en el que se mejora la estabilidad de la estructura: la matriz de hilos de polisacáridos se somete a temperatura de 40°C durante 15 minutos con una humedad relativa del 80%, cristalizándose.

4°.- Mezclado con otros excipientes y compresión: las fibras se mezclan junto con el principio activo y con el resto de excipientes y se lleva a cabo el proceso de compresión. El principio activo también puede ser añadido durante el proceso de formación de fibras una vez sometidas al proceso de calentamiento, evitando así su degradación por las altas temperaturas. (Dali et al, 2009)

f) Cómo se toman los comprimidos bucodispersables:

Para la extracción de los comprimidos bucodispersables del envase deberán seguirse las siguientes instrucciones:

1. No extraer estos comprimidos presionando sobre ellos, como se hace habitualmente con los convencionales.
2. Abrir la celdilla que contiene cada comprimido, tirando con suavidad de la lengüeta dispuesta para ello.
3. Extraer el comprimido bucodispersable con los dedos secos, sin presionarlo y depositarlo en la lengua, donde se disolverá, casi instantáneamente, en presencia de agua o de saliva.

El comprimido también puede tragarse entero con un vaso de agua. (Base de datos CIMA, AEMPS, 2017)



Figura 7. Cómo tomar comprimidos bucodispersables (PharmTech, 2016)

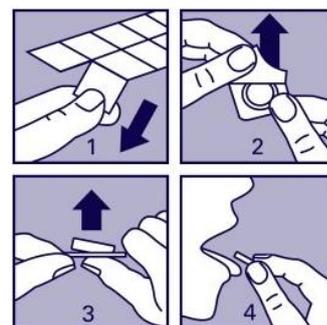


Figura 8. Cómo tomar comprimidos bucodispersables (AEMPS, 2017)

CONCLUSIONES:

No se deben confundir los comprimidos bucodispersables con los comprimidos sublinguales o los comprimidos dispersables en un vaso de agua. Los bucodispersables contienen superdisgregantes en su composición y están destinados a ser colocados en la boca, donde se disgregan en menos de 3 minutos en la cavidad bucal, por lo que el sabor juega un papel fundamental en el desarrollo de estas formas farmacéuticas. Por ello, se añaden edulcorantes y saborizantes o se recurre a técnicas de microencapsulación, y posteriormente se lleva a cabo una evaluación del sabor mediante panelistas o mediante la e-tongue.

Estos comprimidos presentan un gran número de ventajas, principalmente para la población pediátrica y anciana, pacientes con Parkinson, con disfagia, con discapacidad mental, con fagofobia, o pacientes tratados con antipsicóticos que se niegan a tomar su medicación, pues no es necesario tomar agua ni tragar el comprimido entero y se disuelve rápidamente en la saliva, ejerciendo el efecto rápidamente. Los inconvenientes son su fragilidad e higroscopicidad, por lo que se le debe explicar al paciente cuál es la correcta forma de tomarlo, así como las precauciones en la manipulación que vienen indicadas en el prospecto. Estas formulaciones están limitadas en los pacientes que tengan sequedad bucal, aunque en este caso se podrían administrar con un vaso de agua para favorecer su disgregación previa.

Existe un gran número de tecnologías disponibles para su obtención: los comprimidos obtenidos mediante el método de liofilización (*Zydis*, *Lyoc* o *QuickSolv*) son los que tienen menor tiempo de disgregación (<10 segundos), aunque son blandos y frágiles y por ello requieren un emblistado especial. Mediante las tecnologías del método clásico (*FlashTab*, *WowTab*, *OraSolv* o *DuraSolv*), los comprimidos obtenidos tardan más tiempo en disgregarse (<30-60segundos) y son más resistentes. Finalmente, mediante el método de polisacáridos entrecruzados (*FlashDose*), el tiempo de disgregación es medio entre las otras tecnologías ya citadas (5-15 segundos), los comprimidos son blandos y requieren un emblistado especial. Por tanto, los comprimidos con tiempos de disgregación más bajos requieren un emblistado especial al ser más frágiles, y viceversa con los más resistentes.

Finalmente, el farmacéutico, como experto del medicamento, debe informar a los pacientes de la existencia de estas formas farmacéuticas, sus ventajas, cómo tomarlos y almacenarlos de forma adecuada, con el fin de mejorar su calidad de vida.

BIBLIOGRAFÍA:

1. AEMPS-Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), 2017.
2. Catalent, 2017. **Zydis® Fast Dissolve Technology Platform.** <http://www.catalent.com/index.php/offerings/A-Z-Offerings/zydis> (acceso 12.05.17).
3. Dali S., Subhashis C., Sanjay S., Brahmeshwar M., 2009. **Mouth Dissolving Tablets I: An overview or Formulation Tecnology.** *Sci Pharm.* 77:309–326.
4. Diario ABC, 2014. **Boca seca: conozca sus principales causas.** <http://www.abc.es/salud/noticias/20140612/abci-boca-seca-tratamientos-201406120805.html> (acceso 29.04.17).
5. Diario digital La Verdad, 2014. **Síndrome de Sjögren, personas sin lágrimas ni saliva.** <http://servicios.laverdad.es/servicios/cuadernosalud/pg110904/suscr/nec10.htm> (acceso 29.04.17).
6. Fernandes D.F., Espada J.I., Martín C., Gil M.E., Torres A.I., 2009. **Comprimidos bucodispersables: ventajas terapéuticas y tecnológicas de elaboración.** *Ars Pharma.* 50(3).
7. Gupta H., Sharma A., Kumar S., Roy S.K., 2010. **E-Tongue: A Tool for Taste Evaluation.** *Recent Pat Drug Deliv Formul.* 4(1):82-9.
8. Hernández-Torres J.E., Melgoza-Contreras L.M., 2014. **Principales superdisgregantes sintéticos, mecanismos y factores que influyen en su actividad.** *Rev. Colomb. Cienc. Quim. Farm.* 43(2):234-247.

9. Paramita D., Sabyasachi M., 2010. **Orodispersible tablets: A new trend in drug delivery.** J Nat Sci Biol Med. 1(1):2–5.
10. Parkash V., Maan S., Deepika., Yadav S.K., Hemlata, Jogpa V., 2011. **Fast disintegrating tablets: Opportunity in drug delivery system.** J Adv Pharm Technol Res. 2(4):223–235.
11. Patente 2 457 718, Ruiz A., Muñoz H., 2012. **Composición farmacéutica bucodispersable de melatonina.**
12. PharmaTutor, 2017. **Mouth Dissolving Tablet: A overview.**
<http://www.pharmatutor.org/articles/mouth-dissolving-tablet-overview?page=1%2C1>
(acceso 14.05.17).
13. Porter R.S., 2014. Manual Merck, en: Mark H.B., Robert M., Bogin, M.D. (Eds.), **Absorción y eliminación de fármacos.** 19ª ed. Panamericana, cap 298.
14. Quillimamani S., 2015. **Reconocimiento de sabores básico.**
http://www.academia.edu/16237928/reconocimiento_de_sabores_basico
(acceso 09.04.17).
15. Real Farmacopea Española, 2005. **Formas farmacéuticas: comprimidos.** 3ªed, 650.
16. Suraweera C., Hanwella R., de Silva V., 2014. **Phagophobia: a case report.** BMC Res Notes. 7:574.
17. Tawfeek H.M., Faisal W., Soliman G.M., 2017. **Enalapril maleate orally disintegrating tablets: Tableting and in vivo evaluation in hypertensive rats.** Pharm Dev Technol. 10:1-25.
18. Woertz K., Tissen C., Kleinebudde P., Breitzkreutz J., 2011. **A comparative study on two electronic tongues for pharmaceutical formulation development.** J Pharm Biomed Anal. 55(2):272-81.
19. Woertz K., Tissen C., Kleinebudde P., Breitzkreutz J., 2011. **Taste sensing systems (electronic tongues) for pharmaceutical applications.** Int J Pharm. 417(1-2):256-71.
20. Zheng J.Y., Keeney M.P., 2006. **Taste masking analysis in pharmaceutical formulation development using an electronic tongue.** Int J Pharm. 310(1-2):118-24.