

**Universidad de Sevilla**

**Facultad de Farmacia**



**UTILIDAD DE LA LIOFILIZACIÓN EN LA  
INDUSTRIA FARMACÉUTICA:  
ESTUDIO TECNOFARMACÉUTICO DE LOS  
LIOFILIZADOS ORALES  
COMERCIALIZADOS EN ESPAÑA**

**ALBERTO AMOSCOTEGUI DE SAAVEDRA VELASCO**



FACULTAD DE FARMACIA

TRABAJO FIN DE GRADO

GRADO EN FARMACIA

UTILIDAD DE LA LIOFILIZACIÓN EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA:  
ESTUDIO TECNOFARMACÉUTICO DE LOS LIOFILIZADOS ORALES  
COMERCIALIZADOS EN ESPAÑA

ALBERTO AMOSCOTEGUI DE SAAVEDRA VELASCO

JULIO DE 2021. FACULTAD DE FARMACIA, SEVILLA

DEPARTAMENTO DE FARMACIA Y TECNOLOGÍA  
FARMACÉUTICA

TUTOR: DR. JUAN MANUEL GINÉS DORADO

TIPOLOGÍA DE PROYECTO: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

## Índice de abreviaturas

AC: Agente de carga

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

AINE: Antiinflamatorio no esteroideo

ANFC: Nanofibras de celulosa aniónica

CIMA: Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS

$C_{max}$ : Concentración plasmática máxima

CR: Crioprotector

HCl: Hidrocloruro

MTC: Modificador de la temperatura de colapso

PVC: Cloruro de polivinilo

SEM: Microscopía electrónica de barrido

Tg: Temperatura de transición vítrea, también llama temperatura de colapso

$t_{max}$ : Tiempo que tarda en alcanzarse la máxima concentración plasmática

## **RESUMEN**

La liofilización es una operación técnica de desecación ampliamente utilizada en la industria farmacéutica, que tiene una aplicación directa tanto en la mejora de la estabilidad del producto, como en la fabricación de medicamentos (liofilizados orales y polvos liofilizados).

Consta de diversas tres etapas congelación, desecación primaria y desecación secundaria, y en ella tras congelar el producto por debajo de la temperatura de eutexia o temperatura de transición vítrea, se somete a vacío y calentamiento para provocar la sublimación del agua no ligada que ha pasado a estado sólido, mientras que la ligada, será eliminada posteriormente en la desecación secundaria.

Su realización es muy compleja, por lo además de un control estricto de las variables técnicas del proceso, las formulaciones necesitan incluir excipientes que de forma genérica reciben el nombre de lioprotectores, con diversas funciones específicas (crioprotectores, modificadores de la temperatura de colapso, agentes de carga, o facilitadores del proceso de reconstitución). A menudo un mismo excipiente suele ejercer varias funciones simultáneamente.

El estudio de los liofilizados orales, mostró que todos incluyen en su formulación gelatina y manitol, que puede actuar como modificador de la temperatura de colapso y agente de carga, y manitol que además de estas dos funciones ejerce una acción crioprotectora.

Respecto a las tecnologías de fabricación, de las tres patentadas, Zydis®, es la más utilizada.

Por último, se realizó un estudio comparativo de dichos liofilizados orales, cuyos resultados mostraron que en algunas ocasiones su uso sólo estaba justificado por una mejor aceptación por parte del paciente, mientras que, en otras ocasiones, si existía una justificación farmacocinética (evitar el efecto de primer paso hepático o una disminución significativa en el tiempo para alcanzar las máximas concentraciones plasmáticas), respecto a los comprimidos convencionales.

**Palabras clave:** Liofilización, Liofilizado oral, Forma Farmacéutica, Biodisponibilidad

## ÍNDICE

RESUMEN .....	4
ÍNDICE.....	5
1. INTRODUCCIÓN .....	6
<b>1.1. Concepto de liofilización</b> .....	6
<b>1.2. Congelación</b> .....	7
<b>1.3. Deseccación primaria</b> .....	9
<b>1.4. Deseccación secundaria</b> .....	11
<b>1.5. Transferencia de calor en el proceso de liofilización</b> .....	12
2. OBJETIVOS DE LA REVISIÓN.....	14
3. METODOLOGÍA.....	15
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	16
<b>4.1. Excipientes usados en la liofilización y características</b> .....	16
<b>4.2. Liofilizados orales</b> .....	19
4.2.1. Concepto .....	19
4.2.2. Ventajas e inconvenientes .....	19
4.2.3. Comparativa tecnofarmacéutica entre comprimido convencional / bucodispersable / liofilizado oral .....	20
4.2.4. Técnicas de fabricación de los liofilizados orales .....	21
4.2.4.1. Estudio monográfico de los liofilizados orales comercializados en España .....	25
4.2.4.2 Estudio comparativo.....	33
<b>4.3. Polvos liofilizados</b> .....	35
5. CONCLUSIONES .....	36
6. BIBLIOGRAFÍA .....	37

## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1. Concepto de liofilización

La liofilización o criodesecación es un sistema de desecación que **consiste en eliminar el agua contenida en un material por medio de la congelación y posterior sublimación del hielo** formado para preservar sus características y propiedades y optimizar su posterior reconstitución (Martínez Pacheco R, 2016).

Este método es ampliamente utilizado en la industria, especialmente en la alimentaria y farmacéutica. En la primera se emplea con la intención de ofrecer un producto de mayor calidad, que conserve sus propiedades nutricionales y organolépticas intactas. En la industria farmacéutica, además de como técnica para la conservación de activos, se utiliza para la preparación de dos tipos de formas farmacéuticas, los **polvos para administración parenteral y liofilizados orales**.

En la figura 1 se muestra el esquema de un liofilizador. Consta de una **cámara de liofilización**, que puede ser estéril, con una serie de bandejas en las que se colocan los envases con el material que se desea liofilizar, una **bomba de vacío**, que permite bajar la presión en la cámara y un **condensador**, que al retirar el agua condensada mediante un desagüe evita que llegue al compresor.

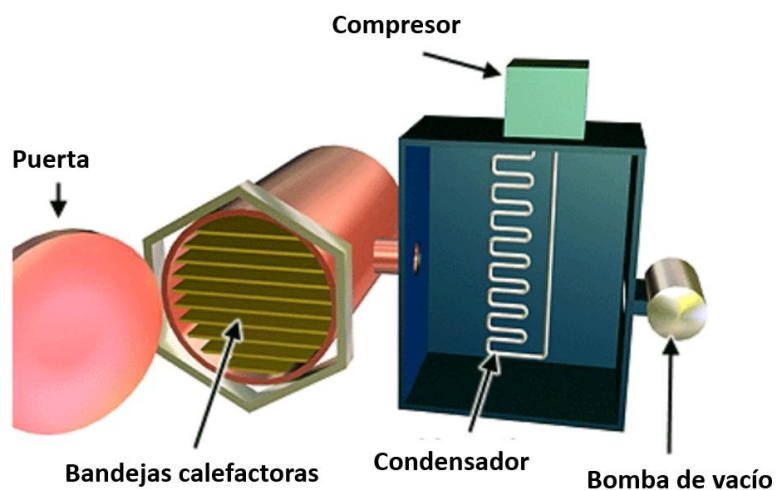


Figura 1. Esquema de un liofilizador (<https://science.howstuffworks.com>).

En general, la liofilización es una técnica que consta de tres etapas, en la que se producen cambios de temperatura y presión en la cámara de liofilización tal y como se esquematizan en la figura 2, que pasamos a comentar.

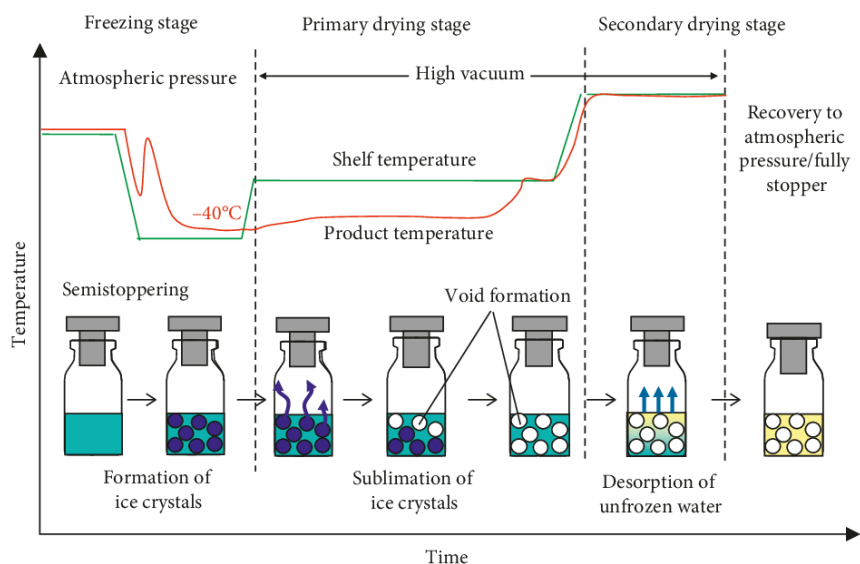


Figura 2. Esquema del proceso de liofilización (*Recent Development of Optimization of Lyophilization Process, Volume 2019*).

## 1.2. Congelación

Podemos diferenciar entre **agua ligada o no congelable**, es aquella que interacciona directamente con las moléculas del producto por medio de puentes de hidrógeno y el **agua libre o congelable**, que tiene movilidad y que afecta a las propiedades del producto. Esta última, debe pasar completamente a fase sólida (hielo), pues en caso contrario, al calentarse, en lugar de sublimar pasaría de estado líquido a vapor, entrando en ebullición.

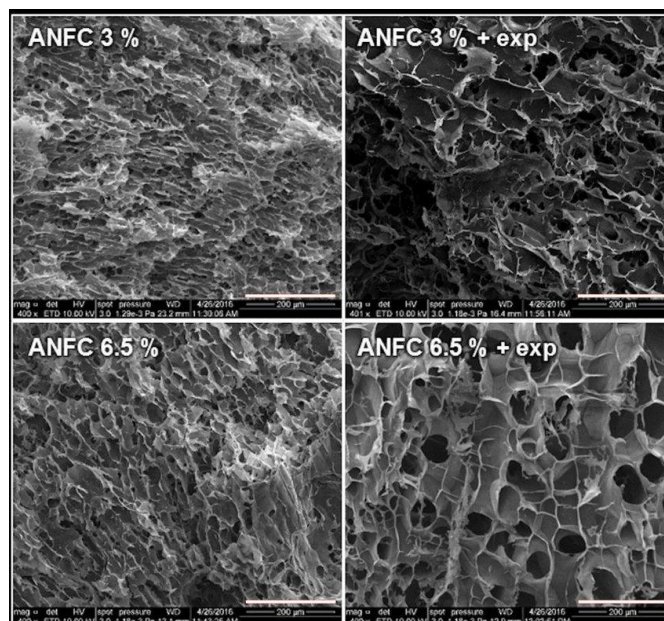
Para llevar a cabo esta etapa hay dos opciones, congelar el producto en de las bandejas del liofilizador, que es lo más habitual, o hacerlo en un congelador independiente, que suelen tener mayor capacidad de congelación, pero corremos el riesgo de que se produzca una descongelación parcial antes de introducirlo en el liofilizador.

En el caso de congelar suspensiones, su tamaño de partícula ideal debe ser menor de 50  $\mu\text{m}$ , para evitar problemas de sedimentación, por lo que también es frecuente la adición de viscosizantes como gelatina, alginatos o gomas, que reducen la velocidad de sedimentación.

Según la velocidad a la que transcurra el proceso de congelación, o composición tanto cuali como cuantitativa de la formulación, se obtendrán cristales de hielo de distinto tamaño, lo que influirá en el tamaño de poro obtenido, y por tanto en el grado de porosidad del producto final, llegando incluso a condicionar su integridad física. En la figura 3, se muestran tres imágenes tomadas por microscopía electrónica de barrido de cuatro hidrogeles, con diferente concentración de celulosa, incluyendo o no polietilenglicol 6000 y trehalosa al 1% p/v, respectivamente.

En el caso de polvos, este hecho no tiene gran relevancia, pero si se trata de células y queremos mantener su estructura intacta, es necesario una congelación rápida, para que los cristales de hielo

sean pequeños y los poros obtenidos tras su sublimación también lo sean, y no se vea comprometida su estructura.



*Figura 3. Micrografías obtenidas por SEM de aerogelos liofilizados, compuestos de nanofibras de celulosa aniónica (ANFC), sin (izquierda) y con (derecha) excipientes (<https://www.researchgate.net>).*

El proceso se realiza llevando el material a una temperatura inferior a su punto de congelación, manteniéndola constante para que se produzca la nucleación del hielo (Superenfriamiento o Supercooling), una vez formados los primeros cristales, la nucleación continúa y se produce el crecimiento cristalino. Como resultado, se produce un aumento de la concentración en soluto en el disolvente remanente, aún en estado líquido, pudiendo establecer su concentración en cada momento mediante la correspondiente curva de equilibrio de agua-soluto.

Un factor crítico es alcanzar la temperatura de congelación adecuada para cada material, pero hemos de tener en cuenta que según la naturaleza del soluto o las condiciones en las que se produzca la congelación, el producto puede solidificarse en una estructura amorfa, cristalina o mixta. Los sistemas **cristalinos**, solidifican cuando se enfrían por debajo de su **temperatura de eutexia o punto eutéctico**, en los **amorfos**, dado que no forman una estructura cristalina, esta temperatura recibe la denominación de **temperatura de transición vítrea (T<sub>g</sub>)**, al enfriarlos por debajo de ella, la viscosidad aumenta hasta un valor crítico, en el cual podemos considerar que el producto es sólido, y que se ha generado una formación vítrea.

En conclusión, podemos definir el punto eutéctico como la temperatura mínima a la cual todos los componentes de una solución se congelan dando estructura ordenada o cristal, y temperatura de transición vítrea a aquella en la cual el material solidifica en una estructura desordenada o



amorfa. Cuando los productos a liofilizar congelan de forma mixta, con un cierto porcentaje de material cristalino y amorfo, la temperatura a la que aparecerá fase líquida es difícil de predecir.

### 1.3. Desecación primaria

Esta etapa consiste en la sublimación del hielo obtenido en la etapa anterior, a partir del agua no ligada. La sublimación es el cambio de fase de una sustancia de sólido a gas sin pasar por el estado líquido, en el caso del agua, esto sucede a una presión inferior a la del punto triple, que es donde coexisten las fases sólido, líquido y gas (figura 4).

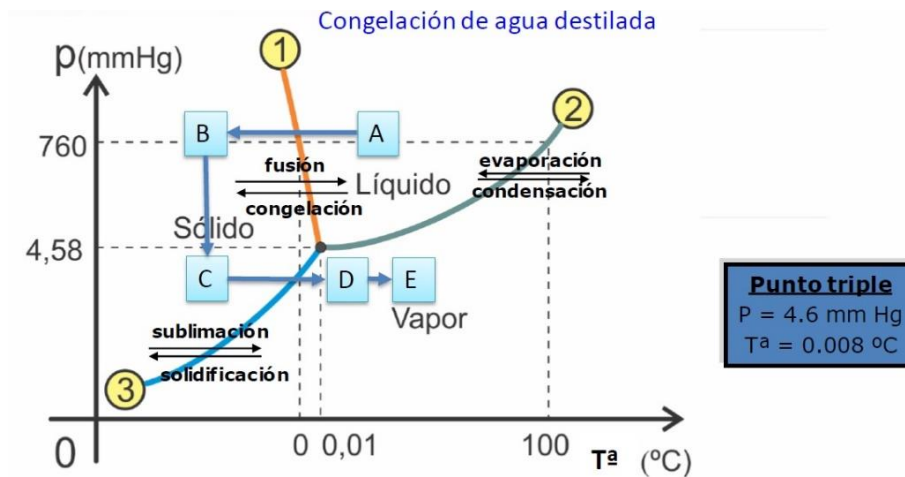


Figura 4. Diagrama de fases del agua (Casas Delgado M, 2021).

Como ya hemos comentado, si hubiera agua sin congelar, podría evaporarse de forma explosiva, por lo que se ha de proceder con precaución. Cuando el calor de la bandeja calefactora pasa al producto, la sublimación se produce de forma gradual, comenzando por el hielo de la parte superior. A la parte del producto que se está secando, y que va descendiendo conforme el proceso de liofilización avanza, se le domina **frente de liofilización**, como se muestra en la figura 5 (Enric Jo, 2016).

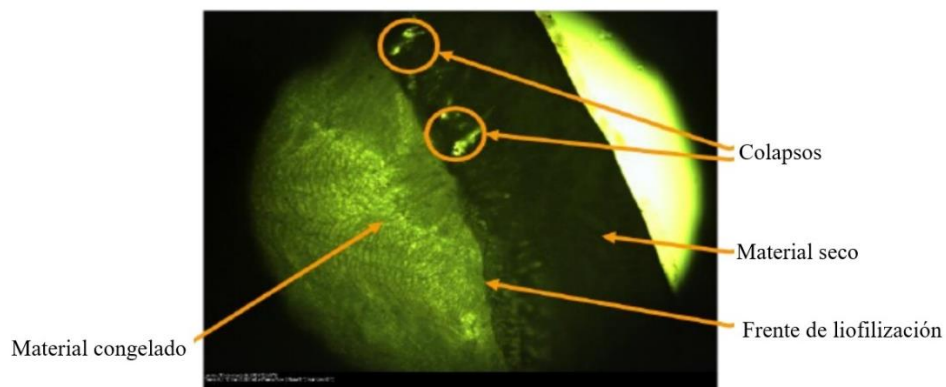


Figura 5. Frente de liofilización (Enric Jo, 2016).

El proceso de sublimación se debe realizar a una presión inferior a la presión de vapor del líquido, manteniéndose constante la temperatura dentro del liofilizador mientras ocurre el cambio de estado. Para optimizar la desecación, las bandejas deben tener mucha superficie y poco grosor. En el caso de que sean ampollas o frascos, estos deben estar en posición horizontal y en algunos casos pueden rotar.

Como hemos comentado, es necesario un control estricto del proceso de calentamiento para evitar la fusión del agua solidificada y posible ebullición (*Puffing*) debido a la baja presión. Si esto llega a ocurrir, se suele producir un cambio en la estructura y consistencia del producto, que implica una reconstitución más difícil si se trata de un polvo liofilizado, o el desmoronamiento de la estructura si es un liofilizado oral, como se muestra en la figura 6. Por esta razón que a la  $T_g$  también se le conoce como **temperatura de colapso** (Rey et al, 2016).

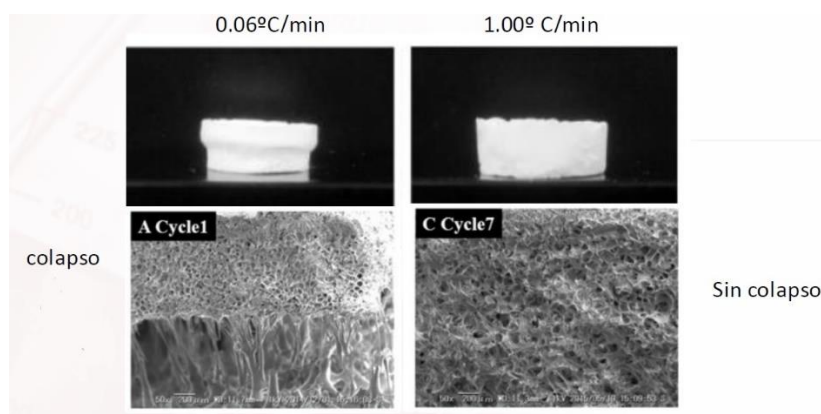


Figura 6. Colapso de la matriz durante la desecación primaria (Ohori R, Yamashita C, 2017).

Dado que es necesario mantener una presión reducida en el interior de la cámara durante todo el proceso, es necesario retirar el vapor de agua generado mediante una bomba de vacío, que será eliminado tras ser condensado.

El tiempo de duración de la desecación primaria dependerá del tamaño de los cristales de hielo formados en la etapa de congelación. Si son grandes sublimarán más despacio y si son pequeños, lo harán más rápido debido a una mayor superficie expuesta. El proceso puede acelerarse disminuyendo la presión, pero se corre el riesgo de arrastrar producto hasta la bomba, o aumentando la temperatura de las bandejas, pero corremos el riesgo de superar la temperatura de colapso y ocurrir el fenómeno de *Puffing*, ya comentado.

Para controlar el proceso de liofilización, los equipos disponen de al menos tres sensores: dos de temperatura, uno para la bandeja y otro para el material, y uno de presión, que nos permiten obtener registros que nos informan de las condiciones en las que transcurre.

#### **1.4. Deseccación secundaria**

En esta etapa el agua libre o no congelada remanente en el producto, será eliminada a vacío por desorción o evaporación, a una temperatura más elevada que durante la desecación primaria (40-60°C), hasta alcanzar el grado de humedad deseado, incluso inferior al 0,5% (Martínez Pacheco R, 2016). Tras la desecación primaria, se necesita eliminar el agua remanente en el producto. El objetivo es eliminar el agua ligada al producto y la que está atrapada en la fase vítrea. En la fase de desecación secundaria, el producto se somete a la temperatura más alta que pueden soportar moléculas biológicas para dar lugar a un secado rápido sin perder actividad funcional. Si es demasiado alta, perderíamos producto. Normalmente se utiliza una temperatura de 25-30°C y una presión de 30  $\mu$ bares. Es muy importante la humedad residual, pues acortaría la vida útil del liofilizado. Algunos productos liofilizados permiten 2-5% p/p, pero lo estandarizado es que la humedad sea 1% p/p o menos.

Hay que tener en cuenta que una mínima humedad es necesaria porque muchas moléculas biológicas requieren agua para mantener su estabilidad estructural. Un ejemplo es pérdida de actividad en insulina o vacuna de la gripe liofilizadas (Rey et al, 2016).

El proceso es relativamente rápido hasta alcanzar el 2% p/p de humedad. A partir de aquí, el proceso es más lento porque es más difícil la difusión de moléculas de agua a través del liofilizado. El factor que más contribuye en este secado es la porosidad, y no el grosor.

En el caso de la liofilización de proteínas, es importante recordar que la elección de excipientes debe ser la adecuada. Son especialmente útiles aquellos que elevan la Tg, que recordamos es la temperatura de transición vítrea, también llamada temperatura de colapso, porque aumentan la estabilidad de las proteínas liofilizadas. Por el contrario, habría que evitar aquellos excipientes que promueven la separación del agua de las proteínas durante la liofilización, pues aceleran la inactivación de estas durante el almacenaje. Existen varias hipótesis acerca del efecto de los excipientes. Una es que las proteínas en estado vítreo experimentan una menor vibración molecular, lo que ralentiza su degradación (Fissore et al., 2011). Otra de ellas es que sustituyen al agua en la misión de mantener la estructura de las proteínas por puentes de hidrógeno (López Hernández et al., 2010).

Otro factor que tener en cuenta en el almacenaje de las proteínas liofilizadas es que, como son termodinámicamente inestables cuando se almacenan estando en estado amorfo, tienden a cristalizar, siendo un fenómeno conocido como desvitrificación. Algo que puede retrasar este problema es almacenar el liofilizado por debajo de su Tg, específico para cada producto. Esto se debe a que la tasa de cristalización es mucho mayor por encima de la Tg, mientras que los productos liofilizados es menos probable que colapsen físicamente si se almacenan a una temperatura inferior a la Tg (Craig et al., 1999).

### 1.5. Transferencia de calor en el proceso de liofilización

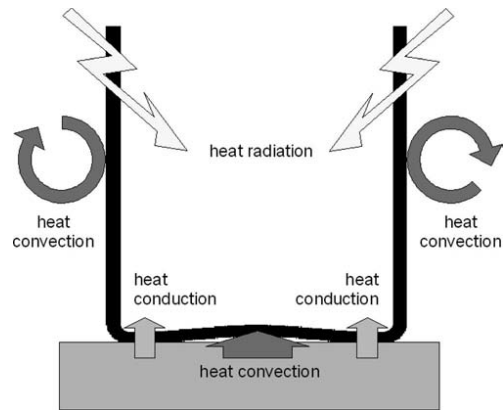
Dada la gran importancia que tiene la transferencia de calor desde la bandeja calefactora al material que se liofiliza, para finalizar este capítulo, queremos comentar los diferentes mecanismos de transferencia del calor a la muestra y sus repercusiones sobre el producto obtenido. Existen tres posibilidades, dos de ellas conducción y convección tienen lugar durante la desecación primaria y la tercera, radiación se produce de forma mayoritaria en la desecación secundaria, tal y como se esquematiza en la figura 7, y que seguidamente comentamos.

- **Conducción:** este tipo de transferencia de calor se produce por un contacto directo entre las partículas de dos cuerpos, sin que exista transferencia de material, pero dado que la superficie bandeja - vial es pequeña, y que la conductividad térmica del vidrio es muy baja, no tiene una gran importancia en el proceso.

- **Convección:** la transmisión de calor se produce por medio del movimiento de un fluido (líquido o gas) que asciende al calentarse por tener menor densidad, y al enfriarse cae para de nuevo aumentar su temperatura. En nuestro caso, el calor pasaría de la bandeja calefactora hasta el aire y de este a la superficie del producto, siendo el método de transferencia más idóneo para nuestro objetivo.

Para potenciar el mecanismo de convección y minimizar el de conducción, el fondo de los viales empleados en liofilización suele tener cierto grado de concavidad (figura 7), por lo que el contacto directo entre ellos y la bandeja calefactora es pequeño, lo que, unido a la mala conductividad del calor del vidrio, mejora el rendimiento de todo el proceso. Pero hay que tener en cuenta que una excesiva concavidad, puede dar lugar a una cámara de aire bajo el vial que actúa de aislante y dificulta la transferencia de calor. Además, un ángulo excesivo entre el fondo y la pared del vial da lugar a una dilatación del cristal y un gradiente térmico no homogéneo que puede provocar grietas e incluso rotura del vidrio.

- **Radiación:** en este caso, la transferencia se produce sin que exista contacto físico. Si es de tipo infrarroja, esta se absorbe muy rápidamente ya que presenta un bajo poder de penetración en el producto húmedo, por lo que las capas superficiales se secarían muy pronto elevándose demasiado la temperatura del producto, lo que puede resultar perjudicial. Sería más adecuada la radiación de microondas, que genera un calor uniformemente en el producto. En algunas plantas de liofilización continua, se emplea radiación infrarroja o microondas para secar el producto durante la desecación secundaria (Gómez et al., 2003).



*Figura 7. Posibles transferencias de calor a un vial (Rey et al., 2016).*

## 2. OBJETIVOS DE LA REVISIÓN

El objetivo del presente trabajo es doble:

- Realizar una revisión bibliográfica sobre la liofilización, que nos permita conocer sus aplicaciones a la industria farmacéutica.
- Estudiar los aspectos galénicos de los liofilizados orales comercializados en España, haciendo especial hincapié en sus formulaciones, tecnologías de fabricación, parámetros biofarmacéuticos y farmacocinéticos que permitan justificar su presencia en el mercado frente a otras formas de dosificación orales de menor coste económico.

### 3. METODOLOGÍA

Como fuentes de información bibliográfica para este trabajo se ha realizado la búsqueda de información en artículos científicos, trabajos fin de grado, patentes, tesis doctorales y libros especializados en tecnología farmacéutica.

En primer lugar, se realizó una búsqueda en Pubmed con las palabras clave “lyophilization” y “pharmaceutical”. Como criterios de exclusión, se eligió que estuviera disponible el texto completo, que los artículos fueran del tipo review y que tuvieran una antigüedad de hasta un año. Se obtuvo como resultado 26 artículos, que sirvieron como base para el apartado de la introducción

La identificación de los liofilizados orales comercializados en nuestro país, utilizamos el buscador avanzado del Centro de Información de Medicamentos (CIMA) de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), utilizando como palabras clave “*liofilizado oral*” tanto en singular como en plural, encontrando 8 medicamentos. También se utilizó el término “*comprimido sublingual*” (pues existía la posibilidad de que recibieran esta denominación) y estar elaborados por liofilización, por lo que deberían de incluirse en nuestro estudio. Encontramos 34 medicamentos, y uno de ellos Sycrest<sup>®</sup>, respondía a estas características.

Las fichas técnicas y prospectos de los diferentes medicamentos estudiados, permitieron conocer sus formulaciones y otras características tecnofarmacéuticas.

Para la definición de las formas farmacéuticas, se consultó la Real Farmacopea Española, en su última edición “On line”.

La asignación de las funciones de los excipientes de las formulaciones se hizo en base a nuestros conocimientos de Tecnología Farmacéutica, y consultando el Handbook of Excipients en su versión “On line”.

Para establecer las tecnologías de fabricación, además de artículos científicos en la medida de lo posible se consultaron sus patentes, obtenidas mediante Google Patent.

Para la investigación de los polvos, se buscó en CIMA “polvo y disolvente para solución inyectable”, obteniendo 252 resultados, consultando su ficha técnica para ver si incluían como técnica de elaboración la liofilización.

## 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 4.1. Excipientes usados en la liofilización y características

Como indicamos anteriormente, uno de los objetivos de este trabajo es el estudio de los medicamentos que utilizan la liofilización para su fabricación, por ello resulta imprescindible, a la hora de poder justificar sus formulaciones, conocer los excipientes más comunes empleados en el proceso, su función y mecanismos de acción.

En las formulaciones de los medicamentos obtenidos por liofilización, se pueden encontrar los excipientes comunes al resto de medicamentos (solubilizantes, humectantes, modificadores de pH, antioxidantes, conservantes, viscosizantes, isotonzantes, etc.) y otros que son propios de los productos liofilizados, que ayudan a mantener las características del producto durante el proceso de obtención y/o almacenamiento, y que reciben de forma genérica, el nombre de lioprotectores, pudiendo diferenciar entre crioprotectores, modificadores de la temperatura de eutexia o de la temperatura de colapso, agentes de carga o facilitadores de la reconstitución (Rey et al., 2016).

#### Crioprotectores

En el caso de que un medicamento necesite congelarse durante su fabricación o almacenamiento, requieren incluir en su formulación los denominados agentes crioprotectores, para proteger al principio activo durante este proceso, por lo que, en el caso de los productos liofilizados, serían un tipo de lioprotector.

En el caso de **cultivos celulares**, donde es vital mantener su viabilidad debido a la formación de cristales de hielo, pueden dividirse según sus características de permeabilidad en:

**Permeables**, como el glicerol, aminoácidos de bajo peso molecular, dimetilsulfóxido o 1,2-propanodiol, que son capaces de atravesar libremente la membrana citoplasmática y se distribuyen en igual concentración en el espacio intracelular y extracelular, por lo que no provocan la salida de agua por efecto osmótico, sin embargo al aumentar su concentración disuelta en el interior de la célula, disminuyen la temperatura a la que empezarían a formarse los cristales de hielo, reduciendo su tamaño en caso de formarse. Con su empleo, siempre existe el riesgo de toxicidad, debido al aumento en la concentración de los solutos que experimenta la célula.

Por otro lado, existen los crioprotectores **no permeables** que por su tamaño molecular no pueden acceder al citoplasma celular, **o semipermeables**, capaces de atravesar la pared celular pero no su membrana plasmática, como ocurre en el caso de bacterias o células vegetales. Si son de naturaleza soluble, provocan un aumento de la presión osmótica en el espacio extracelular, favoreciendo la deshidratación, y evitando así la formación de cristales de hielo, que podrían dañar el citoplasma, aunque su empleo de forma aislada puede conducir a una pérdida de turgencia



o plasmólisis, proceso que suele ser reversible. Un ejemplo de este tipo de crioprotectores son la sacarosa o la trealosa (Grauer et al., 2015; Sieme et al., 2016). Por este motivo se les suele combinar con crioprotectores no permeables de naturaleza insoluble como las proteínas, que se adsorben en la superficie de la célula formando una capa viscosa, que retarda la salida de agua y, por lo tanto, reduce el daño celular causado por la deshidratación.

Cuando el **principio activo es de naturaleza proteica**, algunos autores han puesto en evidencia mediante espectrofotometría infrarroja que los crioprotectores pueden interactuar con ellas mediante puentes de hidrógeno, en sustitución de las moléculas de agua, por lo que ayudan a mantener su estructura lo más inalterada posible (López Hernández et al., 2010).

Otros autores, explican la estabilización de las proteínas en solución mediante un mecanismo de exclusión preferencial, según el cual les permitía mantenerse hidratadas sin que los aditivos que las rodeaban interaccionasen directamente con ellas. Al rehidratarse, la proteína mantiene su estabilidad conformacional, pero esta vez unida a moléculas de agua.

Los azúcares, polioles y sobre todo aminoácidos, son los más utilizados como agentes crioprotectores proteicos. También se ha descrito la utilización de cationes divalentes como el Zn, muy empleado en la formulación de insulinas.

En el caso de **fármacos de estructura molecular simple**, como ocurre en la mayoría de los liofilizados orales, los crioprotectores pueden actuar favoreciendo la solidificación del agua en forma amorfa, evitando por tanto la formación de cristales hielo, o en caso de formarse que estos sean de pequeño tamaño. El más utilizado es el manitol, que aparece en la totalidad de los liofilizados orales comercializados en España, y es muy utilizado por ser un lioprotector y agente de carga no cariogénico que produce un efecto refrescante en la boca.

Otros sistemas farmacéuticos como **los liposomas, nanopartículas o micropartículas**, se suelen liofilizar para incrementar su estabilidad durante su almacenamiento, ya que son estructuras muy sensibles cuyos parámetros fácilmente pueden verse modificados, alterando sus propiedades. Pero también existe el inconveniente de que durante su congelación se formen cristales de hielo que pueden ejercer un estrés mecánico, aspectos que se minimiza al emplear crioprotectores en la formulación (Abdelwahed et al., 2006).

### **Agentes de carga**

Los agentes de carga más usados son manitol y glicina, seguidos por glucosa, sacarosa, lactosa, trehalosa y dextrano. Su función es **incrementar el contenido de sólido total** en la formulación consiguiendo de esta forma una matriz de estructura firme a la vez que brindan un mejor aspecto al producto final. Son necesarios cuando el fármaco no tiene el volumen necesario para aportar

dicha estructura, lo que ocurre especialmente cuando su contenido en la formulación es inferior al 2% p/p. (Moreira et al., 1993).

Por otra parte, mejoran el rendimiento de la producción, ya que como hemos comentado durante la desecación primaria, es necesario aplicar un fuerte vacío en la cámara de liofilización, lo que puede provocar pérdidas por arrastre de producto. El empleo de agentes de carga en la formulación minimiza dichas pérdidas.

Los agentes de carga más utilizados son los aminoácidos y los azúcares, siendo el más utilizado con gran diferencia el manitol, ya que tiene como ventaja respecto a otros azúcares, no ser cariogénico ni higroscópico, por lo que permite que el agua sea eliminada más fácilmente. Pero hemos de tener en cuenta que al cristalizar puede hacerlo en diversas formas polimórficas con diferentes propiedades, por lo que es necesario un control adecuado del proceso para favorecer la más adecuada. Así, el manitol cristalino puede presentarse de cuatro maneras: la forma hemidrato y tres polimorfos:  $\alpha$ ,  $\beta$  (más estable), y  $\delta$ . El hemidrato claramente debe quedar descartado, porque retendríamos agua en la formulación, cuando lo que queremos es eliminarla (Baheti et al., 2010).

### **Modificadores de la temperatura de colapso**

De forma ideal, durante el proceso de desecación, el producto va adquiriendo una estructura porosa formada por canales por los que puede fluir el agua desde el interior hacia el exterior, lo que facilita tanto el proceso de desecación, como la reconstitución final del producto, ya que el agua penetra más fácilmente si existen dichos canales, pero para ello el calentamiento debe ser muy lento.

Existen excipientes que pueden actuar como verdaderos reguladores del proceso, permitiendo el aumento de la temperatura a la cual se produce, acelerándolo. Pero hemos de tener en cuenta que, al aumentar dicha temperatura, existe un valor crítico por encima del cual se produce el hundimiento de la estructura del material o colapso, caracterizado por la interrupción de la sublimación, pérdida de rigidez, pudiendo apreciarse a veces procesos de *Puffing*, ya que el agua ha pasado a estado líquido, y en las condiciones de presión y temperatura en lugar de sublimar, ebulle. Este fenómeno supone no solo una mala apariencia del producto final, sino también la interrupción del proceso de deshidratación llegando incluso a provocar en algunas ocasiones una pérdida de actividad del fármaco.

Existen diversas teorías para explicar este colapso, las más aceptadas están relacionadas con las modificaciones estructurales que sufre un producto cristalino al superar su temperatura eutéctica, que implican su fusión al menos parcial, o su  $T_g$ , si se trata de un sólido amorfo, que al pasar a un estado gomoso implica una disminución de su viscosidad. Dicha temperatura se puede poner

de manifiesto mediante cambios en la velocidad de sublimación observando el proceso mediante microscopía, o mediante la observación física del liofilizado obtenido.

También se ha asociado las ventajas que aportan este tipo de excipientes, a que su utilización aporta rigidez a los canalículos formados tras la sublimación del agua, mejorando así la consistencia del producto (Moreira et al., 1993).

### **Facilitadores de la reconstitución, dispersión o solubilización**

El mecanismo de acción de este tipo de excipiente está relacionado con su capacidad de humectación, facilitando la penetración del medio líquido en la estructura porosa del producto, acelerando el proceso de reconstitución si se trata de un polvo liofilizado, o de su solubilización o dispersión si es un liofilizado oral. En principio se podría emplear cualquier tipo de humectantes con un tamaño molecular adecuado, pero en la práctica en el caso de los liofilizados orales es el manitol el empleado en exclusividad (Kulkarni et al., 2018).

## **4.2. Liofilizados orales**

### 4.2.1. Concepto

A la hora de situar esta forma farmacéutica dentro de las formas sólidas de administración oral, es necesario tener en cuenta tres definiciones recogidas en la Real Farmacopea Española.

Los comprimidos se definen como *“preparaciones sólidas que contienen una dosis unitaria de uno o más principios activos obtenidos por compresión de volúmenes uniformes de partículas o por otra técnica de fabricación adecuada, tal como la extrusión, el moldeo o la criodesecación”*, por lo que los liofilizados orales o liotabs, podrían recibir la denominación de comprimidos, aunque claro está no se elaboran por compresión.

Además, existen los comprimidos bucodispersables, que se definen como **“comprimidos no recubiertos destinados a ser colocados en la boca, donde se dispersan rápidamente antes de ser tragados”**, por lo que según esta definición los liofilizados orales serían un tipo de bucodispersable.

Por último, la Real Farmacopea Española los define de forma específica como *“preparaciones sólidas destinadas a ser colocadas en la boca o a ser dispersadas (o disueltas) en agua antes de su administración”*, matizando el hecho de que su administración puede no ser bucal, (Real Farmacopea Española, 2015).

### 4.2.2. Ventajas e inconvenientes

Su alta porosidad 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, que se traga y el fármaco se absorbe de forma convencional,

lo que le confiere evidentes **ventajas**, como son el hecho de que, pueden dirigirse a personas con dificultad de deglución, o la elevada aceptación que tienen por parte de los pacientes, ya que por se pueden ingerir discretamente, en cualquier entorno pues no precisan agua, y por otro lado la fácil deglución, con un gusto agradable una vez el comprimido se ha disgregado, con la posibilidad de añadir distintos sabores. Todo ello puede suponer 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 (Fernandes Tavares et al., 2009).

Pero también pueden suponer en algunos casos una mejora de la biodisponibilidad del principio activo respecto a su administración en forma de comprimidos y cápsulas convencionales, ya que logran una más rápida absorción de ciertos principios activos, ofreciendo una mayor biodisponibilidad que, ya que además de absorción gastrointestinal se produce también absorción bucofaríngea, que en caso de producirse supone además evitar el primer paso hepático, alcanzándose de este modo mayores concentraciones plasmáticas de principio activo (Kulkarni et al., 2002).

Por último, aunque su utilización suele estar relacionada con en el desarrollo de formulaciones de medicamentos libres de patentes, su empleo en algunas ocasiones puede suponer una opción para la industria farmacéutica para intentar prolongar las que aún están en vigor, o esquivar las que ya existen. También permiten una ampliación en la cuota de mercado de ciertos productos debido a las ventajas ya comentadas previamente, que suponen una novedad tecnológica y de aceptación del paciente frente al medicamento ya comercializado.

Dentro de sus **inconvenientes** destacan además de que el proceso de elaboración es costoso y por tanto se encarece el precio del medicamento, el poco conocimiento por parte del paciente para su correcta administración, su baja resistencia mecánica que requiere un blíster especial de aluminio laminado para su envasado, su mayor susceptibilidad a la degradación por temperatura y humedad, que hace que los pacientes deban tomarlos inmediatamente después de sacarlo de su blíster, la falta a veces de bioequivalencia con las formulaciones convencionales, y la dificultad de obtener liberaciones prolongadas o retardadas (Fernandes Tavares et al., 2009).

#### 4.2.3. Comparativa tecnofarmacéutica entre comprimido convencional / bucodispersable / liofilizado oral

Como formas sólidas que son, las tres necesitan liberar el fármaco que llevan en su formulación, la diferencia entre ellos reside en el tiempo que dura dicho proceso. Así, mientras un comprimido convencional supera el ensayo de disgregación si lo hace en un tiempo es inferior a 30 minutos, los comprimidos bucodispersables, entre los que se incluyen los liofilizados orales, este tiempo debe de ser inferior a 3 minutos. Esta diferencia temporal es vital en principio para la eficacia del producto, así los liofilizados orales al liberar antes el fármaco, se absorbe más rápido, por lo que

se alcanza antes la concentración máxima ( $C_{max}$ ), ejerciendo antes su efecto terapéutico (del Val Sabugo, 2019).

Los liofilizados orales presentan un aspecto, dimensiones y peso característico que los diferencia del resto, ya que son de mayor tamaño, más ligeros y asimétricos, con una forma característica del blíster donde se obtienen (figura 8).

Los blísters en los que se envasan, fabricados en PVC o aluminio, están diseñados para proteger el contenido de la humedad ambiental y disponen de una lengüeta de la que se tira para extraerlos (figura 8). Todos los liotabs utilizan este tipo de sistema, al igual que los bucodispersables de alta fragilidad. El resto, así como los comprimidos convencionales, se extraen por presión.

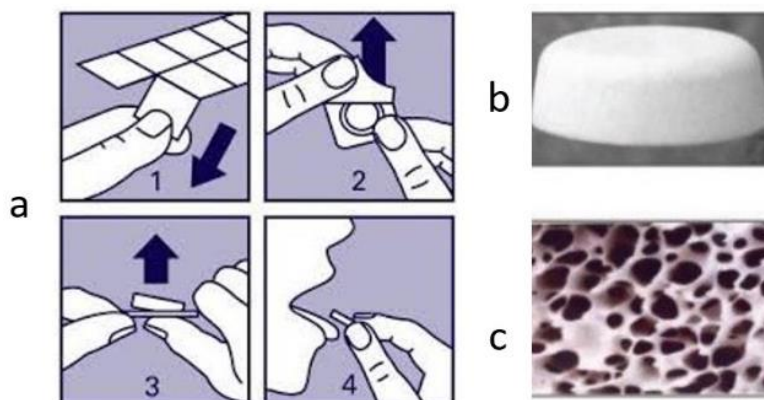


Figura 8. a) Técnica de extracción de liofilizados orales (CIMA), b) imagen y c) estructura porosa de un liofilizado oral (Molina Molina, 2017).

Respecto a sus formulaciones existen claras diferencias, así los **comprimidos convencionales** suelen requerir aglutinantes, excipientes de compresión directa, agentes antifricción, diluyentes, etc., y como el tiempo que están en la cavidad bucal es muy corto, no llevan incorporados en su formulación edulcorantes ni saborizantes. Los **bucodispersables** pueden presentar una formulación muy variable según su técnica de fabricación, así si se obtienen por compresión estos son similares a los de los comprimidos convencionales, incluyendo necesariamente superdisgregantes, para acelerar su disolución o dispersión en la boca, y suelen incorporar edulcorantes, aromatizantes y saborizantes. Si se obtienen por liofilización, los denominados liofilizados orales, normalmente llevan manitol y gelatina, cuyas funciones comentaremos en un apartado posterior.

#### 4.2.4. Técnicas de fabricación de los liofilizados orales

A nivel tecnológico, existen varias tecnologías patentadas de elaboración de comprimidos bucodispersables como se recoge de forma comparativa en la tabla 1. De ellas tres, Zydis®

(Catalent, Pfizer, Johnson & Johnson, Merck & Co.), Lyoc<sup>®</sup> (Farmalyoc, now Cephalon, Franzer, PA), y QuickSolv<sup>®</sup> (Janssen Pharmaceutica, Beerse, Bélgica), son procesos de liofilización, por lo que permiten obtener liofilizados orales a nivel industrial.

*Tabla 1. Tecnologías de elaboración de bucodispersables (Fernandes Tavares et al., 2009).*

Tecnología	Tiempos de disgregación (s)	Resistencia	Envase	Dosis de principio activo (mg)
DuraSolv <sup>®</sup> (CIMA labs)	<30	Resistentes	Blíster o bote	<500
OraSolv <sup>®</sup> (CIMA labs)	<30	Blandos y friables	Blíster especial	<750
FlashDose <sup>®</sup> (Biovail)	5-15	Blandos y friables	Blíster especial	<600
FlashTab <sup>®</sup> (Ethyfarm)	30-60	Relativamente resistentes	Blíster	<650
Wowtab <sup>®</sup> (Yamanouchi)	<30	Relativamente resistentes	Blíster	<500
Zydis <sup>®</sup> (Scherer)	3-5	Muy blandos	Blíster especial	<400
Lyoc <sup>®</sup> (Cephalon)	<10	Blandos y friables	Blíster especial	<1000
QuickSolv <sup>®</sup> (Janssen Pharm)	<10	Frágiles	Blíster	<600

El procedimiento general consiste en liofilizar en los propios blisters de envasado, normalmente una solución o una suspensión acuosa del fármaco y el resto de los excipientes de la formulación (figura 9). Resultan más adecuados los principios activos insolubles en agua y con un tamaño de partícula <50 µm, para evitar problemas de sedimentación de los componentes de la suspensión, siendo frecuente también la incorporación de agentes viscosizantes (gelatinas, alginatos, gomas) puede reducir la velocidad de sedimentación.

La liofilización de sustancias hidrosolubles supone un reto de formulación, pues al solidificar tienen tendencia a formar mezclas eutécticas de menor temperatura de congelación, con lo que se corre el riesgo como ya hemos comentado, de sufrir *Puffing*, durante el proceso de calentamiento, lo que puede conducir al colapso de la estructura. Esto suele evitarse mediante la adición de ciertas sustancias con un alto grado de cristalinidad como el manitol.

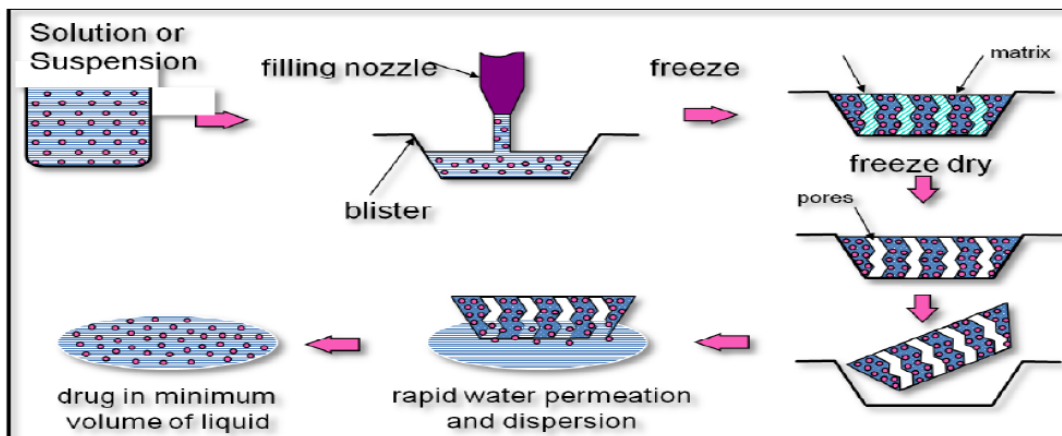


Figura 9. Esquema del proceso de liofilización y disolución de un liofilizado oral (Molina Molina, 2017).

La dosis también puede ser un factor limitante, así con fármacos hidrosolubles no se suele sobrepasar los 400 mg, mientras que con los insolubles en agua se puede llegar hasta 600 mg, ya que si se supera esto provoca un descenso de la porosidad del comprimido final y aumenta el tiempo de desintegración, aunque nunca llega a superar los 10 segundos. 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.

Para que tras la sublimación del agua obtengamos una matriz porosa y no tan solo un polvo liofilizado, la formulación debe contener excipientes como la gelatina, dextranos o alginatos, cuyas mezclas tienen esta capacidad cohesiva. Dado que la concentración de agua final es tan baja que no permite el desarrollo microbiano y que el producto se disgrega en la boca en pocos segundos, no suelen requerir la presencia de conservantes, pero sí edulcorantes y aromatizantes para mejorar la aceptación por parte del paciente, imprescindibles en el caso de fármacos con sabor desagradable, a los que también se pueden microencapsular.

El proceso, tal y como se esquematiza en la figura 10, consiste en el llenado de los blisters con la formulación, que seguidamente es congelada normalmente en un túnel con nitrógeno líquido, para pasar posteriormente al liofilizador, donde ocurre el proceso de sublimación, ya que así se incrementa el rendimiento del proceso. Seguidamente, tras el secado, el proceso termina con el termosellado de los blisters (Borges, 2016).

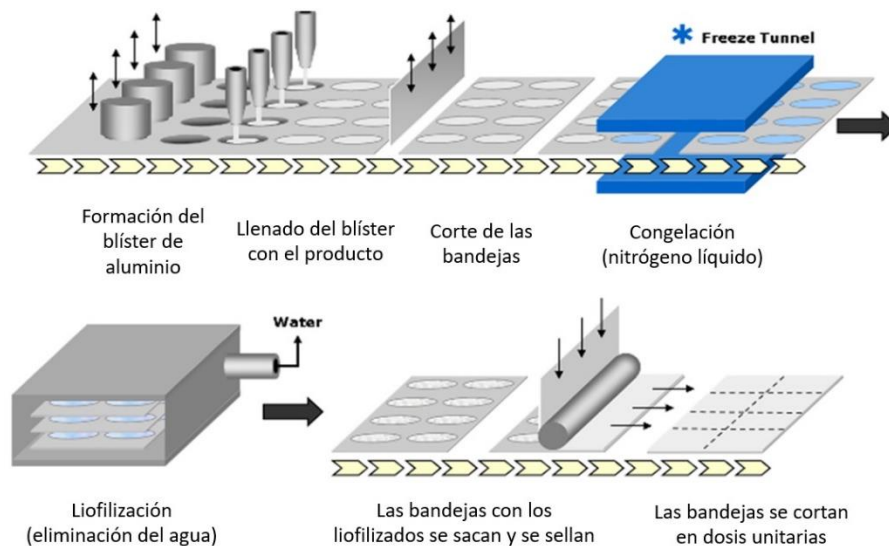


Figura 10. Proceso de liofilización Zydis® (<https://www.catalent.com/>).

### Tecnología Zydis®

Es el método de elaboración de comprimidos liofilizados orales más utilizado, ya que fue patentado en 1986 y actualmente hay más de 30 productos comercializados por esta tecnología.

Por lo general la formulación consta de un principio activo en baja dosificación (60 mg para los hidrosolubles y hasta 400 mg para los insolubles), que incluye gelatina, para dar consistencia a la matriz, y manitol, como modificador de la temperatura de colapso.

Un punto crítico a la hora de realizar la producción industrial es mantener la estabilidad de la suspensión mientras se llenan los blísters, lo que se logró mediante el diseño de un sistema de recirculación con una apropiada hidrodinámica que mantiene una suspensión uniforme en la bomba de llenado. También fue necesario para hacer rentable el proceso, desarrollar un liofilizador de unos 100 m<sup>2</sup>, capaz de desecar 100.000 comprimidos por lote.

### Tecnología Lyoc®

Este método presenta dos modalidades según sus respectivas patentes (Lafon, 1985; Erbeia, 1979). La primera consiste en la liofilización de una emulsión del tipo o/a, por este motivo la formulación contiene tensioactivos y viscosizantes, mientras que la segunda es una liofilización de una solución o suspensión del fármaco en disolventes apropiados, capaces de permitir la liofilización de asociaciones de productos incompatibles mediante otras técnicas.

### Tecnología QuickSolv®

Esta tecnología es una técnica que pretende conseguir un producto parecido a los liofilizados orales, pero busca ser más económica, evitar la fractura o agrietamiento durante el proceso,



conseguir más resistencia mecánica, evitando a la vez los problemas de colapso del material en los procesos de liofilización convencionales (Gole et al., 1993).

La tecnología QuickSolv® crea una matriz porosa sólida por congelación de una solución, suspensión, emulsión o incluso espuma en fase acuosa, de los componentes, pero la posterior eliminación del solvente no se realiza por sublimación sino mediante extracción con un disolvente volátil (etanol, metanol, acetona, isopropanol, etc.), en exceso, por lo que realmente no sería una técnica de liofilización.

Como se recoge en la bibliografía, la matriz así obtenida presenta un equilibrio adecuado entre porosidad y firmeza, lo que reduce mucho la posibilidad de rotura (Gauri et al., 2012), pero presenta el inconveniente de que la dosis del principio activo debe ser muy reducida.

#### 4.2.4.1. Estudio monográfico de los liofilizados orales comercializados en España

El nombre del medicamento suele ir acompañado de la terminología Flas, que hace referencia a su rápido inicio del efecto, y sirve para diferenciarlos de los comprimidos convencionales (Molina Molina, 2017).

#### **Minurin Flas® 60, 120 y 240 microgramos liofilizado oral**

Este medicamento contiene desmopresina acetato como principio activo, que es un análogo estructural de origen sintético (<https://www.aeped.es/>) de la hormona hipofisaria ADH, también conocida como hormona antidiurética o vasopresina, pero que a diferencia de esta no actúa sobre los receptores V1, responsables de la acción vasoconstrictora, por tanto, su efecto sobre los vasos sanguíneos es prácticamente despreciable.

Está indicado para el tratamiento de diabetes insípida central y enuresis primaria nocturna en pacientes mayores de 5 años, por lo que su presentación en forma de liofilizado oral evita el consumo de agua para su toma, ya que su posología es de 1-2 liofilizados orales administrados de forma sublingual antes de acostarse.

El principio activo se formula en forma de éster con el ácido acético (figura 11), con el fin de reducir aún más su ya baja solubilidad acuosa, favoreciendo la obtención de una suspensión, lo que facilita así el proceso de liofilización, como ya se ha comentado.

Su formulación es muy simple, con tan solo tres excipientes. Según aparece en la bibliografía (<http://www.drugs.com>), este medicamento se fabrica mediante la tecnología Zydis®.


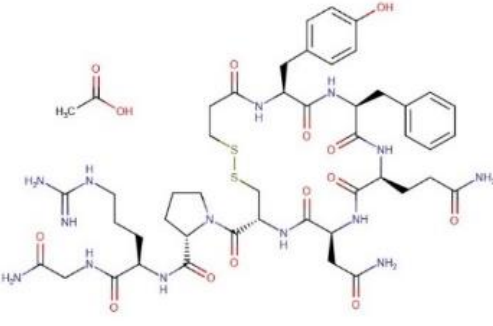
<b>Minurin Flas® 60, 120 y 240 microgramos liofilizado oral</b>		
<b>Excipientes</b>	<b>Función</b>	<b>Principio activo</b>
Gelatina Manitol Ácido cítrico anhídrido	MTC, AC CR, MTC, AC Ajuste de pH	<b>Desmopresina acetato</b>  Solubilidad: <b>0.11 mg/mL</b>
		

Figura 11. Formulación e imagen de Minurin Flas® 120 microgramos liofilizado oral (CIMA).

### Feldene Flas® 20 mg liofilizado oral.

Este medicamento contiene como principio activo piroxicam, un antiinflamatorio del grupo de los AINE, indicado para el alivio sintomático de artrosis, artritis reumatoide y espondilitis anquilosante, cuyo mecanismo de acción conteniendo los mismos excipientes que el anterior. En principio resulta difícil establecer si el sistema a liofilizar es tipo solución o suspensión, ya que el principio activo presenta un carácter básico y una solubilidad acuosa muy reducida (figura 12), lo que, unido a su dosificación de 20 mg, nos haría pensar al menos parcialmente es insoluble, pero la presencia de ácido cítrico en la formulación, al protonar los grupos aminos, favorece la forma ionizada más soluble, por lo que podría ser tipo solución. Su formulación es totalmente similar al anterior, incorporando además un edulcorante de alto poder, con la misma tecnología, Zydis® (Borges, 2016).


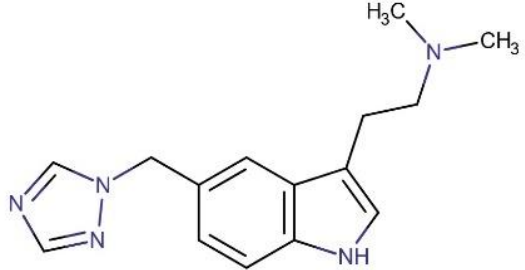
<b>Feldene Flas® 20 mg liofilizado oral</b>		
<b>Excipientes</b>	<b>Función</b>	<b>Principio activo</b>
Gelatina Manitol Ácido cítrico anhidro Aspartamo	MTC, AC CR, MTC, AC Ajuste de pH Edulcorante	<b>Piroxicam</b>  Solubilidad: 0,023 mg/mL
		

Figura 12. Formulación e imagen de Feldene Flas® 20 mg liofilizado oral (CIMA).

### Maxalt Max® 10 mg liofilizado oral

Este medicamento contiene como principio activo rizatriptán benzoato, un antimigrañoso agonista selectivo del receptor 5HT-1, indicado para el tratamiento agudo de la fase de cefalea de las crisis de migraña con o sin aura en adultos, su administración como liofilizado oral permitiría una mayor rapidez de acción.

Una imagen del medicamento, los excipientes de su formulación y funciones se muestran en la figura 13. Según su fórmula química se comporta como base, por lo que debido a su baja solubilidad acuosa y no incluir ácido cítrico en la formulación, podemos afirmar que el producto a liofilizar es tipo suspensión.

En este caso no incluye la denominación Flac, sino que incluye la palabra Max en su denominación para diferenciarse de los comprimidos convencionales, también comercializados, estando elaborado por Catalent Pharma Solutions, empresa que usa tecnología Zydis® (Parkash et al., 2011).


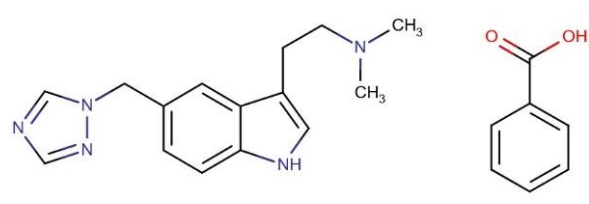
Maxalt Max® 10 mg liofilizado oral		
Excipientes	Función	Principio activo
Gelatina Manitol Glicina Aspartamo Aroma de menta	MTC, AC CR, MTC, AC MTC, AC Edulcorante Saborizante	<b>Rizatriptán benzoato</b>  Solubilidad: <b>0.338 mg/mL</b>
		

Figura 13. Formulación e imagen de Maxalt Max® 10 mg liofilizado oral (CIMA).

### Zofran Zydis® 4 mg y 8 mg liofilizado oral

El principio activo de Zofran Zydis® es ondansetrón hidrocloreto dihidrato, un antiemético y antinauseoso que actúa como antagonista de receptores de serotonina 5-HT<sub>3</sub>. Este medicamento está indicado en el control de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia y radioterapia citotóxicas, y para la prevención y tratamiento de náuseas y vómitos postoperatorios. Su administración como liofilizado oral es muy recomendable porque al no haber necesidad administrarlo con agua, se minimiza su expulsión por vómitos.

Según su fórmula química (figura 14), el principio activo se comporta como base, por lo que, a pesar de estar formulado como sal, dada su baja solubilidad acuosa y que la formulación no contiene modificadores de pH, el sistema a liofilizar también es tipo suspensión.

Resulta curioso la presencia de conservantes, excipientes poco habituales en los liofilizados orales, como ya hemos comentado. Como refleja su denominación se elabora mediante la tecnología Zydis®.



<b>Zofran Zydis® 4 mg y 8 mg liofilizado oral</b>		
<b>Excipientes</b>	<b>Función</b>	<b>Principio activo</b>
Gelatina Manitol Aspartamo p-hidroxibenzoato de metilo p-hidroxibenzoato de propilo Sabor fresa	MTC, AC CR, MTC, AC Edulcorante Conservante Conservante Saborizante	<b>Ondansetrón hidrocloreuro dihidrato</b>  Solubilidad: <b>0.248 mg/mL</b>
		

Figura 14. Formulación e imagen de Zofran Zydis® 8 mg liofilizado oral (CIMA).

### **Bactil Flas® 10 mg y Forte 20 mg liofilizado oral, y Ebastel Flas® 10 mg y Forte 20 mg liofilizado oral**

Estos medicamentos contienen como principio activo ebastina, un antihistamínico sistémico que interacciona con los receptores H1 de la histamina, indicado para el alivio de los síntomas nasales y oculares asociados a la rinitis alérgica estacional y perenne, para adultos y adolescentes a partir de 12 años.

Ambas marcas, presentan una formulación totalmente similar, comercializándose a dosis de 10 y 20 mg, recibiendo esta última la denominación de Forte.

Dada que la ebastina (figura 15), presenta una muy baja solubilidad acuosa y la ausencia de modificadores de pH en su formulación, el sistema a liofilizar es sin duda tipo suspensión. Probablemente se ha usado Zydis®, porque Bactil Flas® es producido por Catalent Pharma Solutions.


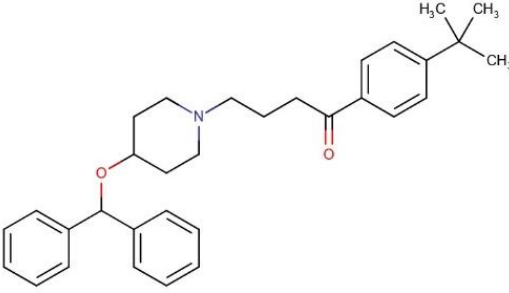
Bactil Flas® 10 mg y Forte 20 mg liofilizado oral		
Ebastel Flas® 10 mg y Flas Forte 20 mg liofilizado oral		
Excipientes	Función	Principio activo
Gelatina Manitol Aspartamo Aroma de menta	MTC, AC CR, MTC, AC Edulcorante Saborizante	<b>Ebastina</b>  Solubilidad: <b>6.47e-05 mg/mL</b>
		

Figura 15. Formulación e imagen de Bactil Flas® 10 mg y Forte Flas® 20mg liofilizado oral y Ebastel Flas® 10 mg y Forte Flas® 20 mg liofilizado oral (CIMA).

#### Acarizax® 12 SQ-HDM liofilizado oral

El principio activo de Acarizax® 12 SQ-HDM, es un extracto alergénico estandarizado de los ácaros del polvo doméstico *Dermatophagoides pteronyssinus* y *Dermatophagoides farinae*, indicado en pacientes adultos, diagnosticados de alergia a ácaros del polvo doméstico que presenten síntomas clínicamente relevantes. El fármaco no está diseñado para que se absorba, sólo que provoque una respuesta del sistema inmune en la mucosa bucal, tras ser deglutido, se hidroliza en péptidos en el tracto intestinal.

Su administración como liofilizado oral es recomendable porque mejora la adherencia al tratamiento al no haber necesidad de acudir al centro de salud.

Las siglas SQ-HDM incluidas en su denominación hacen referencia a su dosificación, **SQ** (Standard Quality) es un método de estandarización de la potencia biológica, del contenido en alérgeno mayoritario y de la complejidad del extracto alergénico y **HDM** es una abreviatura para nombrar los ácaros del polvo doméstico, según se indica en su ficha técnica.

Dado que se trata de un extracto, nos ha resultado imposible justificar la presencia del medio básico, que aparece debido al hidróxido sódico como se ve en la figura 16, pero sin duda es un sistema tipo suspensión. Está fabricado mediante la tecnología Zydis® de Catalent Pharma Solutions (Canonica et al., 2016).



<b>Acarizax® 12 SQ-HDM liofilizado oral</b>		
<b>Excipientes</b>	<b>Función</b>	<b>Principio activo</b>
Gelatina Manitol Hidróxido sódico	MTC, AC CR, MTC, AC Ajuste de pH	Extracto alergénico estandarizado de los ácaros del polvo doméstico <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> y <i>Dermatophagoides farinae</i>
		

Figura 16. Formulación e imagen de Acarizax® 12 SQ-HDM liofilizado oral (CIMA).

#### **Grazax® 75000 SQ-T liofilizado oral**

Este medicamento también vehiculiza un extracto alergénico estandarizado correspondiente al polen de la gramínea *Phleum pratense* (Hierba Timotea), indicado para tratar la rinitis y conjuntivitis inducida por polen de gramíneas en adultos y niños mayores de 5 años con síntomas clínicamente relevantes y diagnosticados previamente. Los alérgenos no deberían absorberse en cantidades significativas en el torrente sanguíneo, pues como en el caso anterior su finalidad es activar el sistema inmune, lo que ocurre en este caso en la mucosa oral.

Su formulación es muy simple, como se recoge en la figura 17, su única diferencia con el anterior es la ausencia de hidróxido sódico, a diferencia del anterior. Las siglas SQ-T (Standard Quality Timothy), indican las unidades de potencia biológica en que se mide la actividad del extracto de Timothy Grass, conocido en español como Hierba Timotea (Domínguez, 2010). Este medicamento es producido por el laboratorio ALK-Abelló con tecnología Zydis® de Catalent Pharma Solutions (<https://www.pharmtech.com>).

<b>Grazax® 75000 SQ-T liofilizado oral</b>		
<b>Excipientes</b>	<b>Función</b>	<b>Principio activo</b>
Gelatina Manitol	MTC, AC CR, MTC, AC	Extracto alergénico estandarizado correspondiente al polen de la gramínea <i>Phleum pratense</i> (Hierba Timotea),
		

Figura 17. Formulación e imagen de Grazax® 75000 SQ-T liofilizado oral (CIMA).

#### **Fortasec Flas® 2mg liofilizado oral**

Fortasec Flas® está compuesto por loperamida hidrocloreto, un antidiarreico y antipropulsivo. El fármaco se une a los receptores opiáceos de la pared intestinal, inhibiendo la secreción de acetilcolina y prostaglandinas, reduciendo el peristaltismo propulsivo e incrementando el tiempo de tránsito en el intestino. Está indicado en adultos y niños mayores de 12 años para el tratamiento sintomático de la diarrea aguda (ocasional).

Aunque no hemos encontrado referencias específicas a la fabricación de este medicamento, su fabricación, posiblemente use la tecnología Lyoc®, ya que en Francia se comercializa con la denominación de “Loperamide Lyoc® oral Lyophilisate 2 mg”, (<https://www.vademecum.es/>).

En base a su formulación descartamos que sea tipo emulsión, ya que carece de fase oleosa y emulgentes. Además, la molécula presenta carácter básico, dado que forma sales con el ión cloruro, por lo que la presencia de hidrogeno carbonato de sodio en su formulación, debe justificarse como una forma de potenciar su forma no ionizada, menos soluble, lo que indicaría que es un sistema tipo suspensión.




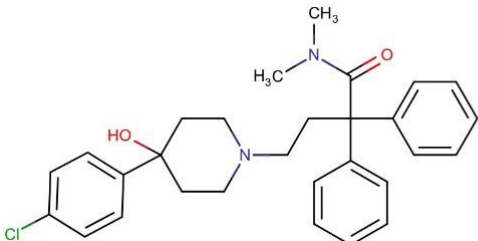
Fortasec Flas® 2 mg liofilizado oral		
Excipientes	Función	Principio activo
Gelatina Manitol Aspartamo Aroma de menta Hidrógeno carbonato de sodio	MTC, AC CR, MTC, AC Edulcorante Saborizante Modificador del pH	<b>Loperamida hidrocloreuro</b> Solubilidad: <b>0.00086 mg/mL</b>
		

Figura 18. Formulación e imagen de Fortasec Flas® 10 mg liofilizado oral (CIMA).

### Sycrest® 5 y 10 mg comprimidos sublinguales

Aunque aparece como un comprimido sublingual, su formulación, aspecto, forma de extracción del blíster y otras características coincide plenamente con los liofilizados orales, por lo que se ha incluido en nuestro estudio. Este medicamento contiene maleato de asenapina como principio activo, que pertenece al grupo farmacológico de psicodélicos o antipsicóticos. Se cree que su efecto se debe a la combinación de la actividad antagonista sobre los receptores D2 y 5-HT2A. Está indicado para el tratamiento de los episodios maníacos de moderados a graves, asociados con el trastorno bipolar I en adultos. Sus excipientes, como aparece en la figura 19, son gelatina y manitol. Dado su carácter básico, su baja solubilidad acuosa a pesar de estar formulada en forma de sal, la ausencia de modificador de pH, y puesto que se dosifica en 5 y 10 mg, el producto a liofilizar es tipo suspensión. Se ha usado la tecnología Zydis® para producir este medicamento según el informe de evaluación de Sycrest® por parte de la EMA.


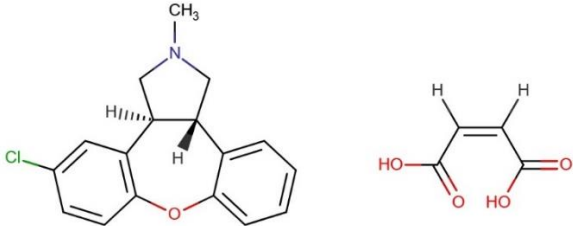
Sycrest® 5 y 10 mg comprimidos sublinguales		
Excipientes	Función	Principio activo
Gelatina Manitol	MTC, AC CR, MTC, AC	<b>Maleato de asenapina</b> Solubilidad: <b>0.0312 mg/mL</b>
		

Figura 19. Formulación e imagen de Sycrest® 5 y 10 mg comprimidos sublinguales (CIMA)



#### 4.2.4.2 Estudio comparativo

Para finalizar la presente memoria, mostramos en la tabla 2 un estudio comparativo de los diferentes liofilizados orales, con las formas de administración convencionales, que en todos los casos son comprimidos salvo en el caso de Fortasec Flas®, que en nuestro país solo se comercializa en forma de cápsulas de gelatina duras.

Tabla 2. Estudio comparativo de las ventajas de los liofilizados orales y las formas de administración convencional, en función de su coste y  $t_{max}$  (Bot plus web, CIMA).

Medicamento Fármaco Acción farmacológica	$t_{max}$ (min) liofilizado	Precio (€)	$t_{max}$ (min) forma convencional	Precio (€)	Ventajas específicas del liofilizado
Ebastel Flas® Ebastina Antihistamínico	60-180	8,79	60-180	8,79	Evita la ingesta de agua
Maxalt Max® Rizatriptán benzoato Antimigrañoso	95	26,40	60-90	26,40	No necesidad de deglución
Bactil Flas® Ebastina Antihistamínico	156-240	10,95	156-240	8,79	No necesidad de deglución
Fortasec Flas® Loperamida hidrocloreuro Antidiarreico	150	9,95	150	6,51	No necesidad de deglución
Minurin Flas® Desmopresina acetato Antidiurético	30-120	56,93	120	27,90	Evita la ingesta de agua
Zofran Zydis® Ondansetrón HCl dihidrato Antiemético y antinauseoso	90	44,41	90	26,65	Evitar el vómito
Feldene Flas® Piroxicam Antiinflamatorio no esteroideo	180-300	3,12		3,12	Evita efecto de 1 <sup>er</sup> paso hepático
Sycrest® Maleato de Asenapina Antipsicótico	30-90	156,32		-	Evita efecto de 1 <sup>er</sup> paso hepático
Grazax® Extracto de <i>Pleum Pratense</i> Vacuna		106,84		-	Vía alternativa a la subcutánea
Acarizax® Extracto de <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> y <i>Dermatophagoides farinae</i> Vacuna		106,84		-	Vía alternativa a la subcutánea

Los dos primeros medicamentos, Ebastel Flas® y Maxalt Max®, no muestran diferencias farmacocinéticas con los comprimidos convencionales, dado que su precio es similar, ambos están financiados por el Sistema Sanitario, por lo que es decisión del paciente la elección de uno u otro, en función de sus preferencias a la hora de su administración

Bactil Flas® y Fortasec Flas®, se comercializan con un coste ligeramente superior al de las formas convencionales, sin suponer según nuestros datos una ventaja farmacocinética clara (CIMA), por lo que no entran dentro de las coberturas sanitarias, por lo que, si el paciente se decanta por la opción del liofilizado en base a su forma alternativa de administración, tendrá que sufragar el coste íntegro del medicamento.

El precio de Minurin Flas® y Zofran Zydis®, aproximadamente es el doble que el de los comprimidos convencionales, sin embargo, están financiados en patologías concretas (tratamiento de la diabetes insípida central, náuseas y vómitos postoperatorios o por tratamiento oncológico respectivamente), pues tampoco aportan mejoras en su  $t_{max}$  respecto a las formas convencionales, por lo que su consumo por pacientes de otras patologías supondría asumir el coste completo.

Feldene Flas® y Sycrest® son los siguientes medicamentos. Ambos son fármacos con un efecto de primer paso, especialmente Sycrest®. En el caso de este último, no existe otra vía de administración a la sublingual porque la biodisponibilidad oral es inferior al 2%, que mejora en forma de liofilizado. Feldene Flas® también sufre efecto de primer paso por ser un AINE, pero solo eso no justifica la decisión de elegir un liotab antes que una vía alternativa. Ambos medicamentos son financiados por la seguridad social, y en el caso de Feldene Flas® el precio del liofilizado y el comprimido convencional es el mismo. Queda en manos del paciente la elección.

Los dos últimos medicamentos son vacunas orales. Sin duda una vacuna en forma de liotab aporta muchas ventajas al paciente, como no tener que desplazarse al centro de salud o recibir una inyección subcutánea. Esto lleva a una mejora de la adherencia y, por tanto, la eficacia del tratamiento. Sin embargo, Grazax® está financiado por la seguridad social, pero Acarizax® sólo lo está para determinadas indicaciones. Ya que son los medicamentos más caros de los que hemos estudiado, y es un desembolso importante, el paciente habrá de evaluar si prefiere la vía parenteral o la que ofrecen estos medicamentos.

No debemos obviar que, aunque la mayoría de los medicamentos objeto de estudio son financiados por la seguridad social, el paciente suele tener que aportar un porcentaje del precio. Esto es especialmente importante en los medicamentos más caros, como las vacunas orales. En última instancia, un paciente informado elegirá la opción que más le convenga a su salud y su economía personal.

### 4.3. Polvos liofilizados

Los polvos liofilizados se reconstituyen antes de ser administrados vía parenteral. Aunque una rápida y fácil reconstitución del producto siempre es positivo y deseable, en este caso el principal motivo para la liofilización es mantener en buenas condiciones el producto durante mucho tiempo, ya que suelen ser caros. Al ser administrado vía parenteral, la esterilidad del producto es esencial durante todo el proceso de fabricación.

Como hemos comentado antes, se ha hecho un estudio en profundidad de los principios activos disponibles como liofilizados orales, pero también se buscó información acerca de los polvos liofilizados. El 100% de los liofilizados orales han sufrido el proceso de liofilización, eso es evidente. Pero, como se dijo previamente, también existen polvos liofilizados para administración extemporánea. **No todos son polvos liofilizados**, así que se realizó una búsqueda en CIMA para determinar cuántos, de todos los polvos y disolvente para solución inyectable, son liofilizados. El resultado de la búsqueda se puede ver en la figura 22.



Figura 20. Proporción de polvos liofilizados y no liofilizados.

Unos 87 de los 252 medicamentos que aparecen en los resultados de la búsqueda en CIMA tras buscar “Polvo y disolvente para solución inyectable” (el 34,52%) informan en su ficha técnica que son productos liofilizados. Podemos decir que, con seguridad, al menos 1/3 medicamentos con esta presentación, han sufrido un proceso de liofilización en su preparación. Esto nos da una idea de la importancia de las ventajas que otorga esta técnica.

## 5. CONCLUSIONES

1. La técnica de liofilización es muy compleja, por lo que requiere el empleo de excipientes denominados de forma genérica lioprotectores, con diversas funciones específicas (crioprotectores, modificadores de la temperatura de colapso, agentes de carga, etc).
2. Esta técnica de criodesecación en el campo farmacéutico tiene una aplicación directa a la elaboración de medicamentos, los liofilizados orales y los polvos liofilizados sobre todo de administración parenteral.
3. En España el número de liofilizados orales es muy reducido, en concreto una decena, obteniéndose la mayoría por la tecnología Zydis<sup>®</sup>, incluyendo todos en su formulación gelatina y manitol.
4. A pesar de no obtenerse por compresión, según la definición de la Real Farmacopea Española, es correcto denominarlos comprimidos, siendo por tanto un tipo de comprimido bucodispersable, que a veces incluso reciben el nombre de comprimidos sublinguales.
5. Los datos farmacocinéticos muestran que con su empleo no se consigue una mejora sustancial en la  $t_{max}$ , respecto a los comprimidos convencionales, por lo que el aumento de coste que supone su utilización debe justificarse en base a otras mejoras, específicas según el tipo de principio activo vehiculado.

## 6. BIBLIOGRAFÍA

Abdelwahed W, Degobert G, Stainmesse S, Fessi H. Freeze-drying of nanoparticles: Formulation, process and storage considerations. *Advanced drug delivery reviews*. 2006;58(15):1688–713.

Ankit Baheti, Lokesh Kumar, Arvind Kumar Bansal. Excipients used in lyophilization of small molecules. *Journal of excipients and food chemicals*. 2010;1(1): 41–54.

Badgujar BP., Mundada AS. “The technologies used for developing orally disintegrating tablets: a review”. *Acta pharmaceutica (Zagreb, Croatia)*. 2011;61(2)117-139.

Bot Plus Web [en línea] Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, Madrid. [consultado en junio 2021]. Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/>

Canonica GW, Virchow JC, Zieglmayer P, Ljørring C, Smith IM, Mosbech H. Efficacy and safety of SQ house dust mite (HDM) SLIT-tablet treatment of HDM allergic asthma. *Expert Rev Clin Immunol*. 2016;12(8):805–15.

Castañeda Rangel AV. Pruebas de viabilidad a cinco cepas bacterianas criopreservadas y estudio para la liofilización de las mismas, evaluando tres compuestos protectores, pertenecientes al banco genético del laboratorio de microbiología de la Facultad del Medio Ambiente y Recursos Naturales de la Universidad Distrital Francisco José de Caldas. 2008 [en línea]. [consultado en mayo 2021]. Disponible en: <https://repository.udistrital.edu.co/handle/11349/2931>.

Craig DQ, Royall PG, Kett VL, Hopton ML. The relevance of the amorphous state to pharmaceutical dosage forms: glassy drugs and freeze dried systems. *Int J Pharm*. 1999;179(2):179–207.

Domínguez JS, Nieto PR. “Nueva manera de administrar alérgeno en inmunoterapia específica con alérgenos”. Patent. ES2606550T3, 2017.

Enric Jo. La Liofilización en el Mercado Global Farmacéutico. 2016 [en línea]. [Internet]. [consultado en abril 2021]. Disponible en: [https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwj166T2ubvAhU67uAKHcydBIYQFjAAegQIAxAD&url=http%3A%2F%2Fwww.ub.edu%2Fsdm%2Ftertulies%2Ftertulia\\_46.pdf&usq=AOvVaw2LcWBoduo4TfaqEUjaa6qm](https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwj166T2ubvAhU67uAKHcydBIYQFjAAegQIAxAD&url=http%3A%2F%2Fwww.ub.edu%2Fsdm%2Ftertulies%2Ftertulia_46.pdf&usq=AOvVaw2LcWBoduo4TfaqEUjaa6qm).

Erbeia A. New process for preparing pharmaceutical, cosmetic or diagnostic formulations. US Patent. 4178695, 1979.

Fernandes Tavares D, Espada García J, Martín Sabroso C, Gil Alegre M, Torres Suárez A. “Comprimidos bucodispersables: ventajas terapéuticas y tecnológicas de elaboración”. *Ars Pharm*; 2009.

Fissore D, Pisano R, Barresi AA. Monitoring of the secondary drying in freeze-drying of pharmaceuticals. *J Pharm Sci*. 2011;100(2):732–42. Colocar en desecación secundaria

Flórez Borges P. Desarrollo de un liofilizado oral antihistamínico de segunda generación. *Universitat de Barcelona*; 2016.

Gauri S y Kumar G. “Fast Dissolving Drug Delivery and its Technologies”. *The Pharma Innovation*. 2012;1(2, Part A)34-39.

Gole DJ, Saul Levinson R, Carbone J, Desmond Davies J. Preparation of pharmaceutical and other matrix systems by solid-state dissolution. *US Patent*. 5215756, 1993.

Grauer Liurner A, Grunberg Eskenazi K, Zardo Vila SI. “Puesta a punto de un protocolo de liofilización para la creación de bancos bacterianos. Puesta a punto de un protocolo de liofilización para la creación de bancos bacterianos”. 2015 [en línea] *Universidad ORT Uruguay*. [consultado en mayo 2021]. Disponible en: <https://dspace.ort.edu.uy/handle/>. 2015; 20-500.

Héctor E. Gómez H, F. Javier Parra R, Juan M. de Santos A, Frédéric René. “Modelo computacional para la liofilización de alimentos de geometría finita”. *e-Gnosis*; 2003.

<https://science.howstuffworks.com/innovation/edible-innovations/freeze-drying2.htm>

<https://www.academia.edu/3567130>

<https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/desmopresina>

<https://www.catalent.com/oral-dose/oral-technologies/orally-disintegrating-tablets/>

<https://www.pharmtech.com/view/catalent-boosts-production-alk-abell-products>

[https://www.researchgate.net/figure/SEM-micrographs-of-freeze-dried-highly-porous-ANFC-aerogels-3-and-65-ANFC-hydrogels\\_fig1\\_319569397](https://www.researchgate.net/figure/SEM-micrographs-of-freeze-dried-highly-porous-ANFC-aerogels-3-and-65-ANFC-hydrogels_fig1_319569397)

[https://www.vademecum.es/equivalencia-lista-loperamide+lyoc+lyophilisat+oral+2+mg-francia-a07da03-10277-fr\\_1](https://www.vademecum.es/equivalencia-lista-loperamide+lyoc+lyophilisat+oral+2+mg-francia-a07da03-10277-fr_1)

Instituto de biotecnología. “Fundamentos y técnicas para la preservación de bacterias, hongos y levaduras”. *Universidad nacional de Colombia*; 2016.

Krishna N. Kumar, Sanku Mallik, Kausik Sarkar. “Role of freeze-drying in the presence of mannitol on the echogenicity of echogenic liposomes”. The George Washington University; 2017.

Kulkarni SS, Suryanarayanan R, Rinella JV, Bogner RH. Mechanisms by which crystalline mannitol improves the reconstitution time of high concentration lyophilized protein formulations. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics*. 2018; 131:70–81.

Lafon L. Galenical form for oral administration and its method of preparation by lyophilization of an oil-in-water emulsion. *European Patent*. 0159237A1, 1985.

Martínez Pacheco R. *Tratado de tecnología farmacéutica Vol I, II y III*. Madrid: Síntesis; 2016.

Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. *Real Farmacopea Española*. 5ª ed. Madrid: 2015, versión “On line”

Molina Molina C. “Comprimidos Bucodispersables”. Universidad Complutense; 2017

Moreira T, Gutiérrez A, Delgado H. “Aspectos físicos relacionados con los aditivos en el proceso de liofilización. Papel relevante de los carbohidratos”. *Sociedad iberolatinoamericana de biotecnología aplicada a la salud, La Habana*; 1994; 11:113-117.

Ohuri R., Yamashita C. “*Journal of Drug Delivery Science and Technology* 39”; 2017.

Orestes Darío López Hernández et al. “El secado por aspersion en aplicaciones de micro-encapsulación y secado de productos farmacéuticos”. *Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos (CIDEM) La Habana Cuba*; 2010.

Parkash V, Maan S, Deepika, Yadav SK, Hemlata, Jogpal V. Fast disintegrating tablets: Opportunity in drug delivery system. *Journal of advanced pharmaceutical technology and research*. 2011;2(4):223–35.

Ramos Yacasi GR. “Optimización del proceso de liofilización de sistemas nanoestructurados de flurbiprofeno para uso oftálmico y su influencia en el comportamiento biofarmacéutico”. *Universitat de Barcelona*; 2017.

Recent Development of Optimization of Lyophilization Process, Volume 2019. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2019/9502856>

Rey, L. & May, J.C. *Freeze-drying/lyophilization of pharmaceutical and biological products*; Third edition. New York: Informa Healthcare; 2016.

Rivero González J, Risco Delgado R. “Modelado matemático e implementación práctica de sistema de vitrificación ultra-rápida mediante radiación láser”. Escuela Superior de Ingenieros, Sevilla; 2012.

Rowe R, Sheskey P, Owen S. HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS. AusIMM Bulletin. 2006, versión “On line”

Sieme H, Oldenhof H, Wolkers WF. Mode of action of cryoprotectants for sperm preservation. Animal Reproduction Science. 169 (2016) 2–5.

Yvonne del Val Sabugo. “Elaboración de comprimidos de rápida disolución”. Universidad Complutense; 2019.