

ESTUDIO TECNOFARMACÉUTICO DE LOS COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES COMERCIALIZADOS EN ESPAÑA OBTENIDOS POR COMPRESIÓN



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE FARMACIA

GRADO EN FARMACIA



ALMUDENA
LORENTE
WAGNER



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD DE SEVILLA

TRABAJO FIN DE GRADO
Grado en Farmacia

ESTUDIO TECNOFARMACÉUTICO DE LOS COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES
COMERCIALIZADOS EN ESPAÑA OBTENIDOS POR COMPRESIÓN

Trabajo de carácter bibliográfico

Departamento: Farmacia y Tecnología Farmacéutica

Tutor: Juan Manuel Ginés Dorado

Autora: Almudena Lorente Wagner

Lugar y fecha de presentación: Facultad de Farmacia a Julio de 2022

RESUMEN

Aunque en la literatura científica se utilizan distintos términos para designar a las formas bucodispersables, la Real Farmacopea Española solo recoge tres posibles denominaciones, (lío-filizado oral y comprimido o película bucodispersable). Son formas farmacéuticas que se disuelven en la saliva en pocos segundos, sin necesidad de ingesta de agua adicional. Esta simplicidad en su administración, facilita la adherencia al tratamiento farmacológico en poblaciones que experimentan dificultades en la deglución.

Sin embargo, su obtención implica distintos retos tecnológicos, que impulsan el desarrollo de nuevas tecnologías de fabricación o la mejora de las ya existentes. En concreto, el punto más crítico radica en alcanzar una rápida disgregación (< 3 minutos) manteniendo una resistencia mecánica adecuada.

Las técnicas más ampliamente utilizadas se basan en la compresión, encontrando desde los métodos clásicos, basados en una compresión directa o previa granulación, hasta otros más novedosos de reciente implantación. Es objeto de nuestro estudio serán dichas tecnologías patentadas, describiéndolas, y analizando en profundidad las características de sus formulaciones, tratando en la medida de lo posible ilustrarlas con un ejemplo de un medicamento, autorizado en nuestro país que las utilice.

Por último, realizamos un estudio comparativo en cuanto al coste y parámetros farmacocinéticos de los comprimidos bucodispersables y las formas convencionales, para así poder justificar su presencia en el mercado. Los resultados muestran que en la mayoría de los casos su biodisponibilidad y precio es similar, por lo que la elección de estas formas de dosificación se basa únicamente en su comodidad de administración, sin necesidad de deglutir ni presencia de líquidos.

PALABRAS CLAVE: compresión, bucodispersable, disgregación oral, tecnologías de elaboración y formulación.

ABSTRACT

Although different terms are used in the scientific literature to designate orodispersible forms, the Spanish Pharmacopoeia only lists three possible names (oral lyophilisate and orodispersible tablet or film). They are pharmaceutical forms that dissolve in saliva in a few seconds, without the need for additional water intake. This simplicity of administration facilitates adherence to drug treatment in populations experiencing swallowing difficulties.

However, obtaining them involves different technological challenges, which drive the development of new manufacturing technologies or the improvement of existing ones. In particular, the most critical point lies in achieving rapid disintegration (< 3 minutes) while maintaining adequate mechanical strength.

The most widely used techniques are based on compression, ranging from classical methods, based on direct compression or prior granulation, to other newer, more recently implemented methods. The aim of our study will be to describe these patented technologies and analyse the characteristics of their formulations in depth, attempting as far as possible to illustrate them with an example of a drug authorised in our country that uses them.

Finally, we conducted a comparative study of the cost and pharmacokinetic parameters of orodispersible tablets compared to conventional forms in order to justify their presence on the market. The results show that in most cases their bioavailability and price are similar, so that the choice of these dosage forms is based solely on their convenience of administration, without the need for swallowing or the presence of liquids.

KEY WORDS: compression, orodispersible, oral disintegration, processing and formulation technologies.

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

ACV:	Accidente cardiovascular
AEMPS:	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
BD:	Biodisponibilidad
CBD:	Comprimido(s) bucodispersable(s)
CD:	Compresión directa
CIMA:	Centro de Información de Medicamentos
FBD:	Forma(s) bucodispersable(s)
FF:	Forma(s) farmacéutica(s)
GR:	Gastrorresistente(s)
HPMC:	Hidroxipropilmetilcelulosa
HPC:	Hidroxipropilcelulosa
LO:	Liofilizado(s) oral(es)
LP:	Liberación prolongada
p.a.:	Principio(s) activo(s)
PBD:	Película(s) bucodispersable(s)
PEG:	Polietilenglicol(es)
PVP:	Polivinilpirrolidona
RFE:	Real Farmacopea Española
t_{máx}:	Tiempo necesario para alcanzar la concentración plasmática máxima

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	6
1.1. Definición y tipos de formas bucodispersables.....	6
1.2. Ventajas	9
1.3. Inconvenientes	11
1.4. Aspectos críticos en la elaboración de un CBD	12
1.4.1. Tiempo de disgregación y resistencia mecánica	12
1.4.2. Enmascaramiento del sabor.....	12
1.4.3. Tamaño del comprimido	12
1.4.4. Sensación en la boca	13
1.4.5. Higroscopicidad.....	13
1.4.6. Características ideales del principio activo	13
2. OBJETIVOS	14
3. METODOLOGÍA	15
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	17
4.1. Elaboración de CBD mediante técnicas de compresión.....	17
4.1.1. Técnicas basadas en la compresión	18
4.1.2. Método de los polisacáridos entrecruzados	28
4.2. Principales indicaciones de los CBD comercializados en España	31
4.3. Comparativa farmacocinética entre los CBD y formas convencionales	32
5. CONCLUSIONES	35
6. BIBLIOGRAFÍA	36

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Apariencia de las distintas FBD	8
Figura 2. Imágenes de tres CBD de valsartán utilizando como aglutinante al 2% p/p: a (gelatina), b (pectina) y c (goma xantana)	9
Figura 3. Concentración plasmática de valsartán en función del tiempo, tras ser administrado en forma de CBD y convencional	10
Figura 4. Acondicionamiento típico de Orasolv®, denominado Packsolv®	19
Figura 5. Formulación e imagen de Lansoprazol Flas Stada 15 mg CBD	22
Figura 6. Equipo utilizado en la técnica Flashdose®: 5a cabeza giratoria, 5b ranuras y 5c detalle de las perforaciones	29

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Ventajas e indicaciones más habituales para los medicamentos bucodispersables	6
Tabla 2. Ensayo de disgregación de comprimidos.....	7
Tabla 3. Métodos de obtención de los CBD.....	17
Tabla 4. Formulación e imagen de Zomig Flas 2,5 mg CBD	19
Tabla 5. Formulación e imagen de Efferaldol Flas 500 mg CBD	20
Tabla 6. Formulación e imagen de Ondansetrón Bluefish 4 mg CBD	21
Tabla 7. Formulación e imagen de Arenbil Flas 5 mg CBD	23
Tabla 8. Formulación e imagen de Apiretal 500 mg CBD	24
Tabla 9. Formulación e imagen de Natecal D Flas 1.500 mg/400 UI CBD	25
Tabla 10. Formulación e imagen de Junifen 200 mg CBD	26
Tabla 11. Formulación e imagen de Donepezilo Teva 5 mg CBD	27
Tabla 12. Formulación e imagen Gaster D Tablets 20 mg	28
Tabla 13. Formulación y asignación de funciones de Tovalt ODT 10 mg Orally Disintegrating Tablets	30
Tabla 14. Estudio comparativo de las diferentes tecnologías de elaboración	31
Tabla 15. Estudio comparativo de CBD y administración convencional	33

1. INTRODUCCIÓN

Existe una amplia variedad de formas de dosificación que persiguen maximizar el potencial terapéutico de los principios activos, así como facilitar su acceso a los pacientes (Cilurzo et al., 2018). La mayoría, están destinadas a una administración oral, por ser considerada la menos invasiva y más popular entre población general (Vila, 2001). Entre ellas, las formas líquidas como los jarabes, suspensiones o soluciones proporcionan la ventaja de ser fáciles de tragar y, en la mayoría de los casos, garantizan una mayor biodisponibilidad (BD). Sin embargo, la necesidad de utilizar jeringas o cucharas para medir el volumen a administrar dificulta una dosificación precisa (Dinesh et al., 2011).

A pesar del desarrollo de formas sólidas destinadas a ser dispersadas o disueltas en agua (polvos, granulados o comprimidos efervescentes) para suplir esta deficiencia, las cápsulas y, en especial los comprimidos, gozan de una mayor aceptación, dominando el mercado farmacéutico contemporáneo (Cilurzo et al., 2018).

No obstante, las bondades que ofrecen las formas farmacéuticas (FF) sólidas orales convencionales (comprimidos y cápsulas) resultan insuficientes ante la problemática que implica su administración en pacientes con problemas de deglución, como ocurre en la población pediátrica, geriátrica y en pacientes que sufren disfagia (Olechno et al., 2021).

Todo ello ha conducido al desarrollo de formas de rápida disgregación en la cavidad bucal, que combinan las ventajas de las formas sólidas y líquidas orales, al permitir una dosificación exacta a la vez que posibilitan una fácil deglución (Fernandes et al., 2009). La tabla 1 recoge algunas de las aplicaciones y condiciones de uso más habituales de este tipo de presentación.

Tabla 1. Ventajas e indicaciones más habituales para los medicamentos bucodispersables (adaptada de Ghosh et al., 2011).

Tipo de medicamento	Indicación
Rápida acción	Dolor, fiebre, pirosis, diarrea, migraña, ansiedad, insomnio
Cumplimiento crítico	Parkinson, Alzheimer, psicosis, esquizofrenia, hipertensión, colesterol, trasplantes
Administración pediátrica	Tos, frío, alergia, dolor, fiebre, TDAH

1.1. Definición y tipos de formas bucodispersables

Aunque la literatura científica se refiere a ellas utilizando distintos términos, tales como: comprimidos de disolución/disgregación bucal (mouth dissolving/disintegrating tablets o MDTs), comprimidos de disgregación rápida (fast/rapid dissolving/disintegrating tablets o FDTs), comprimidos de disgregación oral (orally disintegrating tablets o ODTs), liofilizados orales,

películas bucodispersables, comprimidos bucodispersables y “rapimelts” (Almukainzi et al., 2019), la Real Farmacopea Española (RFE) recoge únicamente tres denominaciones; **liofilizado oral (LO)**, **comprimido bucodispersable (CBD)** y **película bucodispersable (PBD)**.

Según la RFE, 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”*.

Esta definición engloba así a los **CBD**, que se entienden a su vez 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).

De dicha definición, se puede deducir que los CBD se diferencian del resto en sus condiciones de disgregación, tal y como muestra la tabla 2, en la que se recogen las condiciones de realización de dichos ensayos (Fernandes et al., 2009). En cuanto a su apariencia, es similar a los comprimidos tradicionales, lo cual permite su acondicionamiento en la mayoría de los casos en blisters convencionales o incluso envases multidosis (Hirani et al., 2009).

Tabla 2. Ensayo de disgregación de comprimidos (Real Farmacopea Española, 2015).

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

Dentro de los CBD se sitúan los **LO**, una FF obtenida por criodesecación, definida por la RFE como *“preparaciones sólidas destinadas a ser colocadas en la boca o a ser dispersadas (o disueltas) en agua antes de su administración”* (Real Farmacopea Española, 2015). De la definición propuesta se puede extraer que la administración de un LO puede no ser bucal, a diferencia de los CBD. Al ser elaborados por criodesecación, presentan una serie de rasgos distintivos, entre

los que destaca su apariencia algo más delgada y su elevada porosidad, que dará lugar a tiempos de disgregación de aproximadamente 30 segundos. Por contra, presentan una resistencia mecánica limitada y una gran friabilidad (Jassem, 2022).

El creciente interés mostrado por tecnólogos e investigadores en las formas bucodispersables (FBD), ha hecho posible el desarrollo de nuevas presentaciones, entre las que destacan las **PBD**, que la RFE describe como *“preparaciones de una o varias capas de láminas constituidas por materiales adecuados, destinadas a ser colocadas en la boca donde se dispersan rápidamente”* (Real Farmacopea Española, 2015). Estas formas representan un innovador sistema de administración de fármacos a partir de una fina matriz polimérica de 12 a 100 µm de grosor y de 2 a 8 cm de superficie, que contiene disuelto o disperso el fármaco, y capaz de disgregarse en 30 segundos. Exhiben un aspecto totalmente distinto a los anteriores, consecuencia de su especial proceso de fabricación (Olechno et al, 2021). En la figura 1 se muestra el aspecto de cada una de las FBD descritas con anterioridad.



Figura 1. Apariencia de las distintas FBD. Disponible en:

(<https://cutt.ly/RHlwB0N>, <https://cutt.ly/QHlwM3e>, Greth et al., 2016)

En general, los CBD están constituidos por una matriz porosa de estructura variable según su formulación (figura 2), que propicia una rápida disolución en la cavidad oral, ya que favorece la entrada de fluidos bucales al interior del comprimido por capilaridad (Malaak et al., 2019). Sin embargo, los obtenidos por compresión directa pueden carecer de dicha característica, debido a las elevadas fuerzas de compresión utilizadas en el proceso de manufactura, por lo que se debe incluir en su formulación ciertos excipientes, como los superdisgregantes, para lograr su rápida disolución bucal (Fernandes et al., 2009).

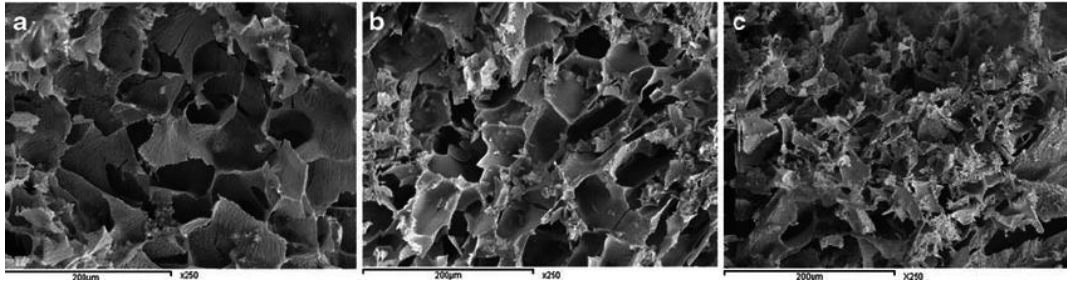


Figura 2. Imágenes de tres CBD de valsartán utilizando como aglutinante al 2% p/p: a (gelatina), b (pectina) y c (goma xantana) (El-Setouhy e Ibrahim, 2010).

Pese a sus diferencias, todas las formas bucodispersables comparten algunas características, entre las que podemos señalar su administración por vía oral y que no requieren agua para ello (Pinho et al., 2018). Tras la disolución de la forma sólida, el p.a. se absorbe a través la región perigástrica y/o del tracto gastrointestinal, pasando de esta forma al torrente sanguíneo (Chauhan et al., 2011).

Mención especial, por sus características en común con las formas bucodispersables, merecen las formulaciones sublinguales. Entre sus atributos en común, destaca su corto tiempo de permanencia en la boca, así como su rápida disolución y disgregación en la cavidad oral sin necesidad de agua. No obstante, el término sublingual únicamente hace referencia a la vía de administración, de manera que un CBD puede ser colocado en la región sublingual o no, pero dado que esta mucosa brinda una absorción más rápida, en comparación con la cavidad bucal, y con ello un efecto más rápido, este tipo de administración para un CBD sólo estará indicada en casos de urgencia (Senel y Comoglu, 2018).

1.2. Ventajas

En los últimos años, el interés por el desarrollo de FBD ha ido en aumento, ya que constituyen una alternativa a los comprimidos convencionales de gran atractivo en vista de sus múltiples aspectos positivos. La mayoría vienen dados por su **mecanismo de liberación**, que consiste en la disgregación del comprimido de forma cuasi inmediata tras su contacto con la saliva (generalmente entre 15 segundos y 1 minuto), generando una solución o suspensión del medicamento administrado que el paciente puede tragar fácilmente (Roshan y Keerthy, 2021). En base a ello, podemos enumerar algunas de sus principales ventajas:

- Como ya se ha comentado, una vez liberado el p.a., este podrá absorberse tanto a nivel perigástrico (cavidad bucal, esófago y faringe) como gastrointestinal (Hirani et al., 2009), tras lo cual originan un rápido efecto sistémico y generan una concentración plasmática en algunos casos superior a las formas sólidas orales convencionales (figura 3). Este hecho se debe a que evitan parcialmente tanto el metabolismo del primer paso, como

la degradación por enzimas o ácidos presentes en el tracto digestivo (Shukla et al., 2009; Senel y Comoglu, 2018). Todo ello se traduce en un **incremento de la BD en magnitud y en velocidad**.

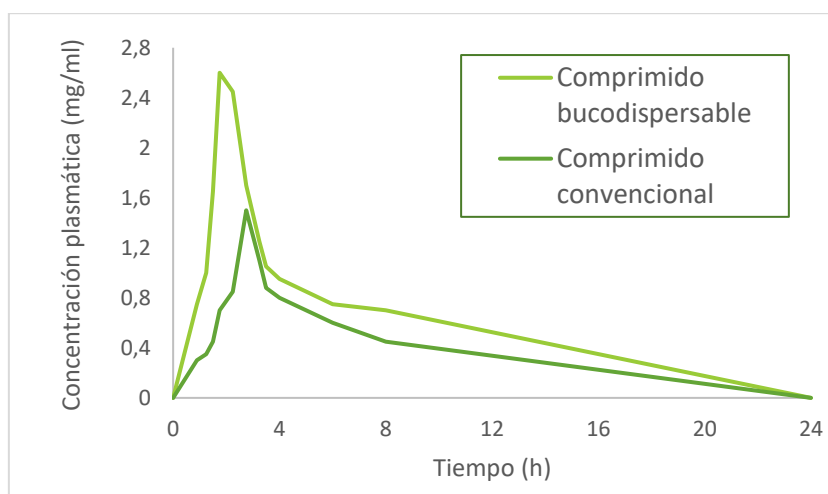


Figura 3. Concentración plasmática de valsartán en función del tiempo, tras ser administrado en forma de CBD y convencional adaptada de (El-Setouhy e Ibrahim, 2010).

- Por otro lado, **posibilitan o facilitan la administración** del tratamiento farmacológico en ciertas poblaciones como niños, ancianos y pacientes que sufren disfagia o fagofobia (dificultad para tragar por miedo a ahogamiento), puesto que evitan la deglución (Masih et al., 2017), mejorando la adherencia al tratamiento y su calidad de vida (Parkash et al., 2011). Los CBD son aptos incluso para personas que experimentan limitaciones o dolor al masticar (Hirani et al., 2009), aspecto no extrapolable a los comprimidos masticables. Además, constituyen una formulación más segura, ya que el riesgo de asfixia durante su administración se ve reducido (Almukainzi et al., 2019).
- La **no necesidad de agua** para su administración constituye una peculiaridad muy relevante en algunas situaciones, como es el caso de viajes, personas con poco o ningún acceso a agua potable, pacientes con náuseas persistentes o patologías como la enuresis primaria nocturna (Arora y Sethi, 2013).
- Por otro lado, una formulación adecuada del CBD les aporta un sabor agradable, lo que implica una **mejor aceptación** por parte del paciente.
- En algunas ocasiones, la formulación de p.a. ya comercializados como FBD permite eludir o prolongar **la vida de la patente del fármaco y ampliar la cuota de mercado**, siendo este un aspecto muy relevante para la industria (Shukla et al., 2009).

1.3. Inconvenientes

Sin embargo, también presentan limitaciones, entre las que podemos destacar:

- Pueden causar cierta confusión en los pacientes que no los conocen, ya que pueden ser confundidos con un comprimido convencional, y **tragarse inmediatamente** después de ser colocadas en la cavidad bucal. En este sentido, la labor del farmacéutico es fundamental en la instrucción del paciente para evitar equivocaciones (Hirani et al., 2009).
- No estarían indicados para pacientes que padecen **xerostomía**, bien a causa de enfermedades como el síndrome de Sjögren, o por el empleo de fármacos anticolinérgicos, puesto que una disminución en la producción de saliva puede afectar a la disgregación del comprimido y por tanto a su absorción (Masih et al., 2017).
- Suelen requerir un **acondicionamiento especial** por su baja resistencia mecánica, debida a su estructura porosa, o por su sensibilidad a la temperatura y humedad al ser muy higroscópicos. Todo ello dificulta su manipulación y hace necesario un acondicionamiento específico que evite de su deterioro y/o degradación, lo que encarece su fabricación (Chauhan et al., 2011; Arora y Sethi, 2013).
- Además, pueden darse ciertas **diferencias interindividuales** debido a la variabilidad en la tasa de absorción a partir de la saliva, influenciada por factores como el pH (Masih et al., 2017).
- Es complicado obtener un perfil de **liberación prolongada o retardada** del p.a. en una FBD, a excepción de que se elaboren por compresión incorporando pellets recubiertos con un polímero que controle la liberación (Fernandes et al., 2009).
- Finalmente, los aspectos relacionados con su formulación y elaboración son críticos. Por una parte, el **sabor amargo** de algunos principios activos puede ser difícil de enmascarar debido a que el comprimido se disgrega en la cavidad oral, lo que invariablemente promueve el contacto del fármaco con las papilas gustativas (Pinho et al., 2018). Al mismo tiempo, es conveniente que tras la disgregación del comprimido no queden restos en la boca, lo cual suma otro requisito a su formulación (Badgujar y Mundada, 2011). Además, su especial fabricación, dificulta el desarrollo de FF de **elevada dosificación** (usualmente por encima de 500 mg). Todos estos aspectos suponen importantes desafíos a superar por los fabricantes (Chauhan et al., 2011).

1.4. Aspectos críticos en la elaboración de un CBD

1.4.1. Tiempo de disgregación y resistencia mecánica

Como ya hemos comentado, la formulación de un CBD debe conducir a una rápida disgregación (< 3 minutos), pero al mismo tiempo, es necesario obtener un producto de resistencia mecánica adecuada, lo cual entraña un complejo desafío, por lo que es habitual encontrar CBD que disgregan rápidamente, pero de gran friabilidad (Deshpande y Ganesh, 2011).

Una mayor resistencia a la fractura retrasa la velocidad de disgregación y esta viene dada, entre otros factores, por la fuerza de compresión aplicada y los excipientes utilizados en su formulación (Roshan y Keerthy, 2021). En este sentido, una correcta selección de las variables del proceso de compresión y de los excipientes, nos asegura un equilibrio adecuado entre friabilidad y disgregación (Fernandes et al., 2009).

1.4.2. Enmascaramiento del sabor

Aunque existe una gran variedad de métodos (Saroja et al., 2010; Almukainzi et al., 2019) para enmascarar el sabor de un p.a., en la práctica se suele recurrir a la incorporación de elevadas concentraciones de edulcorantes y/o recubrir o encapsular el fármaco.

- a) **Azúcares y edulcorantes:** los azúcares proporcionan una sensación agradable en la boca, enmascarando el sabor y a la vez mejoran la disolución del comprimido, gracias a su gran solubilidad (Parkash et al., 2011). Todos los CBD incorporan edulcorantes para enmascarar el sabor, ya sea en solitario o en combinación con otra técnica (Douroumis, 2011).
- b) **Recubrimiento o encapsulación del p.a.:** se trata de una alternativa de mayor coste, solo utilizada cuando otros métodos más simples y económicos resultan insuficientes para enmascarar el sabor. Esta técnica impide la exposición de las papilas gustativas al p.a., enmascarando así su sabor (Almukainzi, 2019), sin embargo, su uso impide el empleo de elevadas fuerzas de compresión, puesto que podrían romper el recubrimiento polimérico (Badgujar y Mundada, 2011).

Cabe mencionar que las tecnologías de enmascaramiento del sabor sólo se aplican a p.a. extremadamente amargos, como son los antibióticos macrólidos, penicilinas, antiinflamatorios no esteroideos, antipsicóticos, antihistamínicos o quimioterápicos (Parkash et al., 2011).

1.4.3. Tamaño del comprimido

El tamaño del comprimido determina cómo de fácil resultará su administración, por lo que se trata de una cuestión de marcada importancia. Se considera que el tamaño ideal para garantizar

una adecuada deglución es de 7-8 mm, mientras que el tamaño más cómodo para su manipulación a nivel industrial es superior a 8 mm, por lo que fabricar un comprimido de un tamaño que sea fácil de ingerir y manipular a la vez supone un reto (Jassem, 2022). Sin embargo, esto no representa ningún problema al fabricar CBD, cuyo tamaño puede ser superior dado que no han de deglutirse.

1.4.4. Sensación en la boca

Dado que las partículas de gran tamaño pueden originar una sensación arenosa en la boca, se requiere que la disgregación de los CBD genere partículas del menor tamaño posible y que no quede ningún residuo tras su administración (Arora y Sethi, 2013). Pero tampoco deben producir una consistencia gelatinosa al contacto con el agua, ya que esto daría lugar a una textura gomosa que muchos consumidores consideran desagradable (Masih et al., 2017).

1.4.5. Higroscopicidad

Los reducidos tiempos de disgregación requeridos por los CBD hacen necesario el uso de excipientes muy higroscópicos, lo cual puede afectar a la estabilidad del comprimido frente a la temperatura y humedad durante su almacenamiento. Este último inconveniente puede ser solventado mediante un acondicionamiento adecuado, pero ello puede incrementar el coste (Roshan y Keerthy, 2021).

1.4.6. Características ideales del principio activo

Para que un p.a. se pueda formular como CBD debe cumplir las siguientes características (Chauhan et al., 2011; Chawla y Jain, 2012; Almukainzi et al., 2019; Jassem, 2022;):

- No causar irritación en la cavidad oral.
- Carecer de sabor amargo o ser posible su enmascaramiento.
- No dejar ningún residuo en la boca tras su administración oral.
- Buena solubilidad en agua y fluidos gastrointestinales.
- Peso molecular medio/bajo que facilite su difusión a través de la mucosa.
- La dosis máxima del producto final debe ser inferior a 500 mg, ya que de lo contrario se podría ver afectado el tiempo de disgregación.

Aquellos fármacos muy amargos, de vida media corta (precisan dosis frecuentes) o que requieran una liberación controlada o sostenida no son buenos candidatos para su formulación como CBD (Chauhan et al., 2011).

2. OBJETIVOS

Dada la gran variedad de FBD y la limitada extensión de nuestro trabajo para su desarrollo, sólo las obtenidas por compresión serán objeto de estudio en el presente TFG, cuyos objetivos son los siguientes.

En primer lugar, realizar una revisión bibliográfica sobre las FBD, que nos permita situarlas dentro de las formas orales de administración, haciendo especial hincapié en sus ventajas y limitaciones.

En segundo lugar, estudiar las tecnologías de fabricación de los CBD obtenidos por compresión, intentando en la medida de lo posible y tras consultar las correspondientes patentes incluir un ejemplo de un medicamento comercializado en nuestro país, asignando funciones a los diferentes excipientes de su formulación.

Por último, realizar un estudio comparativo en cuanto al coste y los principales parámetros farmacocinéticos de los CBD y los comprimidos convencionales, para tratar de justificar su presencia en el mercado.

3. METODOLOGÍA

En base a la estructura del trabajo dividimos la búsqueda de información en tres etapas:

En primer lugar, nos centramos en recopilar información sobre el concepto de CBD y su relevancia en el marco actual, recurriendo inicialmente a la RFE. A continuación, utilizamos la base de datos Scopus, y las palabras clave “orodispersible tablets review”. Entre los términos de búsqueda, se utiliza el operador booleano “AND” y seleccionamos que deben encontrarse en el título, abstract o palabras clave del artículo, restringiendo la búsqueda a los (SCOPUS) últimos 10 años. De esta forma obtenemos 79 resultados. Para reducir el número de resultados, limitamos la búsqueda a artículos en inglés o en español, cuyo acceso fuera libre y que se trataran de revisiones. Al aplicar los criterios de exclusión descritos, obtenemos 29 resultados, de los cuales se seleccionan 10 trabajos en base a su título, de los cuales se fue extrayendo bibliografía adicional.

Posteriormente, procedemos a la búsqueda de información sobre las tecnologías de elaboración. Para ello, realizamos una segunda búsqueda utilizando nuevamente Scopus, como palabras clave “orodispersible, tablets, technologies” y el operador booleano “AND” entre ellas. Además, seleccionamos de nuevo artículos en inglés o español, de acceso abierto y de tipo review en los últimos 10 años. Dado que obtenemos 124 resultados, se excluyen los términos: “orodispersible film, hot melt extrusion, 3D printing, bioprinting, three dimensional printing y printing, three-dimensional” y se escogen los estudios pertenecientes al área “Pharmacology, Toxicology and Pharmaceutics”, obteniéndose 70 documentos, de los que se seleccionan 20 basándonos en su título. De nuevo, extraemos bibliografía adicional de dichos artículos.

Por último, llevamos a cabo la identificación de los CBD comercializados en España, mediante el buscador del Centro de Información de Medicamentos (CIMA) de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Para ello, nos servimos de las palabras clave “comprimido bucodispersable” en singular, cuya búsqueda nos aporta solo 2 resultados, por lo que empleamos el plural “comprimidos bucodispersables”, obteniéndose 306 medicamentos. Por consiguiente, se estudiaron 308 medicamentos en total.

Para la identificación de los comprimidos pertenecientes a cada tecnología, inicialmente nos hemos basado en su formulación consultada en CIMA, confirmándola cuando ha sido posible a través de sus patentes obtenidas mediante Google Patents, y cuando esto no ha sido posible se ha recurrido a libros especializados en la materia, en concreto, “Current Advances in Drug Delivery Through Fast Dissolving/Disintegrating Dosage Forms”.

Las características farmacocinéticas, necesarias para el estudio comparativo correspondiente a la parte final del trabajo y su precio, tanto en su forma bucodispersable como convencional, fueron obtenidas de sus fichas técnicas y la base de datos Bot Plus, respectivamente.

La asignación de funciones a cada uno de los excipientes de la formulación se lleva a cabo mediante nuestros conocimientos de la asignatura Tecnología Farmacéutica, el “Handbook of Pharmaceutical Excipients” y sobre todo patentes, utilizándolas también para obtener información sobre las tecnologías de fabricación patentadas.

Por último, para la gestión de referencias bibliográficas y documentos se ha utilizado el gestor bibliográfico Mendeley.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. Elaboración de CBD mediante técnicas de compresión

En principio, para la fabricación de este tipo de FF bastaría con comprimir cualquier material que presente unas características de disgregación y disolución adecuadas, generalmente debidas a su alta porosidad, ya sea a partir de la mezcla del p.a. y excipientes o de una materia prima previamente obtenida por sublimación (Chauhan et al., 2011), extrusión (Masih et al., 2017), atomización (Arora y Sethi, 2013; Malaak et al., 2019) o moldeo (Reddy et al., 2013).

No obstante, lo más habitual es que se elaboren a partir de tecnologías patentadas más o menos complejas. La tabla 3 recoge las más utilizadas, que van desde las más tradicionales basadas en la compresión directa o previa granulación, hasta otras más novedosas, como el método de los polisacáridos entrecruzados.

Tabla 3. Métodos de obtención de los CBD adaptado de (Sandri et al., 2006; Saroha et al., 2010; Douroumis, 2011).

Tecnologías de elaboración	Fabricante
Orasolv [®]	Cima Labs, Inc.
Durasolv [®]	Cima Labs, Inc.
Pharmaburst [®]	SPI Pharma
Ziplets [®]	Eurand International
QDis [®]	Phoqus Pharmaceuticals Ltd
Advatab ^{®*}	Eurand International
Oraquick ^{®*}	KV Pharm.Co., Inc
Flashtab [®]	Prographarm Group/Ethypharm
Frosta [®]	Akina, Inc.
Wowtab [®]	Yamanouchi Pharma Tech. Inc.
Flashdose [®]	Fuisz Technology Ltd.
*Incluyen una tecnología de enmascaramiento del sabor patentada.	

La compresión es la técnica más simple y coste-eficiente para la manufactura de CBD, ya permite el uso de maquinaria convencional de elaboración y envasado, así como de excipientes ampliamente utilizados en formulaciones convencionales (Shukla et al., 2009). Además, permiten incorporar elevadas dosis de p.a., pudiendo el peso final del comprimido superar al de otros procesos de fabricación, como la liofilización (Roshan y Keerthy, 2021).

4.1.1. Técnicas basadas en la compresión

Las FF obtenidas a través de este procedimiento generalmente cuentan con una resistencia a la fractura adecuada para su manipulación y transporte, pero carecen de una rápida disgregación oral, debido a las elevadas fuerzas de compresión aplicadas en su proceso de elaboración. Dicho inconveniente puede ser corregido, a través de la incorporación en su formulación de excipientes específicos, disgregantes muy efectivos (superdisgregantes), excipientes muy solubles como los azúcares, promotores de la penetración del fluido (canalizantes) o agentes efervescentes (Shukla et al., 2009), todos ellos muy necesarios si tenemos además en cuenta el escaso volumen de saliva presente en la cavidad oral (alrededor de 2 ml). Por este último motivo se requiere además que los diluyentes empleados presenten menor afinidad por el agua que dichos excipientes estos, pero una solubilidad adecuada que permita alcanzar una sensación agradable en la boca, evitando la sensación arenosa previamente comentada (Reddy et al., 2013).

Seguidamente, pasamos a comentar la información tecnofarmacéutica más relevante de los diferentes procesos de fabricación patentados, ilustrando cada una con la imagen de un medicamento real del mercado español (cuando ha sido posible), así como la asignación de funciones a los diferentes componentes de cada formulación. En las tablas hemos resaltado aquellos excipientes diferenciales de cada tecnología, así como sus funciones.

- **Tecnología Orasolv®**

Esta tecnología incluye en su formulación excipientes efervescentes que en contacto con la saliva generan una reacción de baja efervescencia que facilita la disgregación del comprimido (Gauri y Kumar, 2012).

Cuando el p.a. presenta un sabor desagradable es recubierto con un polímero adecuado (**etilcelulosa, metilcelulosa, resinas de acrilato o ácido metacrílico**), incluyendo además la formulación otros excipientes (**manitol y óxido de magnesio**), que actúan como promotores de la liberación (Shukla et al., 2009).

En cuanto a la mezcla efervescente, comprende un ácido (**ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido succínico**) y una base (**carbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de potasio o de sodio**) que reaccionarán en medio líquido (Badgujar y Mundada, 2011; Reddy et al., 2013).

Los comprimidos obtenidos a través de esta técnica presentan un bajo tiempo de disgregación (entre 6 y 40 segundos), pero carecen de la resistencia a la fractura adecuada (Fernandes et al.,

2009), lo cual hace necesario su acondicionamiento en un blíster aluminio-aluminio especial en forma de cúpula llamado Packsolv® (figura 4), que impide el movimiento vertical del comprimido dentro del mismo (Arora y Sethi, 2013).



Figura 4. Acondicionamiento típico de Orasolv®, denominado Packsolv® (Parkash et al., 2011).

En base a su patente (Mehta et al., 2011), designamos como ejemplo de medicamento elaborado por esta tecnología a Zomig Flas 2,5 mg CBD cuya formulación y funciones de los excipientes se recoge en la tabla 4.

Tabla 4. Formulación e imagen de Zomig Flas 2,5 mg CBD (CIMA).

ZOMIG FLAS 2,5 mg COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES		
Formulación	Función	Imagen del medicamento
Zolmitriptán	Principio activo	
Ácido cítrico anhidro Hidrógeno carbonato de sodio	Mezcla efervescente	
Manitol	Disgregante Diluyente/Edulcorante	
Crospovidona	Superdisgregante	
Celulosa microcristalina	Diluyente Excipiente de CD	
Sílice coloidal anhidra Estearato de magnesio	Lubrificantes	
Aspartamo	Edulcorante	
Sabor naranja	Saborizante	


- **Tecnología Durasolv®**

Los excipientes claves en este tipo de CBD son diluyentes muy solubles no típicos de un proceso de compresión directa que van a favorecer la disgregación (**dextrosa, manitol, sorbitol, lactosa, sacarosa**) y un lubricante en proporción relativamente alta, de entre el 1-2,5% (Douroumis, 2011), siendo la presencia de **excipientes efervescentes** algo opcional.

Durasolv® permite producir CBD de mayor resistencia a la fractura (hasta 100N) que Orasolv®, de manera que pueden ser envasados en frascos o blísteres tradicionales de forma más rápida y rentable, ya que emplea mayores fuerzas de compresión (Masih et al., 2017). No obstante, al aumentar la fuerza de compresión aplicada se reduce la porosidad del comprimido, lo cual disminuye la velocidad de disgregación. Este inconveniente puede ser corregido utilizando excipientes con alta capacidad de hinchamiento en forma de pequeñas partículas de gran área superficial (**goma arábica, goma xantana, derivados de la celulosa como hidroxipropilcelulosa (HPC) o carbopoles®**), que además facilitan el acceso de saliva al interior del comprimido, lo que favorece el proceso de disgregación (Badgujar y Mundada, 2011). De esta forma, es posible mantener tiempos de disgregación inferiores a un minuto en comprimidos de mayor solidez.

En cuanto a sus limitaciones, destaca la baja capacidad de carga de p.a., así como cierta dificultad para incorporar micropartículas recubiertas, debido a la elevada fuerza de compresión a la que son sometidos, por lo que sólo está indicada para p.a. que se administren en dosis reducidas y no presenten sabor amargo (Malaak et al., 2019). A modo ilustrativo, en la tabla 5 mostramos la formulación de Efferaldol Flas 500 mg CBD como ejemplo de esta tecnología (Khankari et al., 2000).

Tabla 5. Formulación e imagen de Efferaldol Flas 500 mg CBD (CIMA).

EFFERALDOL FLAS 500 mg COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES		
Formulación	Función	Imagen del medicamento
Paracetamol microencapsulado con etilcelulosa	Principio activo recubierto	
Ácido cítrico anhidro Bicarbonato sódico Carbonato sódico anhidro	Mezcla efervescente	
Sorbitol	Disgregantes	
Crospovidona	Superdisgregante	
Benzoato sódico	Lubrificante	
Celulosa microcristalina (Sacarosa, Glucosa, Maltodextrina)	Excipiente de CD	
Aspartamo, Acesulfamo potásico	Edulcorantes	
Sabor a naranja	Saborizante	

- **Tecnología Pharmaburst®**

Esta tecnología parte de la mezcla en seco del p.a., saborizantes, lubricantes y un disgregante coprocesado patentado (Arora y Sethi, 2013), que es comprimida de forma convencional, obteniéndose un CBD de rápida disgregación (entre 30-40 segundos), baja friabilidad y alta resistencia a la fractura, lo que hace posible un envasado estándar, reduciendo el coste de producción (Patil et al., 2015).

El excipiente clave denominado **Pharmaburst® C1** (Reddy et al., 2013), está constituido por azúcares (**manitol, maltitol, sorbitol y xilitol**), disgregantes (**croscarmeolsa, crospovidona**) y **dióxido de silicio** (Patashnik et al., 2007). En la patente del medicamento Ondansetron Bluefish 4 mg CBD (Ahmed et al., 2008) se describe el proceso completo de fabricación, siendo un ejemplo de medicamento fabricado por esta tecnología (tabla 6).

Tabla 6. Formulación e imagen de Ondansetrón Bluefish 4 mg CBD (CIMA).

ONDANSETRON BLUEFISH 4 mg COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES EFG		
Formulación	Función	Imagen del medicamento
Ondansetrón	Principio activo	
Pharmaburst® C1 (manitol, sorbitol crospovidona tipo A y dióxido de silicio coloidal)	Disgregante coprocesado	
Crospovidona tipo B	Superdisgregante	
Celulosa microcristalina	Diluyente Excipiente de CD	
Estearato de magnesio Fumarato de estearilo y sodio	Lubrificantes	
Aspartamo	Edulcorante	
Sabor de fresa	Saborizante	

- **Tecnología Ziplets®**

Esta técnica de compresión directa se utiliza para fármacos insolubles en agua o sometidos a microencapsulación, por lo que es idónea cuando el p.a. requiere protección gástrica o el enmascaramiento de su sabor. Se basa en la adición de un excipiente inorgánico insoluble en agua (**fosfatos, sulfatos o carbonatos**) junto a uno o varios disgregantes y, de forma opcional, excipientes hidrófilos.

El uso de excipientes insolubles en agua ofrece una mejora de las características de disgregación, en comparación con la utilización de azúcares, puesto que los componentes hidrosolubles a menudo tienden a disolverse en lugar de disgregarse, formando una capa viscosa en la superficie del comprimido que reduce la velocidad de difusión del agua hacia el núcleo, y aumentando el

tiempo de disgregación (Badgujar y Mundada, 2011). Como disgregante generalmente se utilizan superdisgregantes como la **crospovidona** o la **carboximetilcelulosa sódica reticulada**, aunque también podemos encontrar **almidones modificados**, **celulosa microcristalina**, **ácido algínico**, **alginato sódico** o **copolímeros de ácido metacrílico-divinilbenceno** (Dobetti, 2012). Como excipientes solubles se suelen utilizar azúcares como **lactosa**, **sacarosa**, **dextrosa**, **manitol** o **inositol** (Almukainzi et al., 2019).

A continuación, mostramos la formulación de Estomil Flas 15 mg CBD como ejemplo de medicamento elaborado a través de la tecnología Zipllets®. Se trata de unos comprimidos un tanto especiales, ya que contienen pellets gastroresistentes (GR). En efecto, el lansoprasol es un p.a. sensible al medio gástrico, por lo que es necesario protegerlo, lo más frecuente es introducir dichos pellets en cápsulas de gelatina dura, pero la industria farmacéutica también tiene la posibilidad de fabricar comprimidos incorporándolos, como ocurre en este caso, pudiendo obtener así CBD. Dada su complejidad, para mostrar los componentes de su formulación y asignación de funciones, en la figura 5, mostramos una imagen de un corte transversal de dichos pellets (Ahmed et al., 2010).

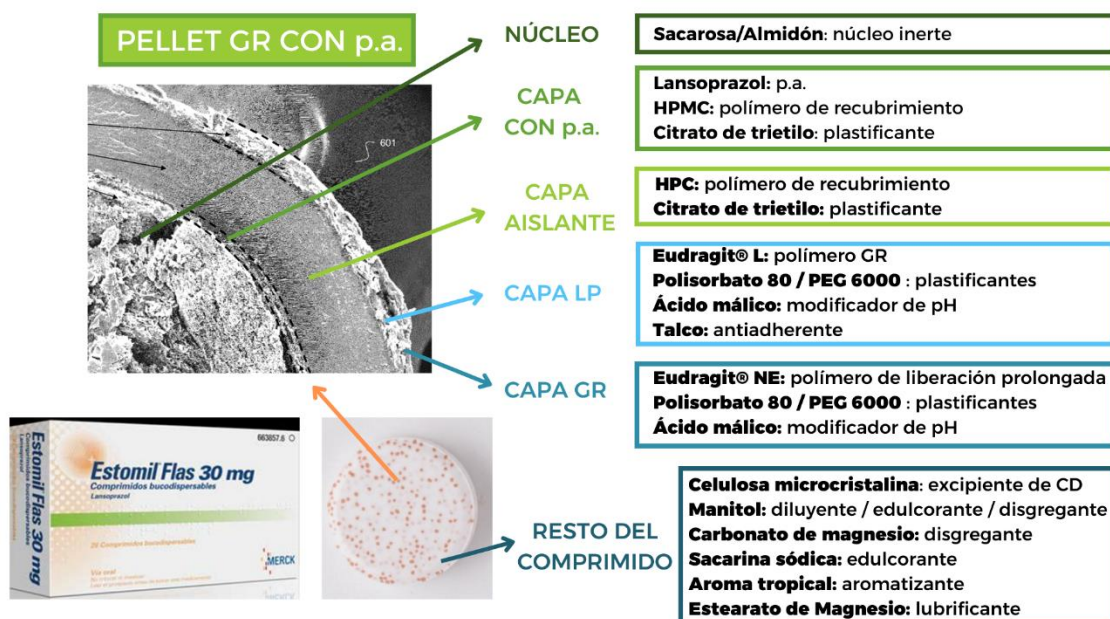


Figura 5. Formulación e imagen de Lansoprazol Flas Stada 15 mg CBD (CIMA; Ahmed et al., 2010, <https://cutt.ly/vKy39cQ>).

Como podemos observar, los pellets dan un aspecto moteado al comprimido, pues son visibles al carecer como todos los CBD de cubierta de confort, ya que esta retrasaría su disgregación. En el prospecto se informa al paciente que se coloque sobre la lengua y se debe chupar despacio, tras lo cual libera unos microgránulos que deben tragarse sin masticar.

- **Tecnología QDis®**

Este procedimiento, al igual que el anterior, emplea **excipientes insolubles y superdisgregantes** (Almukainzi et al., 2019), pero estos últimos se incorporan en forma de granulados con un tamaño de partícula de al menos 50 µm, lo que incrementa su efectividad, reduciendo el tiempo de disgregación (Tian et al., 2005; Sandri et al., 2006). Como se recoge en la patente de Arenbil Flas 5 mg CBD (Úbeda et al., 2017), este medicamento es un ejemplo la tecnología expuesta (tabla7).

Tabla 7. Formulación e imagen de Arenbil Flas 5 mg CBD (CIMA).

ARENIBIL FLAS 5 mg COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES EFG		
Formulación	Función	Imagen del medicamento
Olanzapina	Principio activo	
Silicato cálcico	Disgregante	
Crospovidona	Superdisgregante	
Lactosa monohidrato	Disgregante Diluyente/Edulcorante	
HPC de baja sustitución	Aglutinante	
Sílice coloidal anhidra Estearato de magnesio	Lubrificantes	
Aspartamo	Edulcorante	
Aroma de naranja Aroma de plátano	Saborizantes	

- **Tecnología Advatab®/Microcaps®**

Eurand es la empresa propietaria de la técnica Advatab®, asociada a Microcaps® como procedimiento patentado para enmascarar el sabor mediante la microencapsulación del p.a. por coacervación (Parkash et al., 2011), mediante un polímero (**etilcelulosa, ftalato de celulosa y ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa**) que actúa como barrera física entre el fármaco y las papilas gustativas de la boca (Badgujar y Mundada, 2011).

Advatab® se basa en la formación de microgránulos de rápida disolución constituidos por azúcares (**manitol, lactosa, sacarosa, glucosa**), como mínimo un superdisgregante (**crospovidona, croscarmelosa o celulosas hidroxiladas poco sustituidas**) y un aglutinante (**HPC, polivinilpirrolidona (PVP), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), metilcelulosa o alcohol polivinílico**), para la obtención de los microgránulos (Ohta et al., 1997).

Ambas tecnologías se combinan, mezclando las micropartículas recubiertas del p.a. con los microgránulos de rápida disolución, lo cual da lugar a un CBD en el que el sabor del fármaco se encuentra enmascarado (Douroumis, 2011).

El proceso finaliza con una etapa de compresión junto al resto de excipientes para conformar finalmente el comprimido. La compresión de la mezcla comprende un sistema patentado de lubricación externa, en el que se pre-lubrican las matrices y los punzones del equipo a través de un dispositivo de pulverización llamado sistema ExLub® (Morimoto et al., 2002). Como resultado, se obtiene un CBD de gran resistencia a la fractura sin necesidad de utilizar altas fuerzas de compresión, como ocurriría si se utilizara un lubricante tradicional, que al aumentar la hidrofobicidad del comprimido hacen necesario el uso de mayores fuerzas de compresión para obtener la resistencia a la fractura deseada (Badgujar y Mundada, 2011).

En este caso, hemos seleccionado Apiretal 500 mg CBD como ejemplo de medicamento elaborado a través de esta tecnología (tabla 8), como se indica en la patente (Venkatesh et al., 2012).

Tabla 8. Formulación e imagen de Apiretal 500 mg CBD (CIMA).

APIRETAL 500 mg COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES		
Formulación	Función	Imagen del medicamento
Paracetamol	Principio activo	
Etilcelulosa	Polímero de recubrimiento	
Manitol	Disgregante /Edulcorante	
Crospovidona	Superdisgregante	
Celulosa microcristalina	Excipiente de CD	
Talco Sílice coloidal Estearato magnésico	Lubrificantes	
Aspartamo	Edulcorante	
Esencia de uva	Saborizante	

- **Tecnología Oraquick®/Micromask®**

OraQuick®, incluye la tecnología de enmascaramiento del sabor patentada MicroMask®, que enmascara el sabor incluyendo el fármaco en una microesfera de alta flexibilidad, lo que permite el empleo de mayores fuerzas de compresión (Chawla y Jain, 2012).

En la técnica OraQuick®, los comprimidos se elaboran disolviendo los azúcares (**sacarosa, manitol, sorbitol, xilosa, dextrosa, fructosa o manosa**) y proteínas (**albúmina o gelatina**) en un disolvente adecuado, como agua, etanol, alcohol isopropílico o una mezcla de etanol y agua. A continuación, la solución se somete a nebulización para obtener un granulado, cuya porosidad es proporcional a la cantidad de disolvente utilizado. Finalmente, dicho granulado se mezcla con el fármaco y otros excipientes, se comprimen a baja presión y se secan (Badgujar y Mundada,

2011). Aunque no hemos encontrado la patente, la presencia de gelatina, excipiente poco habitual en los CBD, parece indicar que un ejemplo de esta tecnología lo constituye Natecal D Flas 1.500 mg/400 UI CBD (tabla 10).


Tabla 9. Formulación e imagen de Natecal D Flas 1.500 mg/400 UI CBD (CIMA).

NATECAL D FLAS 1.500 mg / 400 UI COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES EFG		
Formulación	Función	Imagen del medicamento
Carbonato de calcio Colecalciferol	Principios activos	
Gelatina	Disgregante	
Sacarosa Lactosa monohidrato	Disgregantes/Edulcorantes	
Maltodextrina Almidón de maíz HPC de bajo grado de sustitución	Aglutinantes	
DL- α -tocoferol	Antioxidante	
Ácido cítrico anhidro	Modificador del pH Refrescante	
Aceite de soja parcialmente hidrogenado Ácido esteárico	Lubrificantes	
Aspartamo	Edulcorante	
Aroma de naranja	Saborizante	
Óxido de hierro rojo	Colorante	

- **Tecnología Flashtab®**

El proceso de obtención se basa en la compresión directa del p.a., previamente recubierto en lecho fluido con el fin de enmascarar su sabor, y microgránulos constituidos por una mezcla de agentes disgregantes (Patil et al., 2015; Almukainzi et al., 2019), de alta capacidad de hinchamiento (**derivados de la celulosa**), y, opcionalmente, de baja capacidad (**derivados del almidón**) y superdisgregantes (**crospovidona o croscarmelosa sódica**). La formulación también puede contener polioles muy solubles en agua como **manitol, sorbitol o xilitol**, con propiedades disgregantes (Cousin et al., 1995; Arora y Sethi, 2013). En la bibliografía (Anand, 2007), se recoge Nurofen®, como ejemplo de esta tecnología de fabricación, medicamento que en nuestro país se comercializa bajo la denominación de Junifen 200 mg CBD, perteneciente al mismo laboratorio y con la misma formulación, y cuya imagen y asignación de funciones mostramos en la tabla 10.

Tabla 10. Formulación e imagen de Junifen 200 mg CBD (CIMA).


JUNIFEN 200 mg COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES SABOR LIMON		
Formulación	Función	Imagen del medicamento
Ibuprofeno	Principio activo	
Etilcelulosa	Polímero de recubrimiento	
Croscarmelosa sódica	Superdisgregante	
HPMC	Disgregante de alta capacidad de hinchamiento/Aglutinante	
Manitol	Disgregante/Edulcorante	
Dióxido de silicio precipitado	Agentes antifricción	
Estearato de magnesio		
Saborizante de limón	Saborizante	

- **Tecnología Frosta®**

En esta técnica, los comprimidos se formulan y comprimen a baja presión, para dar lugar a una FF resistente y de alta porosidad capaz de disgregarse en 15-30 segundos. El comprimido está constituido por una mezcla de tres componentes: un aglutinante (**PVP o HPMC**), un potenciador de la penetración del agua, que puede ser cualquier carbohidrato soluble en agua (**azúcares como el manitol, lactosa, dextrosa, fructosa, entre otros**) y un material plástico y poroso (**maltodextrinas o jarabe de maíz sólido**), aunque los fabricantes suelen utilizar productos comerciales modificados (Fu et al., 2010), como Starlac® (α -lactosa monohidrato y almidón de maíz), Microcelac® y Cellactose® (α -lactosa monohidrato y celulosa microcristalina) o Mannogem EZ Spray® (manitol spray-dried). Una vez elaborados los gránulos de rápida disolución, se incorpora el p.a. y la mezcla resultante se someterá a compresión (Arora y Sethi, 2013; Reddy et al., 2013).

Como representante de esta tecnología seleccionamos Donepezilo Teva 5 mg CBD (tabla 12) cuya asignación de funciones hemos realizado en base a la patente del medicamento (Vrbinc et al., 2009).

Tabla 11. Formulación e imagen de Donepezilo Teva 5 mg CBD (CIMA).

DONEPEZILO TEVA 5 mg COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES EFG		
Formulación	Función	Imagen del medicamento
Donepezilo hidrocloreuro	Principio activo	
Lactosa monohidrato Almidón de maíz (Starlac®)	Potenciador de la penetración	
Manitol	Disgregante Diluyente/Edulcorante	
HPMC	Disgregante/Aglutinante	
Crospovidona	Superdisgregante	
Sílice coloidal anhidra Estearato de magnesio	Lubrificantes	
Aspartamo	Edulcorante	

- **Tecnología Wowtab®**

La tecnología Wowtab®, en la que “wow” significa “without water” o “sin agua” (Pawar et al., 2011), combina dos tipos de azúcares; de escasa plasticidad, pero con elevadas velocidades de disolución (**manitol, lactosa, glucosa, sacarosa, eritritol o xilitol**), junto con otros de mejor comportamiento plástico y velocidades de disolución inferiores (**maltosa, sorbitol, threalosa, maltitol y oligosacáridos como las ciclodextrinas**). De esta forma, resulta una mezcla de excipientes con un comportamiento óptimo en cuanto a su disgregación y compresibilidad (Jassem et al., 2022). El p.a. puede estar recubierto para enmascarar su sabor con los azúcares mencionados o utilizando **ceras y ácidos grasos saturados** (Douroumis, 2011).

En cuanto al proceso de fabricación, el fármaco se mezcla con el azúcar de peor comportamiento plástico y se somete a granulación en lecho fluido con el azúcar más moldeable (Mizumoto et al., 1996). En este sentido, la solución de recubrimiento puede incluir un polímero (**etilcelulosa o HPMC**), que actuará como aglutinante (Douroumis, 2011). Finalmente, se comprime (Mizumoto et al., 1996). Es necesario un nivel de humedad y un proceso de secado en unas condiciones específicas para que los azúcares pasen a un estado cristalino irreversible, lo cual aumenta la resistencia del producto (Shukla et al., 2009; Douroumis, 2011). El CBD resultante posee velocidades de entre 40 segundos y 1 minuto y una resistencia a la fractura sobresaliente, que oscila entre 30-50 N (Badgular y Mundada, 2011). Como consecuencia, el comprimido puede ser acondicionado en un blíster tradicional o en frascos (Reddy et al., 2013). En este caso, no hemos encontrado en la bibliografía consultada (Anand, 2007), ningún medicamento en el mercado español, ni hemos podido asignarla en base a su formulación, por lo que hemos tenido que seleccionar uno comercializado en Japón. Se trata de Gaster D tablets 10 mg (tabla 14), cuya información hemos extraído de su patente (Mizumoto et al., 1996).

Tabla 12. Formulación e imagen Gaster D Tablets 20 mg (<https://www.tl-pharma.com/product/list.php>).

GASTER D TABLETS 10 MG		
Formulación	Función	Imagen del medicamento
Famotidina	Principio activo	
D-manitol Ciclodextrina	Disgregantes con adecuada compresibilidad Diluyentes	
Etilcelulosa	Aglutinante	
Triacetina, Etanol y Laurilsulfato de sodio	Humectantes	
Estearato de calcio	Lubrificante	
Aspartamo	Edulcorante	
Saborizante (caramelo en polvo y L-mentol)	Saborizante	

4.1.2. Método de los polisacáridos entrecruzados

- **Tecnología Flashdose®**

Representa la aportación más novedosa a la manufactura de FBD (Pawar et al., 2011), e incluye las tecnologías Shearform® (para formar el CBD) y Ceraform® (para eliminar el sabor amargo del p.a. mediante su inclusión en microesferas).

En cuanto a la primera, consiste en la formación de una matriz de hilos de azúcares entrelazados (generalmente **sacarosa, dextrosa, fructosa o lactosa**), también conocidos como “floss”, a modo de algodón. También es habitual la incorporación de tensioactivos (**triacetato de glicerol, PEG o propilenglicol**), que actúan como plastificantes ayudando a mantener la estructura e integridad de los hilos de azúcar, además de favorecer la conversión de la estructura amorfa inicial de los sacáridos en cristalina. El procedimiento incluye además aglutinantes (**almidones, PVP o metilcelulosa**), que favorecen la formación y la calidad general del comprimido y para acelerar el proceso de disgregación, se suelen incluir disgregantes (**derivados del almidón, celulosa microcristalina o goma guar**) y mezclas efervescentes, aunque no es estrictamente necesario dada la naturaleza porosa del comprimido (Myers et al., 1999).

La cristalización de la sacarosa en forma de fibras exige temperaturas de entre 82-130°C, lo cual limita su aplicación a p.a. termolábiles. Como alternativa, se puede recurrir a polisacáridos como las maltodextrinas o polidextrosas, que requieren una temperatura un 30-40% inferior (Badgujar y Mundada, 2011).

Los comprimidos fabricados mediante este proceso son muy porosos y ofrecen una sensación en la boca muy agradable, gracias a la rápida solubilización de los azúcares en presencia de la saliva (Shukla et al., 2009). Sin embargo, son muy friables y sensibles a la humedad, lo cual hace necesario un acondicionamiento especial (Masih et al., 2017). El proceso de fabricación puede dividirse en cuatro pasos, como se detalla a continuación:

- 1) **Mezclado de los azúcares:** se mezcla el 80% de la sacarosa con manitol, dextrosa y un tensioactivo al 1% (Pawar et al., 2011).
- 2) **Formación de las fibras:** la mezcla obtenida en el paso anterior se calienta y se somete a una fuerte fuerza centrífuga, dando lugar a una matriz de hilos de azúcares. Para ello, es necesario un equipo adecuado, similar a una máquina de algodón de azúcar (Fernandes et al., 2009). De este modo, el azúcar aumenta de temperatura y fluye por las ranuras situadas en la cabeza giratoria del equipo gracias a la fuerza rotatoria, formando unos hilos largos y delgados (Pawar et al., 2011), tal y como se muestra en la figura 12.
- 3) **Procesado de las fibras:** los hilos de azúcar resultantes son sometidos a una fuerza de cizalla, que origina micropartículas esféricas, que posteriormente son pulverizadas con una solución de etanol al 1% p/v para mejorar tanto la cohesión como el flujo de los hilos cristalinos (Myers et al., 1997).
- 4) **Mezclado con otros excipientes y compresión:** la fabricación del comprimido finaliza con la adición del p.a. junto con el resto de excipientes y su posterior compresión (Saroha et al., 2010).

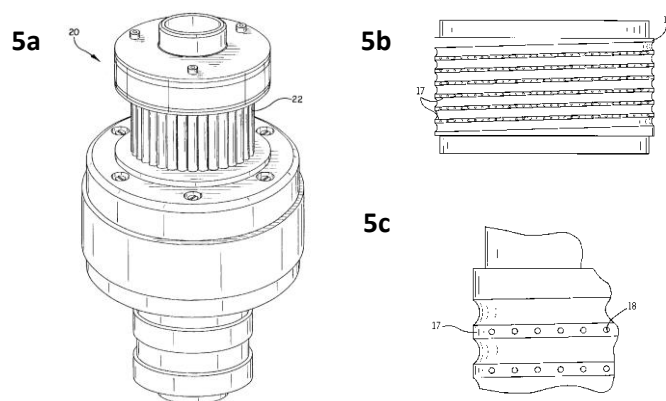


Figura 6. Equipo utilizado en la técnica Flashdose®: 5a cabeza giratoria, 5b ranuras y 5c detalle de las perforaciones (Myers et al., 1997).

Como ocurre en el apartado anterior, no hemos encontrado en nuestro país, ningún medicamento fabricado a través de esta tecnología, habiendo seleccionado Tovalt ODT Orally

Disintegrating Tablets (Anand, 2007), comercializado en Estados Unidos, y cuya formulación y asignación de funciones mostramos en la tabla 13.

Tabla 13. Formulación y asignación de funciones de Tovalt ODT 10 mg Orally Disintegrating Tablets (<https://www.fda.gov/>).

Tovalt ODT 10 mg Orally Disintegrating Tablets	
Formulación	Función
Zolpidem tartrato	Principio activo
Manitol	Disgregante/Edulcorante/Diluyente
Monoestearato de glicerilo Monoamonio de glicirrinato Macroglicéridos de estearilo	Plastificantes
Crospovidona	Superdisgregante
HPC de bajo grado de sustitución Dispersión de poliacrilato al 30%	Aglutinantes
Celulosa microcristalina	Diluyente/Excipiente de CD
Talco, Dióxido de silicio Estearil fumarato de sodio	Lubrificantes
Acesulfamo de potasio	Edulcorante
Sabor a menta	Saborizante

A modo de resumen, recogemos en la tabla 14 algunos de los aspectos más importantes de las tecnologías anteriormente descritas.

Como podemos observar, una resistencia mecánica insuficiente no se encuentra estrictamente relacionada con el proceso de elaboración, ya que técnicas basadas en principios diferentes como Orasolv® (compresión) o Flashdose® (método de los polisacáridos entrecruzados) comparten esta misma limitación (Sandri et al., 2006), por lo que van a requerir un acondicionamiento especial que evite el deterioro del comprimido.

Tabla 14. Estudio comparativo de las diferentes tecnologías de elaboración adaptada de (Sandri et al., 2006; Fernandes et al., 2009).

Tecnología	Tiempo de disgregación (s)	Enmascaramiento del sabor	Acondicionamiento
Flashdose®	10	Tecnología Ceraform®, Edulcorantes	Blíster especial
Wowtab®	15	Edulcorantes	Blíster o frasco multidosis
Ziplets®	20	Recubrimiento	Blíster convencional
Oraquick®	20	Tecnología Micromask®	
Advatab®	15-30	Tecnología Microcaps®	
Pharmaburst®	< 30	Recubrimiento	
Frosta®	30		
QDis®	30	Edulcorantes y saborizantes	
Orasolv®	6-40/60	Recubrimiento Edulcorantes	Blíster Packsolv®
Durasolv®	60		Blíster o frasco multidosis
Flashtab®	60		Blíster convencional

4.2. Principales indicaciones de los CBD comercializados en España

En este apartado hemos incluido un diagrama de sectores (figura 16), en el que recogemos las indicaciones terapéuticas más habituales de los p.a. formulados como CBD en el mercado español.

Encontramos fármacos como donepezilo, memantina, olanzapina o aripiprazol, utilizados en enfermedades que pueden provocar disfagia, como la demencia o la psicosis, lo que justificaría plenamente su formulación como CBD. Algo similar ocurre en el caso de tratamientos para procesos alérgicos, donde resulta más sencillo administrar un CBD frente a uno convencional en caso de ataques de tos o frecuentes estornudos.

Otros medicamentos como el Apiretal® o Junifen® formulados con paracetamol e ibuprofeno respectivamente, permiten su diferenciación del resto de medicamentos pediátricos por su sencilla forma de administración, dado que a los niños les puede resultar complicado deglutir un comprimido convencional. El resto son enfermedades de una amplia prevalencia, lo cual obliga a desarrollar formas de administración que permitan su tratamiento en poblaciones especiales.

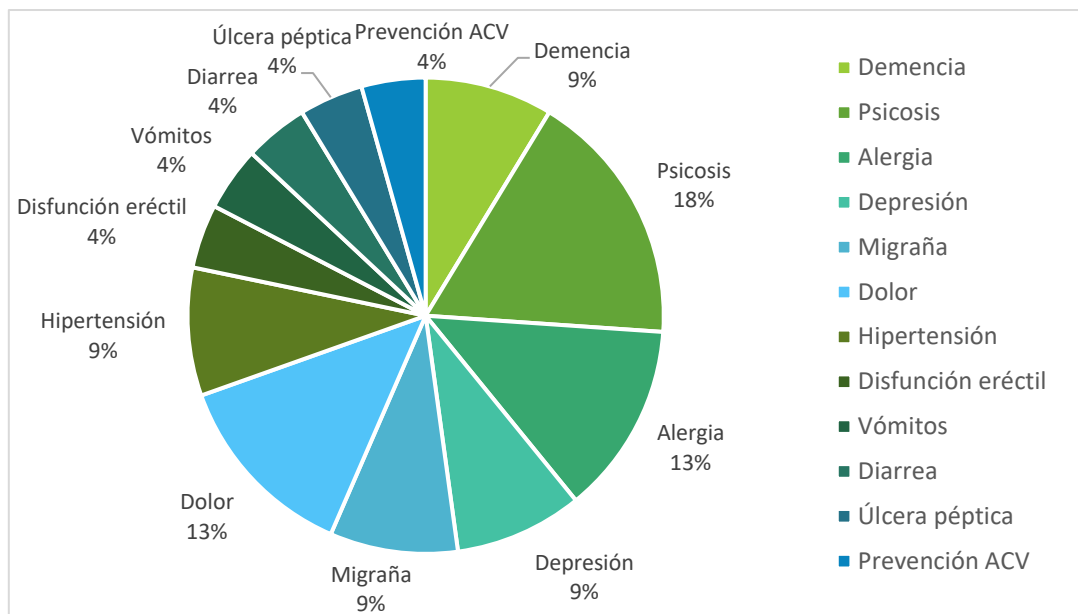


Figura 7. Principal indicación terapéutica de los CBD comercializados en España (CIMA).

4.3. Comparativa farmacocinética entre los CBD y formas convencionales

Para finalizar la presente memoria, en la tabla 5 mostramos una comparativa de los CBD y las formas convencionales (tabla 16), en las que además de aspectos farmacocinéticos ($t_{m\acute{a}x}$), incluimos criterios económicos referidos a la dosis más baja comercializada de cada p.a. y menor número de unidades por envase, siempre que ha sido posible, para tratar de evidenciar la causa que justifica su utilización.

Podemos establecer en primer lugar un grupo mayoritario con 17 p.a. en los que su precio y farmacocinética es similar, por lo que ambos tipos de comprimidos se encuentran incluidos en el Sistema Sanitario, a excepción del sildenafilo y el vardenafilo, para los cuales ninguna de las dos FF se encuentran financiadas, ya que su indicación es para la disfunción eréctil. En este grupo, recae sobre el paciente decidir qué tipo de FF se adapta mejor a sus necesidades.

En un segundo bloque, incluimos cuatro fármacos cuyo precio en forma de CBD es superior, pero con una rapidez de acción idéntica, por lo que en principio sólo estarían financiadas las formas convencionales, como ocurre con el perindopril, aunque hay excepciones en ambos sentidos. Así, en el caso de amlodipino se encuentran financiadas ambas formas de dosificación, ya que su empleo en casos de urgencia hipertensiva justificaría su utilización como FBD. En el extremo opuesto se encuentran ibuprofeno y loperamida, donde ninguno de los dos p.a. está subvencionado, el primero al ser un comprimido convencional de 10 unidades de venta libre, y el segundo por sus indicaciones terapéuticas

Tabla 15. Estudio comparativo de CBD y administración convencional (Bot Plus, CIMA).

Principio activo	Comprimidos bucodispersables			Forma convencional		
	t _{máx} (horas)	BD (%)	Precio/ unidad (€)	t _{máx} (horas)	BD (%)	Precio/ unidad (€)
Aripiprazol	3-5	87	1,71	*	*	*
Bilastina	1,3	61	0,35	*	*	*
CO ₃ Ca/ Colecalciferol	-	30	0,12	-	*	*
Clozapina	2,17	50-60	0,09	*	*	*
Desloratadina	3	100	0,33	*	*	*
Donepezilo HCl	3-4	-	1,16	*	*	*
Ebastina	2,6-4	-	0,22	*	*	*
Escitalopram oxalato	4	80	0,31	*	*	*
Lansoprazol**	1,5-2	80-90	0,28	*	*	*
Memantina HCl	3-8	100	1,29	*	*	*
Mirtazapina	2	50	0,28	*	*	*
Olanzapina	5-8	-	0,47	*	-	*
Ondansetrón	1,5	60	2,22	*	*	*
Risperidona	1-2	70	0,14	*	*	*
Rizatriptán	1-1,5	40-45	4,40	*	*	*
Sildenafil	0,5-2	41	6,32	*	*	*
Tramadol HCl/ Paracetamol	1,8 (T) 0,9 (P)	75	0,15	*	*	*
Vardenafilo HCl	0,5-2	15	3,32	*	*	*
Zolmitriptán	1	40	2,68	*	*	*
Amlodipino besilato	6-12	64-80	0,08	*	*	0,04
Ibuprofeno	1,88	-	0,59	*	100	0,27
Loperamida HCl	No tiene	No tiene	0,75	No tiene	No tiene	0,54
Perindopril arginina	<1	27	0,33	*	*	0,18
Ticagrelor	2,5	36	1,25	*	*	1,60
Paracetamol	1,33	43-53	0,24	0,5	75-85	0,03

* Idéntico valor al del CBD
** En el caso del lansoprazol la forma convencional son cápsulas duras
- Información no recogida en la ficha técnica

Un tercer grupo se encuentra constituido únicamente por el ticagrelor, para el que ambas FF comparten las mismas características farmacocinéticas, pero difieren en el precio, siendo superior el del comprimido convencional frente al del bucodispersable. Este hecho, *a priori*, no tiene mucha lógica, puesto que la fabricación de un CBD resulta más cara o como mínimo similar al de un comprimido convencional. Sin embargo, aunque la FBD está autorizada, no se encuentra comercializada actualmente, de manera que es probable que su precio no se haya actualizado, lo cual explicaría que los CBD presenten un precio inferior a los convencionales. Por otro lado, las dos presentaciones gozan de financiación por la Seguridad Social, lo cual puede ser explicado si tenemos en cuenta la indicación del ticagrelor. Se trata de un antiagregante plaquetario ampliamente utilizado en pacientes con síndrome coronario agudo., para los que el CBD posibilita recibir este tratamiento de manera inmediata, sin necesidad de agua o de pulverizar el comprimido convencional en casos de dificultad de deglución, por lo que su financiación se encuentra plenamente justificada.

En último lugar, se sitúa el paracetamol, cuyo comprimido convencional brinda un efecto más precoz y con una mayor BD a un precio más económico, por lo que, su utilización en forma de CBD sólo estaría justificada en pacientes con problemas de deglución o si existe imposibilidad de ingesta de agua. El retraso en la absorción puede residir en que solo la FBD presenta el p.a. microrecubierto con etilcelulosa para enmascarar su sabor, lo que retrasa la liberación del p.a. y por tanto su paso a la circulación sistémica. Paradójicamente, mientras Efferaldol® no está incluido en el Sistema Sanitario, Apiretal®, sí lo está, esto es debido a que se encuentra dirigido a la población infantil, que a menudo experimenta grandes dificultades para deglutir el comprimido convencional.

5. CONCLUSIONES

1. Aunque se utilizan diferentes términos para designar a las formas bucodispersables, la Real Farmacopea Española recoge únicamente tres posibles denominaciones, liofilizado oral y comprimido y película bucodispersable.
2. Los aspectos relacionados con su formulación y elaboración son críticos, teniendo en cuenta que deben presentar una rápida disgregación (< 3 minutos), pero con una resistencia mecánica adecuada.
3. Se suelen elaborar a partir de tecnologías patentadas más o menos complejas, pero todas tienen en común la presencia de excipientes que favorecen la disgregación (disgregantes, superdisgregantes, mezclas efervescentes, excipientes insolubles, etc.).
4. El enmascaramiento del posible sabor amargo del fármaco es imprescindible, algunas llevan asociadas técnicas también patentadas, y otras se basan en utilizar azúcares y/o polímeros de recubrimiento para lograrlo.
5. Por lo general, su uso no implica una mejora sustancial de su biodisponibilidad, respecto a las formas convencionales, por lo que utilización radica en cuestiones de facilidad de administración.

6. BIBLIOGRAFÍA

Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS [en línea]. [Consultado en febrero de 2022]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>.

Ahmed S, Gorukanti S, Chowdhury T, inventores; Barr Laboratories Inc, solicitante. Ondansetron Orally Disintegrating Tablets. United States Patent US 7,390,503 B1. 2008 Jun 24.

Ahmed S, Gorukanti S, Venkatesh N, inventores; Barr Pharmaceuticals Inc, solicitante. Orally Disintegrating Solid Pharmaceutical Dosage Forms Comprising Delayed-Release Lansoprazole And Methods Of Making And Using The Same. United States Patent US 2010/0015239 A1. 2010 Jan 21.

Almukainzi M, Araujo GLB, Löbenberg R. Orally disintegrating dosage forms. *Journal of Pharmaceutical Investigation* 2019;49(2):229–43. <https://doi.org/10.1007/s40005-018-0408-2>.

Anand V. *Current Advances in Drug Delivery Through Fast Dissolving/Disintegrating Dosage Forms*. 1ª ed. Sharjah, UAE: Bentham Science Publishers; 2017.

Arora P, Sethi VA. Orodispersible tablets: A comprehensive review. *International Journal of Research and Development in Pharmacy and Life Sciences* 2013;2(2):270–84.

Badgajar BP, Mundada AS. The technologies used for developing orally disintegrating tablets: A review. *Acta Pharmaceutica* 2011;61:117–39. <https://doi.org/10.2478/v10007-011-0020-8>.

Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Bot Plus [en línea]. [Consultado en marzo de 2022]. Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/>.

Chauhan V, Rajesh KS, Umalkar DeepakG, Pal Singh L, Shantilal Pagi K, Pagi K. Mouth Dissolving Tablets: An Overview. *Journal of pharmaceutical and biomedical sciences* 2011;5(5):1–6.

Chawla G, Jain N. Mouth dissolving tablets: an overview. *International journal of pharmaceutical sciences and research*. 2012;3(9):2919–25.

Cilurzo F, Musazzi UM, Franzé S, Selmin F, Minghetti P. Orodispersible dosage forms: biopharmaceutical improvements and regulatory requirements. *Drug Discovery Today* 2018;23(2):251–9. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2017.10.003>.

Cousin G, Bruna E, Gendrol E, inventores; Laboratories Prographarm, solicitante. Rapidly disintegratable multiparticle Tablet. United States Patent US 5,464,632. 1995 Nov 7.

Deshpande KB, Ganesh NS. Orodispersible tablets: an overview of formulation and technology. *International Journal of Pharma and Bio Sciences* 2011;2(1):726–34.

Dinesh Kumar V, Sharma I, Sharma V. A comprehensive review on fast dissolving tablet technology. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*;2011;1(5):50–8.

Dobbeti L, inventor; Aptalis Pharma S.r.l., solicitante. Pastilla de desintegración rápida. United States Patent. US 6,596,311 B1. 2003 Jul 22.

Douroumis D. Orally disintegrating dosage forms and taste-masking technologies; 2010. *Expert Opinion on Drug Delivery* 2011;8(5):665–75. <https://doi.org/10.1517/17425247.2011.566553>.

Fernandes D, Espada J, Sabroso C, Gil M, Torres A. ARS Pharmaceutica Comprimidos bucodispersables: ventajas terapéuticas y tecnológicas de elaboración. *Ars Pharm* 2009;50(3):153–67.

Fu Y, Min C, Yeob S, Seomoon G, Park K, inventores; Akina Inc, solicitante. Highly plastic granules for making fast melting tablets. United States Patent US 7,749,533 B2. 2010 Jul 6.

Gauri S, Kumar G. Fast Dissolving Drug Delivery and its Technologies. *The pharma innovation*. 2012;1(2):34–9.

Ghosh T, Ghosh A, Prasad D. A review on new generation orodispersible tablets and its future prospective. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* 2011;3(1):1–7.

Greth M, Barnhart S. Thin film evolves to leverage mucosal drug delivery benefits. *ONdrugDelivery Magazine*. 2016;69:24-26.

Hirani JJ, Rathod DA, Vadalía KR. Orally Disintegrating Tablets: A Review. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 2009;8(2):161-172.

Ibrahim H, El-Setouhy D. Valsartan orodispersible tablets: Formulation, in vitro/in vivo characterization. *AAPS PharmSciTech* 2010;11(1):189–96. <https://doi.org/10.1208/s12249-009-9354-7>.

Jassem N.A. Orodispersible Tablets: A Review on Recent Trends in Drug Delivery. *Journal of Drug Delivery Technology* 2022;12(1):432-436. <https://doi.org/10.25258/ijddt.12.1.77>.

Khankari R, Hontz J, Chastain S, Katzner L, inventores; Cima Labs Inc, solicitante. Rapidly dissolving robust dosage form. United States Patent US 6,024,981. 2000 Feb 15.

LTL Pharma. Línea de productos [en línea]. [Consultado en mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.ltl-pharma.com/product/list.php>.

Malaak FA, Zeid KA, Fouad SA, El-Nabarawi MA. Orodispersible tablets: Novel strategies and future challenges in drug delivery. *Research Journal of Pharmacy and Technology* 2019;12(11):5575–82. <https://doi.org/10.5958/0974-360X.2019.00966.1>.

Masih A, Kumar A, Singh S, Tiwari AK. Fast dissolving tablets: a review. International Journal of Current Pharmaceutical Research 2017;9(2):8-18.

<https://doi.org/10.22159/ijcpr.2017v9i2.17382>.

Nomenclator. Buscador de principios activos [en línea]. [Consultado en febrero de 2022].

Disponible en: <https://nomenclator.org/>.

Mehta K, Arra G, Kushal C, Maheshwari M, inventores; Glenmark Generics Ltd, solicitante. Orally disintegrating tablets of zolmitriptan. United States Patent US 2011/0038928 A1. 2011 Feb 17.

Ministerio de Sanidad. Buscador de la Información sobre la situación de financiación de los medicamentos [en línea]. [Consultado en febrero de 2022]. Disponible en:

<https://www.sanidad.gob.es/profesionales/medicamentos>.

Mizumoto T, Masuda Y, Fukul M, inventores; Yamanouchi Pharmaceutical Co. Ltd, solicitante.

Intrabucally dissolving compressed moldings and production process thereof. United States Patent US 5,576,014. 1996 Nov 19.

Morimoto K, Yoshimoto H, Tokuno S, Tada H, Murata K, inventores; Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd., Kabushikikaisha Matsui Seisakusho, solicitantes. Production method and system for granulating powdered material. United States Patent US 6,464,737 B1. 2002 Oct 15.

Myers G, Battist G, Fuisz R, inventores; Fuisz Technologies Ltd, solicitante. Apparatus for making rapidly dissolving dosage units. United States Patent US 5,871,781. 1999 Feb 16.

Myers G, Yang R, Herman M, inventores; Fuisz Technologies Ltd, solicitante. Liquiflash particles and method of making same. United States Patent US 5,683,720. 1997 Nov 4.

Ohta M, Hayakawa E, Ito K, Tokuno S, Morimoto K, Watanabe V, inventores; Hyowa Hakko Kogyo Co Ltd, solicitante. Intrabucally rapidly disintegrating tablet. United States Patent US 2001/0014340 A1. 2001 Ago 16.

Olechno K, Basa A, Winnicka K. "Success Depends on Your Backbone" About the Use of Polymers as Essential Materials Forming Orodispersible Films. Materials 2021;14(17):48-72

<https://doi.org/10.3390/ma14174872>.

Parkash V, Maan S, Deepika, Yadav S, Hemlata H, Jogpal V. Fast disintegrating tablets: Opportunity in drug delivery system. Journal of Advanced Pharmaceutical Technology and Research 2011;2(4):223–35.

<https://doi.org/10.4103/2231-4040.90877>.

Patashnik S, Licht D, Gilbert A, inventores, Teva Pharmaceutical Industries Ltd, solicitante. Composiciones de rasagilina de disgregación oral. United States Patent US 2009/0111892 A1. 2009 Abr 2009.

Patil PB, More VN, Tour NS. Recent Trends in Orodispersible Tablets-An Overview of Formulation Technology and Future Prospects. International Journal of Pharma Sciences and Research (IJPSR) 2015;6(7):1056–66.

Pawar P, Mansuk A, Ramteke K, Sharma Y, Patil S. Mouth dissolving tablet: a review. International Journal of Herbal Drug Research 2011;(2)1:22–9.

Pinho LA, Temer AC, Ribeiro C, Sá-Barreto LL, Cunha-Filho MSS. The popularization of orodispersible tablets in the pharmaceutical market. Infarma - Ciências Farmacêuticas 2018;30(2):77–84. <https://doi.org/10.14450/2318-9312.v30.e2.a2018.pp77-84>.

Real Farmacopea Española. 5ª ed. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2015.

Reddy AM, Srinivasa Babu P, Harshita B, Sravya R. Conventional and patented technologies in oral dispersible tablets: a review. Journal of Chemical and Pharmaceutical Sciences 2013;6(4):286–92.

Roshan K, Keerthy HS. Asian Journal of Pharmaceutical Research and Development Orodispersible Tablets: A Compendious Review. Asian Journal of Pharmaceutical Research and Development 2021;9(3):66–75. <https://doi.org/10.22270/ajprd.v9i3.947>.

Rowe R, Sheskey P, Quinn M. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6ª ed. London, UK: Pharmaceutical Press; 2009.

Sandri G, Bonferoni MC, Ferrari F, Rossi S, Caramella C. Differentiating Factors between Oral Fast-Dissolving Technologies. Am J Drug Deliv 2006;4(4):249–62.

Saroha K, Mathur P, Verma S, Syan N, Kumar A. Mouth dissolving tablets: An overview on future compaction in oral formulation technologies. Der Pharmacia Sinica 2010;1(1):179–87.

Şenel S, Comoglu T. Orally disintegrating tablets, fast-dissolving, buccal and sublingual formulations. Pharmaceutical Development and Technology 2018;23(5):431. <https://doi.org/10.1080/10837450.2018.1462471>.

Shukla D, Chakraborty S, Singh S, Mishra B. Mouth dissolving tablets I: An overview of formulation technology. Scientia Pharmaceutica 2009;77(2):309–26. <https://doi.org/10.3797/scipharm.0811-09-01>.

Tian W, Leighton A, Langridge JR, inventores; Glaxo Group Ltd, solicitante. Fast disintegrating tablets. United States Patent US 2005/0169986 A1. 2005 Ago 4.

Úbeda C, Díez I, Alba P, inventores; Laboratorios Lesvi SL, solicitante. Comprimidos orodispersables. Traducción de patente europea ES 2,645,255. 2017 Sep 13.

Venkatesh G, Swaminathan V, Lai J, Clevenger J, inventores; Aptalis Pharmatech Inc, solicitante. Rapidly dispersing granules, orally disintegrating tablets and methods. World patent 2012/075455 A2. 2012 Jun 7. English.

Vila JL. Tecnología Farmacéutica Volumen II: Formas Farmacéuticas. 1ª ed. Madrid: Síntesis, S.A.; 2001.

Vrbinc M, Kotar-Jordan B, Zupet R, Smrkolij M, inventores; KRKA, Tovarna Zdravil D.D., Novo Mesto, solicitante. United States Patent US 2009/0130205 A9. 2009 May 21.