
FACULTAD DE FARMACIA

**“MONOGRAFÍA SOBRE LAS TABLETAS DE DESINTEGRACIÓN ORAL,
VENTAJAS Y OPORTUNIDADES DE USO “**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE

LICENCIADO EN FARMACIA

PRESENTA:

OMAR RAMÍREZ ROSALES

DIRECTOR DE TESIS:

DR. EFRÉN HERNÁNDEZ BALTAZAR

CUERNAVACA, MORELOS.

MAYO 2021.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS



FACULTAD DE FARMACIA
SECRETARIA DE DOCENCIA
JEFATURA DE LA LICENCIATURA

Fecha: 10 de junio de 2021
Asunto: VOTOS APROBATORIOS
Medio de Notificación: Electrónica
Folio: FF/D/SD/JLF/0077/2021

DRA. DULCE MARIA ARIAS ATAIDE
DIRECTORA DE SERVICIOS ESCOLARES
U.A.E.M
PRESENTE

Los suscritos catedráticos de la Facultad de Farmacia, dependiente de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos, se dirigen a Usted con el fin de comunicarle que, después de haber revisado el trabajo de tesis **“MONOGRAFÍA SOBRE LAS TABLETAS DE DESINTEGRACIÓN ORAL, VENTAJAS Y OPORTUNIDADES DE USO”** presentada por el pasante de la carrera de Licenciado en Farmacia. **C. OMAR RAMÍREZ ROSALES, (20161010431)**, consideramos que reúne todos los requisitos que exige un trabajo de esta especie, por lo que hacemos saber nuestro **VOTO APROBATORIO.**

Jurado

Firma

L.F. Nancy Moreno Linares

Dra. Luz María Melgoza Contreras

Dr. Sergio Alcalá Alcalá

Mtro. Edgar Barrera Bautista

Dr. Jorge Armando Moreno Escobar



ATENTAMENTE
“POR UNA HUMANIDAD CULTA”

M.P.D. Reyna América Serrano López
Secretaria de Docencia

Cp Archivo
Cp. Bdm

Av. Universidad 1001 Chamilpa, Cuernavaca, Morelos, México.
C.P. 62210 Tel. 777 329 7000 Ext. 3365

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

REYNA AMERICA SERRANO LOPEZ | Fecha:2021-06-10 16:28:49 | Firmante

ZSlhyalbp3CHaMgmde+9WegiMajK/x6KdbwbNHmZetrFOaOdFthRBHCo6R1G7Ta1MO7kWIMEDPKYVt0AxpbggnQnZUCM39YTJINRNADup/jYAhrbSETB7cmwKVmVAU0ttgrc
S2ZrSj6trbV7Rlff3xDjoFU5H5Z4Zy2XI6o8lCHa9NEv8A7bllONJTYrty4eB75NNSJHBu225mhr0jVStrpVnxq3kAUCxJeOiz2y1yPvBipV3sQfu23HE6kokedgZMDwVAvgLyilLuxrtFG
h5rzF9aSAGgEJPlzvWC1V6bCyzNSvsLMUfeXJruz4MTUj5YTMfssNcADHHviw6w8TsY0w==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o
escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



Yz7ebV

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/Lkmh2RpBK2yDpVOfYE5UQdrSYoOGiYNC>



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

SERGIO ALCALA ALCALA | Fecha:2021-06-22 12:15:43 | Firmante

O8yifdCFUECR5WjPTmD9YGVb34I4SXbLP+/FNpQl0tJpjChDvbCMSV+IQtCOQHZePYFa0Sesg+S/DD8B5kZ6lv65YgeWfP9P/vq82mCHZ6mfmgZfzVshXtCX/eTndSXFsvO8X PZHqjthMRt4o5bl2psGVBZPssLgFEMp8wLHsGN44Wx4MilUyslsOVw81KSkJmU0ZM3SKKJ8w8OF8ml17NgwQ5CqPIMPpq2S6XXllb9lv4zf+Y5m0fVP3elSpG8lln4K9DBcKov0 4pOp73nkAH3TQtdHc28lz8uPby2wl4xuOrFzFcCyEYroP9PP9EsLzG6kyxXiCFJGvurGzljJA==

NANCY MORENO LINARES | Fecha:2021-06-22 12:38:51 | Firmante

nyMMV37Pqix0uYtlvbGwMoJpr9G0GODEru73Tf/Nab1vXYG3fdX3uFMmVYVl0g/X2GQRQx0rPg9Rji+AdL4oj8LRkGGacC5Lg+nrc/6Kk9sR9QmfbQgCUn1Axl6yzEeMuoJF9FX kSGwgwohu/cUwwnNFgxb0xzw0HwNYndGvb6dgnB78npD0GZJl1Wt5IEQ4mSsOOPyYZsge4iK2uHWHVx+dwSj/jkjmX8pQAuaz9jmbynE4fEucM0XErkZ73xaqRfCuhpfNfOuyK EZJNj+RJTSDb6RMVcu2qgP5YX/M+VO3Xz8cnuy6FYovHVC9THFB+cjC1HQK9YfXDM1NtApG==

JORGE ARMANDO MORENO ESCOBAR | Fecha:2021-06-22 12:43:08 | Firmante

hkP9WkoZ1yz5tpzu+wPbB79KfGgEjicNzTa1ML4trUPI2sVBfP68zZD/vQzDFYdDdpDno/vCcOAbSvz+t8CTriV3UAQT6XVUSx9kxEpugiOSglkAPudZw8u8G5u3NkFNDN2rZqp eWFgkj9uzzfllaEvFvTUle4yhuLOLneYoiy8zy5Tw+bCv1QgkjfUcFCp9azcuJXEBxVYZUswLGZs7v3Gv1brZNP0FJkxt4bAKBalEMqmMkeZicZAA5puqnfFJoWDCVymQGrn9bNB WbLkWsU5vuw01CzrdFYgZ3utsOQ9cYw6r5rH6KkmMsFxu3laI5z40bVn2wfbGqL5OYjg==

EDGAR BARRERA BAUTISTA | Fecha:2021-06-22 17:15:11 | Firmante

Jd3jx2itP4+VSB+zE05BvbSOXvrYlyiQU8kx13WHwk+2E1igu30LxznDcwT9tYxVDTSeD5HYIDgla2WmiWDInbpJlnQmvqi1gZtQyBm18fJqN+9P9FFeMljSH3Yvu9+JkWlj/d0KT4H SNaAOITRq7RDDITWJbtOK595zc4YFn4oOPk1hc60rMamXYTFDjml+cbmHD9lBHMdfikKlqTc0V0WIO3sGiepyacxSy6XpPmtOCP5sQsiSTYgXSNY0F2EzoQjy5lgQzSp74WIVR4 A/vGTwywp7iO0mohKwjkFZM3gpoHnkL76O20azO6+FrpiiuVrQ8FUdwnjsgW8sqKlRXg==

LUZ MARÍA MELGOZA CONTRERAS | Fecha:2021-06-22 20:47:40 | Firmante

ASBJMyp5Vc4sZTS2X9E870/4AfWz+3Roio2HdjVVUviqW1O7G9b4w6cyCpooUOnaYbMjm28S55WnDW0Xf6imjQwLitzQeiv30v4mfAJPaLcBDEyS018aM2lwY/pVL5Uo7Uqj0gNS pMF36s2J5L9zehztO40yHkCVYrT+xFe1tzvjlh0wAvF/JFyBhl4TGjzr6vQkGKcAFHmjl0FMiXqQpJ0ugn/iCvY3D/r+QOubaH9Ms3gAK+fi/baE5VW3O1tXnMlmuzD2wXhC6x2fPX fHeVuvijwKmtBg2mFaT1aC9UgUQSSj6YwzvA3UBnmzmeLisKPYmyHDArd+sK4+1A==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



Mfw150

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/n7PdENGyxF2vTLbTn3RKvHgdG2YDKHFx>



AGRADECIMIENTOS

A mi director de tesis, **Dr. Efrén Hernández Baltazar**, por brindarme su tiempo en todo momento para resolver dudas, por sus comentarios importantes y necesarios, por sus sugerencias y correcciones al proyecto, así mismo por su disponibilidad en atender todos los trámites administrativos que conllevan este proceso.

A mi **jurador revisor**, por el tiempo que se tomaron en revisar y realizar las pertinentes correcciones y sugerencias al proyecto.

A todos los **profesores**, por su tiempo, paciencia, profesionalismo y enseñanzas que dedicaron para formarme como farmacéutico durante estos años de carrera.

A mis padres, **Tomas y Lilia**, gracias por todo el apoyo brindado a lo largo de toda mi vida, sin ustedes esto no sería posible de ninguna forma, gracias por motivarme y alentarme a continuar con mis metas.

A mi tía, **Yolanda** y a mis **cuñados**, por compartir conmigo momentos especiales de vida, también a mi sobrinita **Malí**, por brindar alegría a nuestro hogar.

A mi hermana, **Gabriela**, por todo el tiempo que ha invertido en formarme como una mejor persona, por siempre motivarme y creer en mí, por su cariño incondicional y siempre estar ahí cuando lo necesito.

A mí hermano, **Fernando**, por apoyarme incondicionalmente a lo largo de toda mi vida académica, por confiar, creer y siempre alentarme a seguir adelante.

A mis amigos, **Alma, Alejandra, Diego, Luis, Santiago y Zahid**, por todos las experiencias y momentos compartidos a su lado, dentro y fuera de la facultad.

“Le dije a mi coraje, antes que te den calambres, cocíname las ganas que mis sueños tienen hambre”.

-Residente.

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DE IMÁGENES.....	5
ÍNDICE DE TABLAS.....	7
ABREVIATURAS.....	8
RESUMEN	9
1.INTRODUCCIÓN	10
1.1 Anatomía de la cavidad oral.....	11
1.2 Mucosa bucal y la administración de medicamentos	12
1.3 Saliva.....	13
1.4 Sustancias que componen la saliva	14
2.OBJETIVOS.....	15
2.1 Objetivo general.....	15
2.2 Objetivos específicos	15
3.METODOLOGÍA.....	15
4. SITUACIÓN ACTUAL DE LAS TABLETAS DE DESINTEGRACIÓN ORAL....	16
4.1 Interés general de la industria farmacéutica por fabricar ODTs.....	16
4.2 Definiciones aceptadas en la actualidad para ODTs	17
4.3 “Pros, contras y criterios ideales que deben cumplir las ODTs”	19
4.4 Tendencia actual del mercado global para ODTs.	20
4.5 Productos en desarrollo en Estados Unidos de América.	24

4.6 Aspectos que se deben considerar en el desarrollo de formulaciones para ODTs.....	25
4.7 Mecanismo de regulación y aprobación en medicamentos ODTs por FDA....	27
5. MÉTODOS DE FABRICACIÓN PARA ODTs.....	30
5.1 Tecnologías convencionales empleadas para la fabricación de ODTs.....	31
5.2 Tecnologías patentadas empleadas para la fabricación de ODTs	43
5.3 Tecnologías patentadas en la elaboración de matrices para tableteo de ODTs.....	45
6. PRUEBAS PARA LA EVALUACIÓN DE ODTs.....	49
6.1.1. Caracterización preliminar de propiedades reológicas de polvos	50
6.2 Pruebas oficiales para comprimidos ODTs	55
6.3 Evaluaciones sugeridas para ODTs	61
7. DISCUSIÓN.....	67
8. CONCLUSIONES.....	81
9. PERSPECTIVAS.....	84
10. BIBLIOGRAFÍA.....	85

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 . Diagrama ilustrativo de las partes que integran la cavidad oral. Valdés, 2016)	11
Figura 2. Diagrama esquemático de la mucosa bucal, en el caso de la mucosa especializada el epitelio oral se encuentra parcialmente queratinizado. Tomada y modificada de (Nagar, Singh, Chauhan, & Verma, 2011).	12
Figura 3. Diagrama de la ubicación de las glándulas salivales mayores, que representan el 93 % de la excreción de saliva en la boca. (Zaragoza & Velasco, 2018)	13
Figura 4. Mapa diferencial sobre ODTs, tabletas sublinguales y masticables. (Moreno, 2014)	18
Figura 5. Dominio del mercado global de ventas ODTs en 2009. (Matoug, y otros, 2015)	21
Figura 6. Dominio del mercado global de ventas ODTs en 2017. (Market Watch, 2019)	21
Figura 7. Esquema de la distribución principal de medicamentos en ODTs (Kumar & Modi, 2019)	22
Figura 8. Diagrama del mecanismo de regulación y aprobación para comercialización de medicamentos (FDA - ANDA, 2020), (FDA - IND, 2020).	29
Figura 9. Proceso general de liofilización con doble sublimación enfocada a ODTs. Tomada y modificada de (Tambe, 2018).	31
Figura 10. Esquema general de moldeo por compresión. Tomada y modificada de (Santosh & Mudili, 2018)	32
Figura 11. Esquemmatización del proceso “Extrusión de una pasta”. Tomada y modificada de (Pereira, Figueiredo, Femandes, & Pinto, 2020).	33
Figura 12. Esquema de secado por pulverización. Tomada y modificada de (Santosh & Mudili, 2018)	34
Figura 13. Proceso de sublimación para ODTs. Tomada y modificada de (Tambe, 2018)	35

Figura 14. Representación de la unión de partículas mediante el método de transición-fase. Tomada y modificada de (Santosh & Mudili, 2018)	36
Figura 15. Representación del mecanismo de granulación por fusión.....	37
Figura 16. Máquina para el procesamiento del hilado de algodón de azúcar. Tomada y modificada de (Santosh & Mudili, 2018).....	38
Figura 17. Esquemmatización del proceso de compresión directa. Tomada y modificada de (Aparna, y otros, 2018)	39
Figura 18. Diagrama que resume las pruebas oficiales y no oficiales, que se aplican a ODTs.	49
Figura 19. Ejemplo de un friabilizador comercial que cumple con las especificaciones de la USP. Imagen tomada de (CS2000 - Friabilizador Digital, 2020).....	56
Figura 20. Ejemplo de un durómetro digital que cumple con las especificaciones que marca la USP. Imagen tomada de (Modelo Y2 - Durometro Proconsa, 2020)	58
Figura 21. Figura 22. Ejemplo de un desintegrador comercial que cumple con las especificaciones de la USP.(DT 2 - Desintegrador SAGU., 2020)	60
Figura 23. Método de desintegración in vitro. (Kraemer, y otros, 2012).....	61
Figura 24. Procedimiento grafico de un análisis de textura aplicado a una ODT. (Casian, y otros, 2018)	63
Figura 25. a: Analizador de Textura usado para la prueba de desintegración. b; Esquema del recipiente de desintegración. c; Ensamblaje de desintegración . (Garfias, Amador, & Hernández, 2010).....	64
Figura 26. Proceso del tiempo de humectación (Hooper, Lasher, Alexander, & Baki, 2016)	65
Figura 27. Agua absorbida en una ODT.	66
Figura 28. Ejemplos de medicamentos con diferente nomenclatura disponibles en el mercado.	68
Figura 29. Diagrama que muestra la administración correcta y simulación del proceso de desintegración de una ODT en la cavidad bucal (Temer, y otros, 2018).	69

Figura 30. Gráfica comparativa de principales ingresos en tabletas de desitegración oral de medicamentos controlados. Imagen tomada y modificada de (Persistence Market Research, 2019).74

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Otras denominaciones comúnmente empleadas para referirse a las ODTs.	17
Tabla 2. Ventajas, desventajas y criterios ideales para ODTs. (Akdag, y otros, 2019)	19
Tabla 3. Productos ODTs disponibles en el mercado internacional (Hannan & Khan, 2017).	23
Tabla 4. Medicamentos ODTs aprobados por la FDA en los últimos 4 años.	24
Tabla 5. Excipientes que han sido mayormente empleados en formulaciones para tabletas de desintegración oral. (Nagar, y otros, 2011)	41
Tabla 6. Excipientes coprocesados diseñados para la fabricación de tabletas de desintegración oral.	42
Tabla 7. Resumen de tecnologías patentadas para la fabricación de ODTs.	48
Tabla 8: Índice de compresibilidad e índice de Hausner (FEUM 12ª, 2018).	53
Tabla 9: Capacidad de flujo y su correspondiente ángulo de reposo (FEUM 12ª, 2018) ..	54
Tabla 10. Grupos terapéuticos con relación a sus dosis disponibles en ODTs.	71
Tabla 11: Métodos más rigurosos de tratar en función al manejo y número de operaciones que conllevan.	77
Tabla 12: Ventaja, desventaja y limitaciones de los métodos empleados para la evaluación de desintegración en ODTs.	80

ABREVIATURAS

AINES	Antinflamatorios No Esteroides
ANDA	Solicitud Abreviada de Nuevo Fármaco
API	Ingrediente Farmacéutico Activo
CDER	Centro de Evaluación e Investigación de Fármacos
COFEPRIS	Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios
FDA	Administración de Medicamentos y Alimentos
FEUM	Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos
TGI	Tracto Gastrointestinal
IND	Nuevo Fármaco en Investigación
MGA	Método General de Análisis
ODTs	Tabletas de desintegración oral
OTC	Medicamentos de libre venta
SNC	Sistema Nervioso Central
USP	Farmacopea de los Estados Unidos

RESUMEN

El propósito del presente trabajo, fue realizar una investigación bibliográfica de las tabletas de desintegración oral, que por su importancia clínica, representan una alternativa disponible para pacientes con disfagia, siendo los más representativos aquellos de carácter geriátrico, pediátrico, psiquiátrico o postrados en cama, que por su condición de salud, o edad, se les dificulte e incapacite deglutir formas farmacéuticas sólidas convencionales, como cápsulas y comprimidos, gracias a su rápida desintegración en contacto con la lengua, también siendo útiles para pacientes que tengan poco o nulo acceso al agua potable, debido a que no se necesita ningún líquido para su administración, los comprimidos o también llamadas tabletas, son una forma farmacéutica de naturaleza sólida, las cuales siguen siendo una de las formas de dosificación más fabricadas por la industria farmacéutica, esto se debe principalmente a las pocas etapas de procesamiento de la materia prima, la manipulación del producto suele ser menos rigurosa a comparación de otros productos farmacéuticos, además los comprimidos son de las formas preferidas por los pacientes, porque su administración es vía oral, no requiere de ningún procedimiento invasivo, de personal orientado o que se encuentre en alguna instancia de salud, básicamente la administración oral se caracteriza por ser practica al paciente.

Las tabletas de desintegración oral se crearon hace aproximadamente 30 años, su fuerte aceptación y demanda en pacientes de países desarrollados abrieron nuevas oportunidades para competir en el mercado global, por lo cual se ha ampliado la cartera de medicamentos incorporados como ODTs en los últimos años 20 años, a lo largo de su historia han ocurrido diversos enfoques tecnológicos dirigidos al desarrollo de métodos de fabricación, empleando el uso de tecnologías patentadas y convencionales, propuestas de evaluación, y el estudio de nuevas formulaciones, permitiendo establecer criterios específicos que se deben considerar en excipientes y fármacos antes de fabricar éste tipo de dosificaciones.

Los objetivos específicos de esta revisión se sitúan en describir el mercado actual de los medicamentos disponibles como tabletas de desintegración oral, ventajas de uso, clasificación específica de métodos de fabricación comúnmente empleados, mecanismo para su registro y aprobación sanitaria, así como evaluaciones farmacopeicas y sugeridas por diversos autores.

Se logro elaborar una monografía con tres capítulos, una discusión, conclusión general y conclusiones particulares, la información sobre este tema es abundante lo que facilitó la incorporación y estructuración del contenido que se obtuvo por recursos electrónicos como artículos científicos, documentos oficiales de FDA, farmacopeas, páginas web y libros en línea.

1. INTRODUCCIÓN

Todos los medicamentos poseen una forma farmacéutica que es básicamente la disposición física que se da a los fármacos y excipientes para constituir un medicamento y así facilitar su dosificación, administración y aceptación del paciente, esta debe asegurar la estabilidad y las propiedades de los componentes (FEUM 12^a, 2018).

Los comprimidos o también conocidos como tabletas, son ejemplos de una forma farmacéutica de naturaleza sólida, y estas hoy en día siguen siendo una de las formas de dosificación más fabricadas por la industria farmacéutica, esto se debe principalmente a las pocas etapas de procesamiento de la materia prima, la manipulación del producto suele ser menos rigurosa a comparación de otros productos farmacéuticos como por ejemplo los productos estériles, y el proceso de operación en general puede ser de muy bajo a mediano costo, además los comprimidos son de las formas preferidas por los pacientes, porque su administración es vía oral, no requiere de ningún procedimiento invasivo, de personal orientado o que se encuentre en alguna instancia de salud, básicamente la administración oral se caracteriza por ser práctica al paciente (Rahane & Rachh, 2018).

Pero el inconveniente más evidente de las formas de dosificación oral comúnmente utilizadas, como tabletas y cápsulas convencionales, es la dificultad para deglutirlas, lo que lleva a la incapacidad e incomodidad de los pacientes, incluso al grado de rechazarlas, esto genera problemas de adherencia al tratamiento, particularmente en aquellos de carácter pediátrico, pero sucede lo mismo en pacientes de tipo geriátrico, en pacientes psiquiátricos o personas enfermas en cama que por su condición fisiológica no pueden deglutir fácilmente, también ocurre lo mismo con pacientes que han sido intervenidos quirúrgicamente o padecen disfagia, la cual se asocia a una serie de afecciones médicas como lo son accidentes cerebrovasculares y traumatismos craneoencefálicos (Rahane & Rachh, 2018) Debido a los problemas que presentan los comprimidos para esta clase de pacientes, se diseñaron las tabletas de desintegración oral que se desintegran rápidamente en contacto con la lengua, en un esfuerzo por facilitar la toma de comprimidos eficazmente, y por el deseo de que los pacientes no abandonen su tratamiento. Desde la perspectiva al público en general se comercializan bajo una campaña publicitaria dirigida a pacientes que buscan un efecto rápido del fármaco, y también para aquellos que no les gusta tomar las tabletas por su gran tamaño y que viajan con poco o ningún acceso al agua. Esta forma de dosificación soluciona los problemas comunes de las tabletas y cápsulas simples (Parijat & Mandeep, 2016).

1.1. Anatomía de la cavidad oral

La cavidad oral es una región con una anatomía sumamente compleja debido a su función digestiva, gustativa y respiratoria, lo que hace que deba tener órganos musculares móviles como la lengua y la mandíbula, un recubrimiento interno resistente a las agresiones externas que se producen durante el proceso de masticación, además una estructura ósea que le brinde sostén. Esta cavidad comprende siete subregiones anatómicas: labios, mucosa bucal, encías superior e inferior, suelo de la boca, los dos tercios anteriores de la lengua, trigono retromolar y paladar duro (Figura 1) (Valdés, 2016).

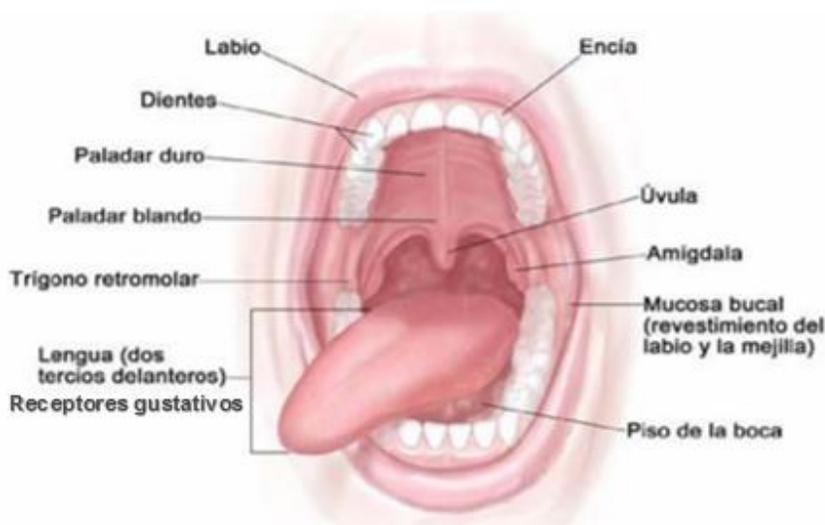


Figura 1 . Diagrama ilustrativo de las partes que integran la cavidad oral. Valdés, 2016)

La cavidad oral se encuentra limitada por estructuras como los labios en la parte delantera, los carrillos en el lado izquierdo y derecho de la boca, el piso de la boca en la parte baja, el paladar duro y blando en la parte de arriba y la pared de la faringe en la parte trasera. Todas las regiones están cubiertas con mucosa, y aunque se podría decir que toda la cavidad oral funciona como una misma mucosa, cada estructura varía en diversos sitios, según la función que deba ejercer. Por ejemplo, la mucosa de revestimiento (o limitante) es delgada, con epitelio no queratinizado, y se adhiere a las estructuras profundas en forma firme a laxa. Se encuentra en la superficie inferior de la lengua, pero también en los labios, carrillos, piso de la boca y el paladar blando.

Existe también la mucosa masticatoria que es un epitelio que puede presentar gránulos de queratina o estar completamente queratinizado; la mucosa se adhiere con firmeza a los planos profundos, se encuentra en la encía y en el paladar duro y brinda protección en el proceso de masticación. Por último, la mucosa especializada, que está presente en el dorso de la lengua para su protección y muestra los corpúsculos gustatorios, que tienen una alta sensibilidad para percibir sabores de tipo; amargos, dulces, ácidos y salados, esto ayuda a distinguir todo elemento que ingresa a la boca e identificar si es agradable o debe ser rechazado (Sepúlveda & Medina, 2014).

1.2. Mucosa bucal y la administración de medicamentos

El estudio de la cavidad oral como recurso físico para la administración de fármacos se debe a la búsqueda de alternativas para pacientes con indisposición o dificultad para deglutir, el interés se ve sustentado debido a que la mucosa oral presenta un fino y extenso epitelio por toda la cavidad oral, además conecta a los abundantes vasos sanguíneos de la región bucal, lo que favorece una rápida absorción y por consecuencia su paso a circulación sistémica, evitando así el metabolismo del primer paso, esto es especialmente relevante cuando se requiere un efecto rápido del medicamento, por ejemplo en situaciones de emergencia médica (Figura 2).

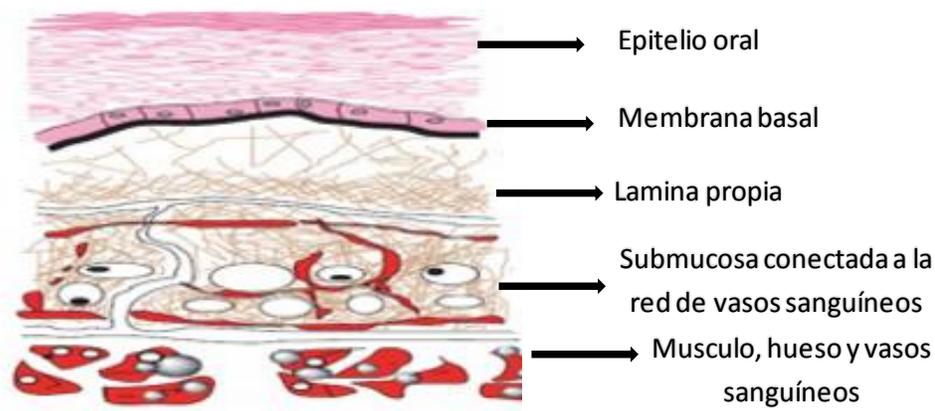


Figura 2. Diagrama esquemático de la mucosa bucal, en el caso de la mucosa especializada el epitelio oral se encuentra parcialmente queratinizado. Tomada y modificada de (Nagar, Singh, Chauhan, & Verma, 2011).

La extensión de la mucosa limitante es de aproximadamente un 60% de la cavidad oral, mientras que la mucosa masticatoria es del 25% y la especializada es del 15% (Nagar, y otros 2011).

1.3. Saliva

Al hablar de la cavidad oral, es inevitable no mencionar la saliva, pues esta se encuentra absolutamente en todas las zonas de la boca, es una secreción compleja que proviene de las glándulas salivales mayores -parótida, sublinguales y submandibulares- en un 93% de su volumen y el 7% restante de las glándulas menores o secundarias -glándulas labiales, palatinas, genianas y linguales- que están distribuidas por toda la cavidad bucal (Figura 3) (Zaragoza & Velasco, 2018).

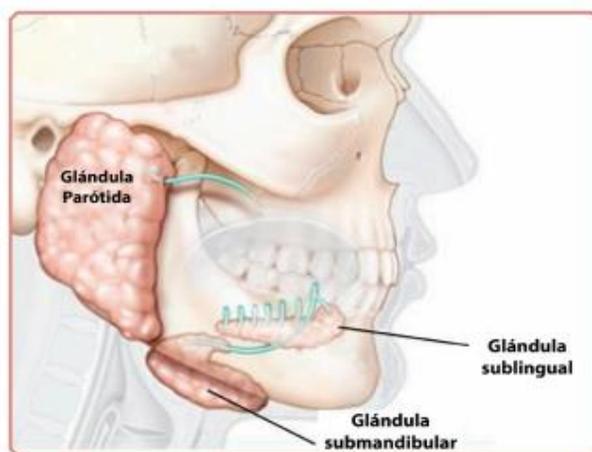


Figura 3. Diagrama de la ubicación de las glándulas salivales mayores, que representan el 93 % de la excreción de saliva en la boca. (Zaragoza & Velasco, 2018)

Se sabe que al día hay una producción del flujo salival que oscila entre 500 - 700 ml, considerando que sin estímulo previo o en reposo se producen alrededor de 0.25 y 0.35 ml/min de saliva basal, en condiciones de estímulos externos como son la masticación, la fase previa de digestión, percepción visual de alimentos y olor, la producción puede llegar a 1.5 ml/min en condiciones normales ambas secreciones pueden llegar a sumar de 0.8 a 1.5 litros al día, la saliva es un lubricante natural, hidrata y mantiene la cavidad oral (Zaragoza & Velasco, 2018).

Una vez expulsada, se esparce por todas las regiones de la boca y puede llegar hasta la orofaringe, apoyándose del movimiento de la lengua, los labios y los músculos de la cara, al final se termina mezclando con microorganismos, restos alimenticios y células descamadas. El pH salival en reposo se puede encontrar en un rango entre 5.7 a 6.2 y la saliva estimulada puede llegar hasta un pH de 8, otros autores mencionan rangos en saliva basal de 6.7 y 7.4 (Zaragoza & Velasco, 2018).

1.4. Sustancias que componen la saliva

La mezcla de la saliva por parte de glándulas salivales mayores y menores, se le denomina saliva total o mixta, contiene un 99% de agua, acompañada de sodio, potasio, calcio, cloruros, fluoruros, fosfatos, bicarbonatos, glucosa, colesterol e inmunoglobulinas tales como: IgA, IgM, IgG que contribuyen a la protección de la barrera epitelio mucosal neutralizando factores de virulencia bacterianos y evitando la adherencia de cuerpos extraños en las paredes y encías de la cavidad oral, también están presentes componentes proteicos y glucoproteínas (Zaragoza & Velasco, 2018).

- Amilasa salival o Pتيالina: Es la macromolécula de mayor concentración, desempeña tareas de digestión inicial de almidón, de glucógeno y otros polisacáridos.
- Mucina: Es una glucoproteína, funge como barrera protectora del epitelio subyacente al daño mecánico y previenen la entrada de agentes nocivos como virus y bacterias.
- Lisozima: Es una proteína que brinda funciones de protección frente a bacterias, virus y hongos.
- Cistatina: Proteínas que ejercen la tarea de modular la respuesta del hospedero ante la presencia de bacterias que afectan directamente los tejidos bucales, mediante la inhibición de su crecimiento.
- Anhidrasa carbónica secretora: Es una enzima, sus funciones pueden variar desde la regulación del pH hasta la prevención de la formación de la placa dentobacteriana.
- Desoxirribonucleasa: Esta enzima cumple funciones tan importantes como la lisis de las células envejecidas o disfuncionales.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo general

- Elaborar una monografía documental sobre las tabletas de desintegración oral, basándose en conceptos, comportamiento del mercado actual, métodos de fabricación y pruebas de evaluación, incluyendo el mayor número de fuentes vigentes.

2.2. Objetivos específicos

- Describir la situación actual de las tabletas de desintegración oral con respecto a la comercialización en el mercado global, definiciones oficiales, ventajas, limitaciones, tendencias y productos en desarrollo.
- Clasificar y describir los diversos métodos para la fabricación de tabletas de desintegración oral, así como incluir las materias primas que se emplean en su formulación.
- Recopilar y clasificar las pruebas farmacopeicas y pruebas sugeridas que comúnmente se aplican para evaluar las tabletas de desintegración oral.

3. METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda bibliográfica con bases de datos científicas disponibles en internet, concretamente de: Elsevier, Springer, Wiley, EBSCO, PubMed y en motores de búsqueda como Researchgate y Google Academic, y de farmacopeas oficiales, como: FEUM y USP. Dicha búsqueda se centró únicamente en indagar la cavidad oral como recurso fisiológico para la administración de medicamentos, contexto en el que sitúan actualmente las tabletas de desintegración oral, los métodos de fabricación disponibles para la elaboración de ODTs y las evaluaciones más descritas en la literatura, de carácter oficial y sugeridas por autores.

4. SITUACIÓN ACTUAL DE LAS TABLETAS DE DESINTEGRACIÓN ORAL.

4.1. Interés general de la industria farmacéutica por fabricar ODTs.

La industria farmacéutica es un sector multidisciplinario de actividades destinadas a la investigación, al desarrollo y producción a escala de fármacos, productos biológicos, biotecnológicos y medicamentos, en general las compañías de este sector empresarial invierten en innovación aplicada a procesos de fabricación y como recurso para solucionar los problemas existentes de productos farmacéuticos disponibles en el mercado actual, y estos, se adaptan a las necesidades o condiciones de salud del paciente (Almukainzi, Araujo, & Löbenberg, 2018).

El compromiso de las empresas ante la sociedad por brindar productos novedosos, eficaces, seguros y accesibles se puede valorar por medio de la confianza de los pacientes que adquieren los medicamentos, lo cual se traduce en mayores ventas y un posicionamiento destacable en el mercado nacional y global ante su competencia. Cabe señalar que en los últimos años se han destinado investigaciones novedosas para el desarrollo de formulaciones de naturaleza sólida especialmente en la administración oral y por lo cual se han enviado diversas solicitudes a la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) para su análisis y correspondiente aprobación (Prakash & Shinde, 2020).

Se emplean avances en materia de tecnología farmacéutica ya que resulta bastante adaptable a los objetivos que generalmente se plantean alrededor de las formulaciones, un ejemplo claro, son las tabletas de desintegración oral (ODTs), también conocidas como tabletas bucodispersables, orodispersables o tabletas de rápida desintegración, están dirigidas a pacientes que presentan cualquier tipo de dificultad o les ocasione incomodidad al tragar comprimidos convencionales, esto incluye pacientes pediátricos, geriátricos, psiquiátricos así como pacientes hospitalizados, encamados o personas que no tienen acceso al agua (Abay & Ugurlu, 2015).

Las compañías de este ramo han encontrado en las ODTs, una accesible oportunidad para incursionar en el mercado a través de atractivos productos que presentan distintas propiedades farmacotécnicas, el interés por estas innovaciones ha crecido en los últimos años, cuyo objetivo es destinar dicha tecnología a la mayor parte de medicamentos que se encuentren comercializados hoy en día, buscando beneficiar a toda la población.

4.2. Definiciones aceptadas en la actualidad para ODTs

El CDER (Centro para Evaluación e Investigación de Medicamentos) una división de la FDA, elaboro en 1998, la siguiente definición para una ODT (del inglés Orally Disintegrating Tablet) como *“Una forma de dosificación sólida conteniendo sustancias medicinales con una rápida desintegración, usualmente en materia de segundos, cuando es colocada sobre la lengua”*. El inconveniente a esta definición es la falta de especificación sobre el límite de tiempo en el que debe ocurrir el proceso de desintegración, finalmente la FDA, atendería esta situación con la publicación en el 2008 de la *Guía para la Industria: Tabletas de Desintegración Oral*. Donde manifiesta preferentemente, un tiempo de desintegración *in-vitro* de aproximadamente 30 segundos o menos, utilizando la prueba de desintegración de la Farmacopea de Estados Unidos o su equivalente (FDA, CDER, 2008).

A pesar de que la FDA es un referente regulatorio en insumos de la salud para diversas agencias sanitarias a nivel mundial, se debe considerar que esta categoría de forma farmacéutica carece de nomenclatura única y criterios homologados globalmente. Por ejemplo, la Farmacopea Europea y la Farmacopea Británica define las formas farmacéuticas orodispersables, como *“aquellos comprimidos no recubiertos destinados a colocarse en la boca donde se dispersan rápidamente antes de ser tragados en un tiempo menor a 3 min”*. En el caso de la Farmacopea Japonesa define a las ODTs como *“Tabletas que se disuelven o desintegran rápidamente en la cavidad oral”* (Tabla 1) (Saharan, Singh, & Vandana, 2017).

Tabla 1. Otras denominaciones comúnmente empleadas para referirse a las ODTs.

Zona geográfica	Términos asociados a los sistemas de desintegración inmediata	Por sus siglas en ingles
EUA-América del Norte	Tabletas de desintegración oral	ODTs
FDA (CDER)	Tabletas de rápida desintegración oral	ODTFs
	Tabletas de rápida desintegración	FDTs
	Tabletas de disolución bucal	MDTs
	Tabletas de disolución rápida	QDTs
	Mini-tabletas de desintegración oral	ODMTs
Unión Europea Farmacopea Europea	Tabletas orodispersables	ODTs-QDTs
Reino Unido Farmacopea Británica		
Japón Farmacopea Japonesa	Tabletas no recubiertas de desintegración oral	

No se debe confundir las tabletas de desintegración rápida con comprimidos sublinguales y/o comprimidos masticables. En la figura 4 se detallan las características de cada forma de dosificación.

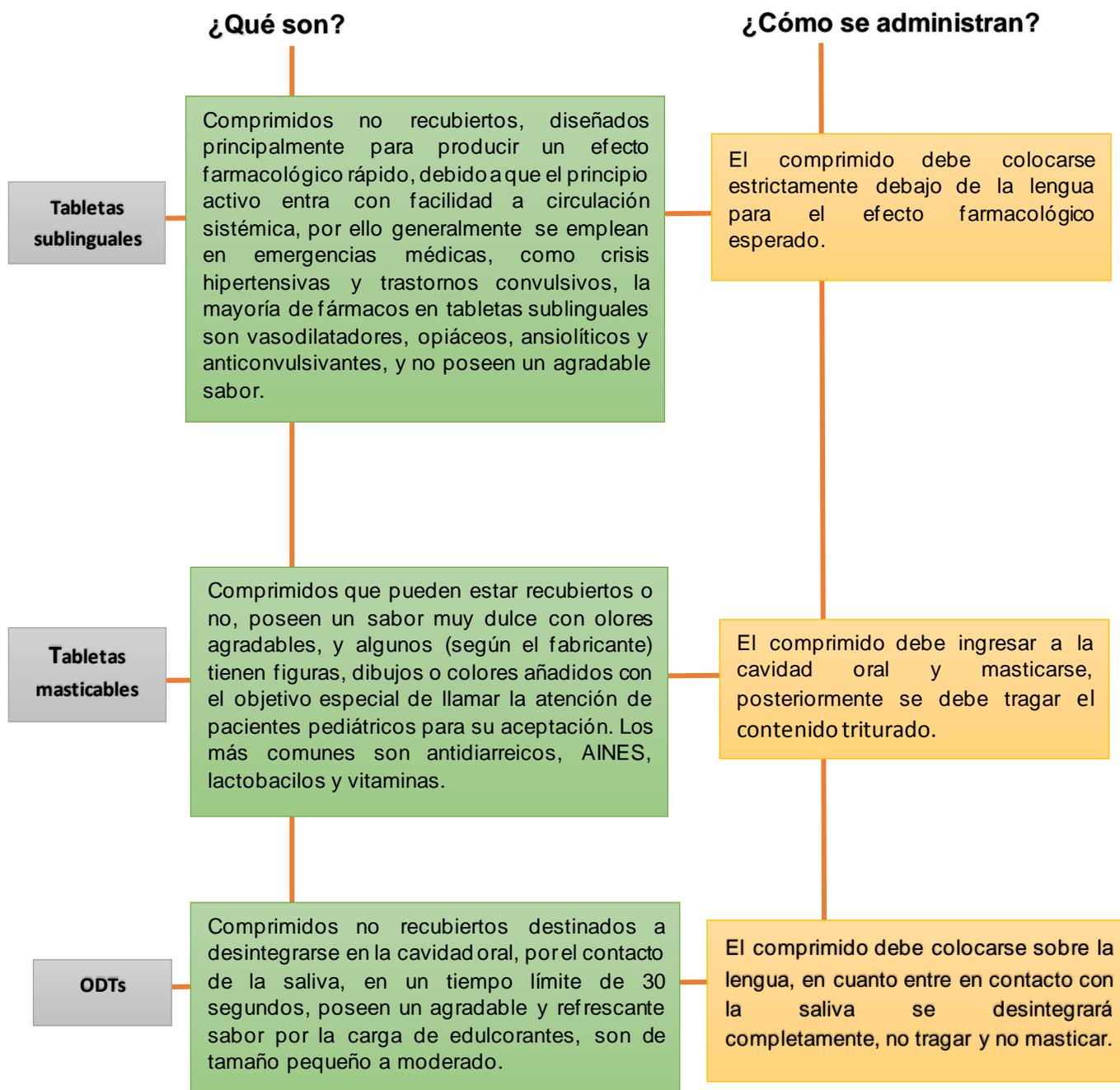


Figura 4. Mapa diferencial sobre ODTs, tabletas sublinguales y masticables. (Moreno, 2014)

4.3. “Pros, contras y criterios ideales que deben cumplir las ODTs”

En la tabla 2, se presentan las ventajas y desventajas que representan los comprimidos de desintegración oral, al igual que los criterios ideales que deben reunir estas, para asegurar su calidad (Akdag, Gulsun, Izat, & Cetin, 2019).

Tabla 2. Ventajas, desventajas y criterios ideales para ODTs. (Akdag, y otros, 2019)

Ventajas	Desventajas	Criterios ideales de ODTs
Fácil de administrar a pacientes geriátricos, psiquiátricos, pediátricos, personas en cama, con disfagia y que han sufrido un accidente cerebrovascular	Sensación “arenosa” por incorrecta elección de excipientes, se pueden generar residuos en la cavidad oral, lo que resulta incómodo para los pacientes.	Se desintegran en un tiempo menor a 30 segundos
Adherencia al tratamiento		Tienen la misma apariencia física que una tableta convencional
No se requiere agua para su administración		Son portátiles, se pueden llevar a donde sea sin riesgo de fracturarse
Aumenta la biodisponibilidad del API	En algunas formulaciones a veces se requieren blisters que los protejan de perder peso.	No tienen que dejar residuos en la cavidad oral
Leve reducción en metabolismo de primer paso. (absorción pregástrica)		Enmascarar sabor del API
Permite la combinación de principios activos en una misma fórmula.		Mantienen su estabilidad física y química frente a la humedad.
Fabricación por medio de equipos convencionales	Tabletas >500 mg se desintegran lentamente, hasta tiempos arriba de un minuto.	Deben estar acondicionadas en blíster sencillos y prácticos de usar
Poseen un sabor refrescante y/o agradable.		Precio competitivo en el mercado

4.4. Tendencia actual del mercado global para ODTs.

Desde la introducción de esta novedosa forma de dosificación en el mercado estadounidense, las ODTs se han expandido constantemente debido a su alta demanda por parte de los pacientes o compradores que encabezan algunas instituciones de salud, por consecuencia su amplia cartera de productos ha crecido aceleradamente. Los estudios de mercado muestran que más del 50% de la población estadounidense prefiere ODTs sobre la administración de formas sólidas comúnmente utilizadas, como lo son tabletas y cápsulas convencionales. También se evidenció que aproximadamente el 70% de los pacientes tienden a preguntar a los médicos de cabecera si su medicamento se encuentra disponible como tableta de desintegración oral. (Matoug, Rashid, Alany, & ElShaer, 2015). Aunado a esto, un estudio reciente realizado por *Catalent Pharma Solutions*, demostró que la tasa de adherencia al tratamiento en esos pacientes ha aumentado del 81% a 98.5% cuando deciden optar por medicamentos en forma de ODT. Además, no sólo el sector industrial invierte mucho dinero en el desarrollo de esta tecnología; algunos grupos de investigación de instituciones públicas también estudian formulaciones y procesos de fabricación, esto se refleja en el número de publicaciones de ODTs cada año, ya que ha aumentado de 67 documentos y patentes en 2002 a más de 600 en 2013, reflejando un interés por seguir investigando nuevas formulaciones con distintos fármacos (Matoug, G. y otros, 2015).

En 2004, la empresa *Technology Catalysts International*, declaró que los ingresos por ventas de ODTs superaron los \$USD 2 mil millones, un aumento del 20% desde 2003 y el mercado continuó logrando un crecimiento anual del 20% hasta el año 2015, con una penetración creciente de ODTs genéricos, esto se debe a que la transferencia de tecnología resulta redituable a medicamentos genéricos que precisamente no tienen patente, y sólo se deben demostrar estudios de bioequivalencia, lo que permite una sana competencia, además es un acto positivo porque se puede estudiar la compatibilidad de más fármacos para ser adaptados como ODTs, si el resultado es satisfactorio tienen la aprobación de la FDA y pueden entrar al mercado, así el paciente tendrá la elección de adquirir un medicamento en más de una presentación. Con respecto al dominio del mercado global, Japón dominó el 52% de las ventas de ODT en 2009, después le sigue Europa con un 23% y EE. UU. Con el 20%, el otro 5% se dividen en demás farmacéuticas. (Figura 5) (Matoug, G. y otros, 2015) En el 2017, la distribución del mercado cambió, esta vez se aprecia una fuerte participación de países asiáticos, como China e India, sumando a Japón como los países que más producen ODTs (Figura 6) (Market Watch , 2019).

Comparativa entre dominio del mercado global de ODTs entre 2009 y 2017.

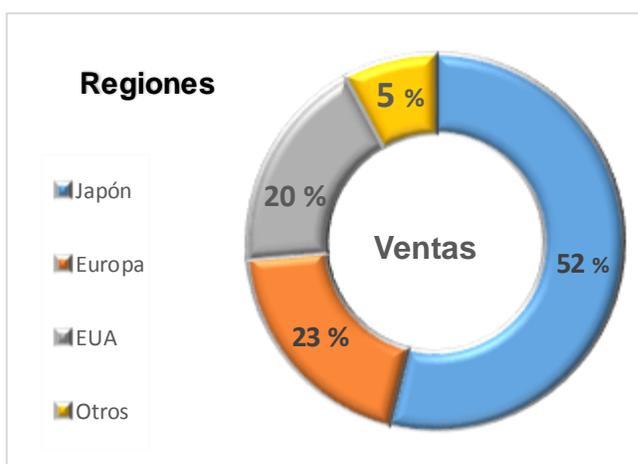


Figura 5. Dominio del mercado global de ventas ODTs en 2009. (Matoug, y otros, 2015)

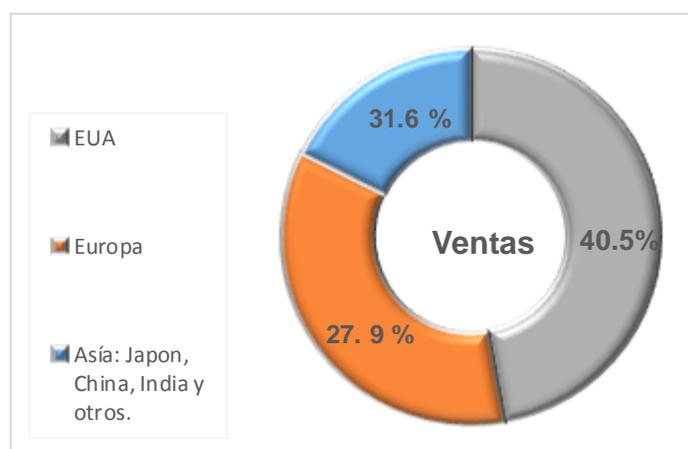


Figura 6. Dominio del mercado global de ventas ODTs en 2017. (Market Watch, 2019)

Entre Estados Unidos, UE y Japón se ha duplicado en los últimos años, aproximadamente más de 450 medicamentos como ODTs, tanto de prescripción médica como de libre venta (OTC) (Matoug, G. y otros, 2015).

Los principales intereses están sujetos a la rentabilidad de la producción y el costo que se percibe en el mercado, por ello, no es de extrañarse que aproximadamente el 92% de los medicamentos en el mercado mundial se distribuye entre tres categorías terapéuticas altamente comercializadas; los principales son medicamentos para tratar afecciones y que tienen acción farmacológica en el sistema nervioso central, estos contribuyen al mercado hasta un 50%, seguido por medicamentos para tratar enfermedades o dolencias del tracto gastrointestinal con un 29 %, medicamentos antieméticos, comúnmente dirigidos a pacientes en tratamiento de quimioterapia representa un 13 % y por último el 8 % lo encabezaban medicamentos antihistamínicos, AINES, cardiovasculares y otros más (Figura 7) (Kumar & Modi, 2019).

Categorías terapéuticas más empleadas en ODTs

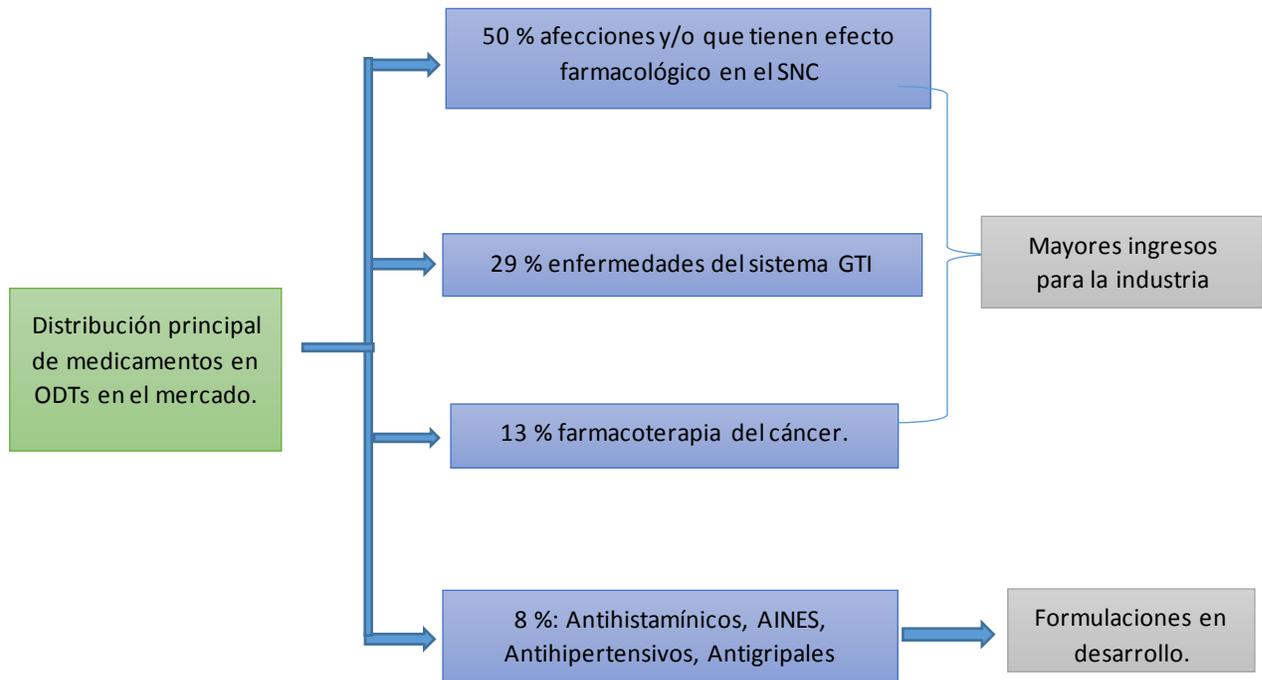


Figura 7. Esquema de la distribución principal de medicamentos en ODTs (Kumar & Modi, 2019)

Un estudio realizado por *Persistence Market Reserch* manifiesta que existe un mercado “sano y seguro” para la inversión de tabletas de desintegración oral, esto se debe a que las empresas con mayor capacidad científica e industrial a nivel mundial se enfocan en desarrollar patentes de ODTs con nuevos fármacos, lo que permite la distribución fragmentada para que nuevos intereses de empresas farmacéuticas se inclinen por medicamentos genéricos. El mercado se valoró en alrededor de \$ USD 12 mil millones en 2018 y se espera que el mercado mundial de tabletas de desintegración oral crezca a una tasa compuesta anual de aproximadamente 11.3% en los próximos cinco años, alcanzando así 21,300 millones de dólares para el año 2024. En la tabla 3 se muestran algunos productos comercializados en el mercado internacional.

Tabla 3. Productos ODTs disponibles en el mercado internacional (Hannan & Khan, 2017).

Nombre comercial	Principio activo	Dosis en mg	Grupo farmacológico	Compañía
Claritin® RediTabs® , Children's Dimetapp® Alavert® Zyrtec® Triaminic® Softchews®	Loratadina, Difenhidrina, Cetirizina	10	Antihistaminicos	Schering. Wyeth. Novartis. UCB Pharma
Feldene Melt®	Piroxicam	20	AINES	Pfizer
Tempra Quicklets® Tempra FirsTabs® Excedrin® QuickTabs	Acetaminofen	100 – 500		Bristol-Myers Squibb
Nurofen® Cibalginadue FAST®.	Ibuprofeno	200-400		Bristol-Myers Squibb
Nimulid MD Nimpain MD	Nimesulida	100		Novartis
Ralivia FlashDose®	Tramadol HCl	325/37.5	Analgésicos opiáceos	Biovail
Maxalt® Kemstro TM®	Benzoato de rizatriptán/Baclofen	5	Antimigrañoso/relajante muscular	Merck
Nurtec ODT®	Rigemepant	75	Antimigrañosos	Biohaven Pharmaceutical
Zomig-ZMT® and Rapimelt®	Zomilriptan	2.5	Antimigrañosos	AstraZeneca
Pepcid® ODT	Famotidina	20	Antagonistas de H ₂ (antiácidos)	Yamanouchi Inc.
Prevacid SoluTab	Lansoprazol	15-30	Inhibidores de la bomba de protones (antiácidos)	MEL-Tech
Zyprexa®	Olanzapina	5 - 20	Antipsicóticos atípicos	Lilly
Zofran ODT® Ondansetron ODT MosidMT, Propulsid ODT® Domray MD, Nasea OD	Ondansetron/ Ramosetron	2-8	Antieméticos	Glaxo Smith Kline Yamanouchi
Risperdal®	Risperidona	0.5 – 2	Antipsicótico de 2 ^{da} generación	Janssen
Zelapar™	Selegilina	1.25 - 3	Antiparkinsoniano/antidepresi vo	Valeant
Zolpidem ODT	Zolpidem tartrato	10	Sedante e hipnótico	Bausch Health, Canada Inc
Klonopin® Wafers	Clonazepam	0.125-2	Sedante, anticonvulsiantes, miorrelajante)	Roche
Orapred ODT	Prednisona	15	Analgésicos corticoides	Shionogi Lt.
Imodium Instant Melts	Loperamida, Hioscina	0.125 – 2	Antiespasmódicos	Janssen
Propulsid® Quicksolv®	Cisaprida*H ₂ O	5 - 10	Agente procinético gastrointestinal	Janssen
Romilast	Montelukast	4 – 10	Antagonista de leucotrienos	Ranbaxy Labs Ltd.
Remeron® SolTab®	Mirtazapina	15-30	Antidepresivo.	Organon Inc.

4.5. Productos en desarrollo en Estados Unidos de América.

En diciembre de 2018, Biohaven Pharmaceutical Holding Company Ltd. Anunciaron resultados positivos de un ensayo clínico aleatorizado y controlado de Fase 3 que evaluó la eficacia y seguridad del fármaco Rimegepant disponible en tabletas de desintegración oral, la forma en cómo se fabricaron estos comprimidos fue por medio de la tecnología de Zydys®. En febrero del 2020 recibió la aprobación de la FDA para ser comercializado, actualmente se encuentra en el mercado norteamericano bajo el nombre comercial de Nurtec ODT® (Rimegepant), y presume de ser el primer y único tratamiento para la migraña aguda en adultos disponible como tableta de liberación rápida, con un efecto de eficacia sostenida hasta por 48 horas después de una dosis única, también es el último medicamento ODT en ser aprobado por parte de la FDA. En la tabla 4 se evidencian los fármacos incorporados como ODTs en los últimos 4 años.

A noviembre de 2019, se están estudiando 144 ensayos clínicos para tabletas de desintegración oral en Estados Unidos, de los cuales 16 se encuentran en la Fase 2, 27 en fase 3 y 8 en fase 4, respectivamente (Persistence Market Research, 2019). En la tabla 4 se evidencian algunos medicamentos incorporados como ODTs en los últimos 4 años.

Tabla 4. Medicamentos ODTs aprobados por la FDA en los últimos 4 años.

Fármaco	Nombre comercial	Aprobación FDA	Referencia
Metilfenidato	Cotempla XR-ODT	19 junio 2017	(Cotempla XR-ODT™ Optumrx, 2017)
Lansoprasol (LR)	Prevacid® SoluTab	04 diciembre 2018	(Prevacid® SoluTab, Mylan, 2018)
Sulfato de anfetamina	Evekeo™ ODT	30 enero 30 2019	(Evekeo ODT™ Optumrx, 2019)
Mitiglinida	GLUBES ODTAB®	14 junio 2019	(Persistence Market Research, 2019)
Meloxicam	Qmiiz® ODT	19 octubre 2019	(Qmiiz ODT™ Optumrx, 2018)
Rimegepant	Nurtec ODT®	27 febrero 2020	(Nurtec™ ODT Optumrx, 2020)

4.6. Aspectos que se deben considerar en el desarrollo de formulaciones para ODTs.

En el desarrollo de una formulación para tabletas de desintegración oral, se deben seguir recomendaciones importantes en la elección de fármacos y excipientes, previendo la vía de fabricación por la cual se obtendrán los comprimidos, si bien no son criterios obligatorios, lo adecuado es considerar estas generalidades para elaborar de forma fácil y rápida las ODTs sin comprometer los objetivos de la formulación, ahorrando costos, personal y tiempo de operación, de lo contrario se deberán emplear procedimientos rigurosos para otorgar compatibilidad a toda la materia prima que integra la fórmula.

A continuación, se describen de forma general las características que deben poseer los fármacos de interés para la elaboración de sistemas bucodispersables (Minash & Kumar, 2017).

“Criterios para fármacos candidatos”

- Tener la capacidad de difundirse y absorberse en el epitelio de la zona TIG superior ($\log p > 1$, preferentemente un $\log p > 2$).
- Preferentemente capacidad para penetrar la mucosa bucal.
- Al menos parcialmente no ionizado en el pH de la cavidad oral, que oscila entre 6.5 – 6.8. Se pueden considerar fármacos con un pK_a de 4.5 (Ej. Loratadina) hasta 8.0 (Ej. Ondansetron) (Vishali & Damodharan, 2020).
- Peso molecular pequeño a moderado (< 500 Da) (Comoglu & Ozyilmaz, 2019).
- Optar por fármacos que se empleen a dosis bajas, preferiblemente igual o menor a 50 mg (Vishali & Damodharan, 2020).
- Principios activos que no presenten sabores amargos, desagradables, u olores fuertes.
- Algunos fármacos suelen ser más higroscópicos que otros, por lo cual, estos se deben acondicionar en un embalaje seco y con agentes absorbentes o desecantes con el fin de no comprometer su estabilidad.

Al tratarse de una liberación rápida, se debe elaborar una matriz que al entrar en contacto con la saliva se desintegre inmediatamente liberando el fármaco al medio y así empiece el proceso de absorción desde la cavidad bucal, en el caso particular de que el fármaco no posea la capacidad de penetrar la mucosa oral, este se debe dispersar en la saliva, para posteriormente ingerirse y que el fármaco se absorba a través del tracto gastrointestinal (Nagar, y otros, 2011). De ahí radica la importancia de seleccionar minuciosamente cada elemento que integrarán las tabletas.

Los excipientes principalmente empleados en la elaboración de ODT son un superdesintegrante, un diluyente, un lubricante, opcionalmente un agente de hinchamiento, edulcorantes y algunas formulaciones suelen emplear agentes efervescentes, agentes tensoactivos para romper la tensión superficial con el objetivo de mejorar la solubilidad de la tableta y en algunas casos se usan colorantes para darle una forma más llamativa, esto es especialmente útil para medicamentos prescritos a niños, cabe destacar que la mayoría de ellos son relativamente de bajo costo y fáciles de manipular (Nagar, y otros, 2011).

A continuación, se presentan los criterios que deben cumplir los excipientes para emplearlos en ODTs (Santosh & Nagar, 2018).

“Criterios generales para la selección de excipientes”

- Se dispersa y se disuelve en la boca en pocos segundos sin dejar ningún residuo.
- Puede emplearse en grandes concentraciones, aproximadamente del 40 o 50 % del peso por unidad.
- Enmascara el sabor de los principios activos.
- Ofrece una sensación agradable en la boca.
- Permiten la carga suficiente del fármaco o varios principios activos.
- Deben presentar un punto de fusión preferiblemente entre 30-35°C, en el caso particular de granulación por fusión como vía de fabricación.
- No presentan olores desagradables.
- Fáciles de manipular durante todo el proceso de fabricación.
- Preferentemente deben poseer buenas o excelentes propiedades de flujo.
- Deben exhibir una baja higroscopicidad.

4.7. Mecanismo de regulación y aprobación en medicamentos ODTs por FDA

Anteriormente se ha explicado que, las ODTs se pueden encontrar tanto en medicamentos genéricos como de patente (innovadores). Sí es el caso de un medicamento genérico de libre venta puede que no requiera necesariamente la aprobación por parte de la FDA, esto dependerá únicamente si los fabricantes solicitan y se apegan a una monografía OTC disponible, estas monografías establecen las condiciones bajo las cuales la FDA predetermina mediante ensayos de laboratorio que un medicamento es seguro y eficaz para su libre venta, lo que permite ser más flexible para su comercialización debido a que se trata de medicamentos que no requieran una supervisión obligatoria de un profesional de la salud y pueden ser adquiridos por los pacientes fácilmente sin una receta (FDA - ANDA, 2020). Una vez que una monografía OTC es validada y publicada en el registro federal de Estados Unidos, las compañías farmacéuticas interesadas pueden apegarse a ésta y comercializar sus productos notificando únicamente la circulación del o los genéricos ante la FDA.

Para el caso de los fármacos que sean de libre venta pero no exista una monografía disponible o bien, se trate de un genérico que requiera una prescripción médica para su adquisición, los interesados deberán enviar una *solicitud abreviada de nuevos fármacos* (ANDA, por sus siglas en inglés) a la FDA, las aplicaciones de medicamentos genéricos se denominan "abreviadas" porque generalmente no se requiere que incluyan datos preclínicos (ensayos en animales) y clínicos (ensayos en humanos) para establecer la seguridad y la eficacia. Los solicitantes de genéricos deben demostrar científicamente que su producto funciona de la misma manera que el medicamento innovador (FDA - ANDA, 2020).

Las solicitudes enviadas son evaluadas por el Centro de Evaluación e Investigación de Fármacos (CDER). La cual determina que el producto genérico funciona de la misma forma que un medicamento de patente, a través de la medición del tiempo que tarda el fármaco genérico en entrar al torrente sanguíneo en voluntarios sanos. Esta demostración de "bioequivalencia" da la tasa de absorción, o biodisponibilidad del medicamento genérico permitiendo así poder identificar si es o no equivalente terapéuticamente al de patente, si la biodisponibilidad es la misma se determina que el medicamento genérico conduce al mismo efecto farmacológico en dosis, forma farmacéutica y vía de administración que el de patente y por lo tanto puede llegar a ser intercambiable (FDA - ANDA, 2020).

Se debe externar que la bioequivalencia no debe ser vista únicamente como una herramienta para comercializar medicamentos genéricos, sino más bien como un compromiso con la sociedad por parte de las compañías farmacéuticas de garantizar que los medicamentos genéricos cumplen con todas las garantías de seguridad y eficacia existentes a un precio más accesible para los pacientes.

Por último, la publicación de *Productos Farmacéuticos Aprobados con Evaluaciones de Equivalencia Terapéutica* (comúnmente conocida como el *Libro Naranja*) añade e identifica todos los productos farmacéuticos aprobados que lograron demostrar bioequivalencia conforme a las bases de evaluación en seguridad y eficacia por la FDA, además en este libro se pueden encontrar las patentes y exclusividad de o los fabricantes acreedores (FDA -Orange Book, 2020).

Las compañías farmacéuticas que deseen desarrollar medicamentos innovadores en busca de una patente con fines de comercialización deberán enviar una solicitud de nuevo fármaco en investigación (IND, por sus siglas en inglés) a la FDA, para esta modalidad existen dos fases, la primera es IND-Investigación y la segunda IND-Comercial, en la primera se evaluarán los ensayos preclínicos de tal forma que la FDA dictaminará con la evidencia presentada si es seguro y pertinente realizar ensayos clínicos y así evitar riesgos innecesarios en los sujetos de prueba, si la FDA da el visto bueno se dará inicio ahora a los ensayos clínicos presentando una IND de comercialización, en la cual deberá entregar la documentación de todos los resultados que se obtuvieron en las fases clínicas, determinando una dosis, forma farmacéutica, vía de administración y contraindicaciones o reacciones adversas que se pudieron presentar durante los ensayos, así como el control de calidad al cual fue sometido el producto y las instalaciones para su fabricación, si no existe la evidencia suficiente corre el riesgo del rechazo de la solicitud (Figura 28) (FDA - IND, 2020).

4.7.1. Regulación en Europa

En Europa el organismo encargado de la regulación de medicamentos genéricos e innovadores incluyendo aquellos disponibles como tabletas de desintegración oral, es la Agencia Europea de Medicamentos (EMA – Europa EU, por sus siglas en inglés) La cual expone los lineamientos que deben cumplir los fabricantes interesados en producir ODTs, es obligatorio seguir las recomendaciones e instrucciones que dicta la EMA para así poder comercializar medicamentos al menos dentro de los países que integran la unión europea.

En materia de regulación sanitaria básicamente se debe cumplir el mismo procedimiento que cualquier otro medicamento que se desee comercializar en territorio estadounidense, con respecto a la figura 8, se puede observar que la mejor opción aparentemente para producir ODTs es a través de fármacos genéricos de libre venta, al ser un mecanismo regulatorio más sencillo y rápido sin la aprobación de FDA, aunque tal vez no todas las moléculas sean candidatas y representen limitaciones para ser incorporadas en sistemas de liberación oral es ahí donde se deberá hacer uso de las diversas tecnologías para fabricar ODTs y resolver los retos de formulación.

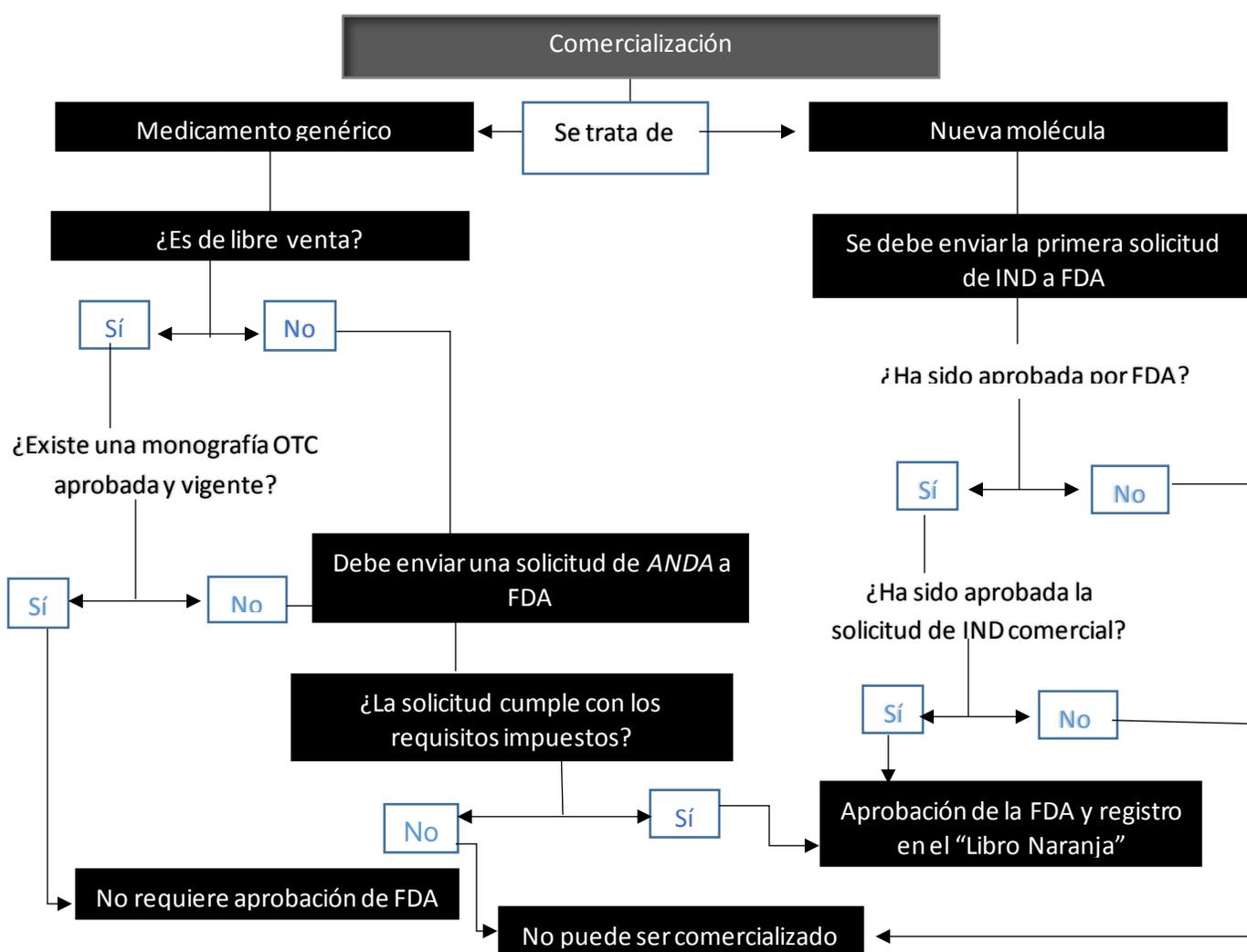


Figura 8. Diagrama del mecanismo de regulación y aprobación para comercialización de medicamentos (FDA - ANDA, 2020), (FDA - IND, 2020).

5. MÉTODOS DE FABRICACIÓN PARA ODTs.

Las empresas farmacéuticas interesadas en desarrollar sistemas de desintegración oral deben elegir una vía de fabricación que más se ajuste a los objetivos de su formulación planteada, analizando la capacidad de manufactura, esto significa, examinar las disposiciones y/o limitaciones técnicas y físicas que presenta la planta industrial, en cuanto a equipos-máquinas, personal calificado y tiempos de operación previstos, con la intención de asegurar la calidad de los comprimidos y no afectar a otras líneas de producción.

Los procesos de fabricación se pueden clasificar en:

5.1 Tecnologías convencionales

La literatura acerca de ODTs, se refiere a las tecnologías convencionales como métodos o técnicas de fabricación que se diseñaron originalmente para la obtención de otros productos farmacéuticos, como son liofilizados, gránulos, polvos para suspensión y tabletas convencionales, pero que la industria farmacéutica decidió enfocar dichas técnicas, también, hacia la producción a escala de tabletas de desintegración oral, debido a la experiencia-conocimiento en esos procesos y su rentabilidad (Roy, 2016).

5.2 Tecnologías patentadas de fabricación.

Las tecnologías patentadas toman como base a las técnicas convencionales, para a partir de ahí realizar ciertas modificaciones y/o nuevas adaptaciones en las etapas del proceso de fabricación o en el embalaje, los nuevos sistemas y productos ODTs resultantes obtienen el registro de patente (Nagar, y otros, 2011).

5.3 Tecnologías patentadas aplicadas a la elaboración de matrices para tableteado.

La mayoría de los autores describen a las tecnologías patentadas como una clasificación absoluta para fabricar ODTs, sin embargo, es importante señalar que no todas las tecnologías patentadas realizan intervenciones en las etapas de procesamiento, sino más bien algunas de estas, están destinadas a la elaboración de materiales y matrices de excipientes para ser empleadas en tableteadoras convencionales y no necesariamente modifican ninguna etapa de proceso de alguna vía de fabricación (Roy, 2016).

5.1. Tecnologías convencionales empleadas para la fabricación de ODTs

Se caracterizan por ser de bajo y mediano costo de operación, aunque muchas de ellas se caracterizan por presentar grandes ventajas también presentan limitaciones significativas para ser aplicadas en algunos fármacos y excipientes, es recomendable realizar un estudio de factibilidad, con el fin de evitar problemas durante la fabricación y no comprometer los atributos de calidad de las ODTs.

Liofilización

Este proceso consiste en disolver los principios activos y excipientes en una matriz soluble, que generalmente se trata de una solución acuosa (disolvente). La mezcla se vierte en moldes de blíster preformados, estos pasan a través de un sistema de congelación, para después remover el disolvente, (sublimación) que por lo general es agua, algunos fabricantes deciden realizar una sublimación secundaria, obteniendo así solamente una película muy fina de principios activos y excipientes (Figura 9). Las tabletas resultantes, generalmente presentan un bajo peso y tienen una estructura altamente porosa lo cual permite una disolución rápida. Estas se disuelven casi instantáneamente en cuanto se colocan sobre la lengua para liberar el fármaco incorporado. Todo el proceso de liofilización se realiza a temperaturas controladas, por lo que se eliminan los efectos térmicos adversos que puede afectar la estabilidad del medicamento durante el procesamiento, el costo del proceso aumenta con relación a la cantidad de blíster preformados disponibles, este embalaje (termosellado) evita la fractura de las tabletas que suelen ser frágiles (Tambe, 2018).

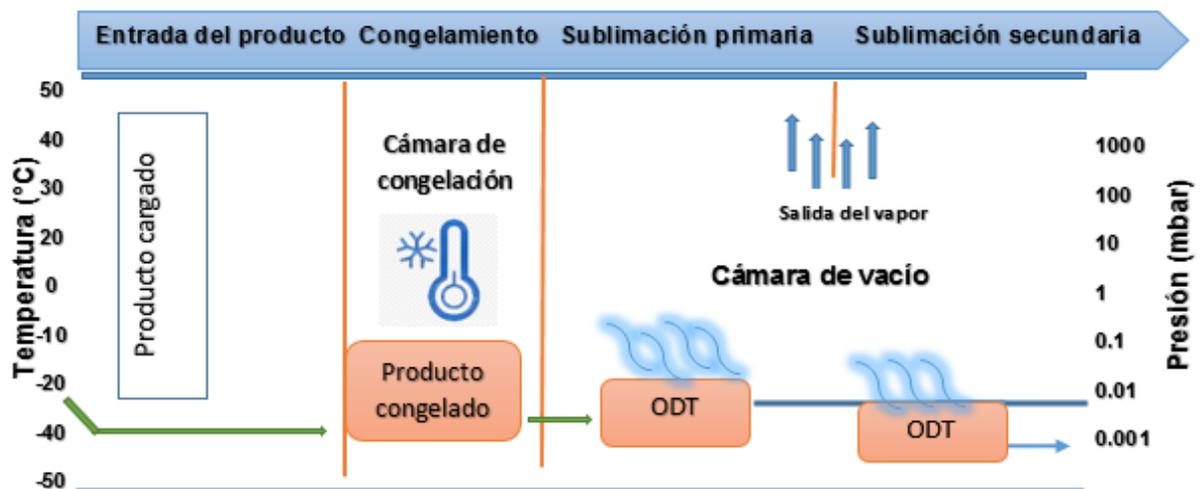


Figura 9. Proceso general de liofilización con doble sublimación enfocada a ODTs. Tomada y modificada de (Tambe, 2018).

Moldeo

Las tabletas obtenidas por esta tecnología están generalmente compuestas de ingredientes solubles en agua, a excepción de algunas formulaciones que recurren al uso de excipientes insolubles. La mezcla en polvo se atomiza o disuelve con un solvente (agua o etanol) para otorgar porosidad a las futuras tabletas. La mezcla se coloca en placas de matrices fundidas para eliminar el disolvente, o bien, en algunos casos se aplica aire, posteriormente se ejerce una baja compresión en dichos moldes. La presión aplicada debe ser inferior a la utilizada en tabletas convencionales. Por ello esta tecnología también se conoce como compresión – moldura (Figura 10). Debido al control y ajuste de la baja presión ejercida en la mezcla, se crea una estructura altamente porosa que mejora la disolución. Las tabletas moldeadas se desintegran más rápidamente y proporcionan un sabor mejorado debido a sus componentes de azúcar que son altamente solubles en agua. Sin embargo, las tabletas moldeadas generalmente no tienen una alta resistencia mecánica. Las posibilidades de rotura de las tabletas moldeadas durante el manejo de la tableta y la apertura de los bolsillos de las ampollas son muy altas. La resistencia mecánica y la buena desintegración de las tabletas se pueden mejorar mediante el uso de equipos no convencionales y mediante blíster que aseguren la integridad de los comprimidos (Santosh & Mudili, 2018).

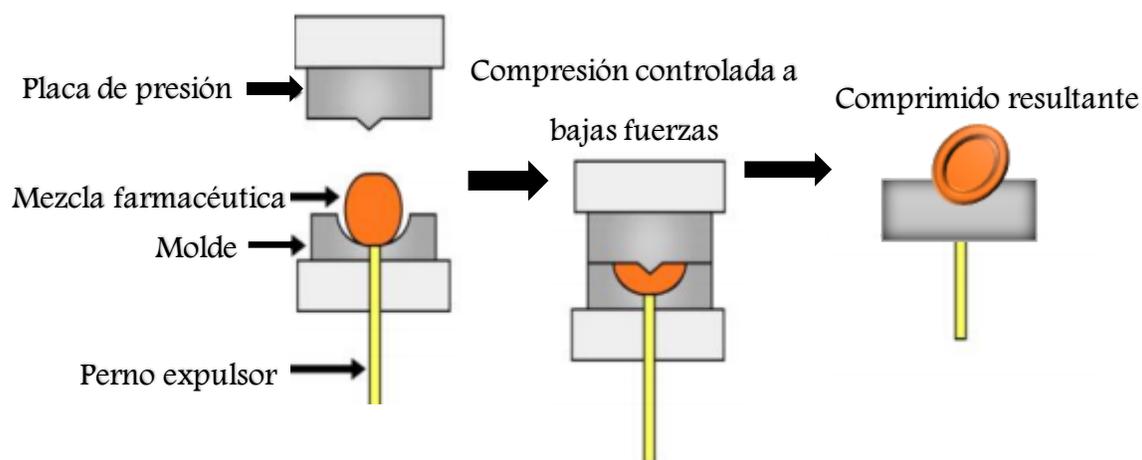


Figura 10. Esquema general de moldeo por compresión. Tomada y modificada de (Santosh & Mudili, 2018)

Extrusión de una pasta

Esta tecnología implica básicamente en ablandar una “mezcla activa”, denominada así, porque la integran principios activos y excipientes, para lograrlo, se usa como disolvente al polietilenglicol solubilizado en agua-metanol, que será aplicado a la mezcla, y ésta, pasará a través de un extrusor o jeringa especializada, que lleva a cabo la expulsión de una pasta ablandada en forma cilíndrica para después ser cortada en segmentos uniformes, usando una cuchilla caliente para formar tabletas (Figura 11). Esta técnica es bastante favorable para enmascarar el sabor amargo de los excipientes y principios activos, pero suele ser ineficiente si no se cuenta con el equipo adecuado para tratar las mezclas farmacéuticas, además el ablandamiento de la mezcla está determinado por las propiedades de flujos de los excipientes y polímeros empleados (Santosh & Mudili, 2018).

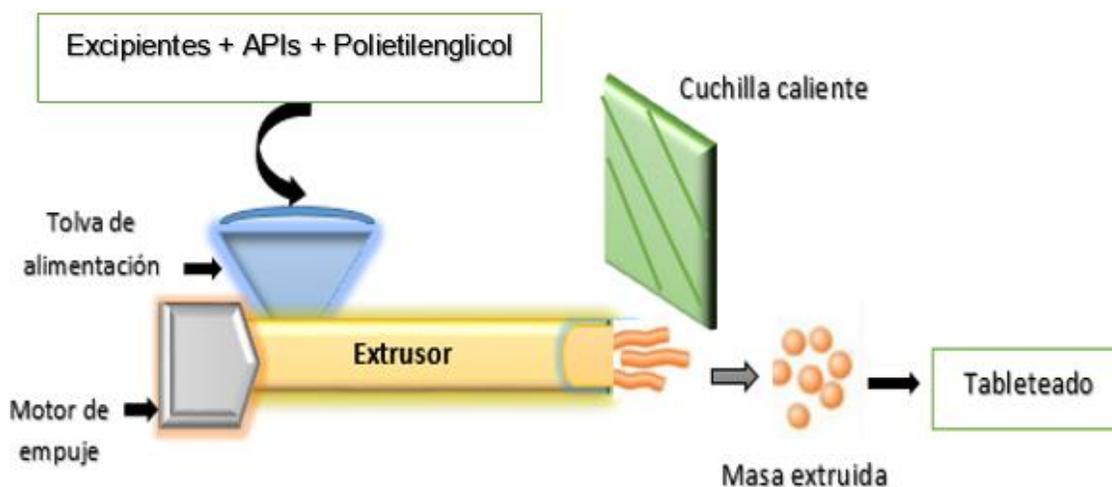


Figura 11. Esquemización del proceso “Extrusión de una pasta”. Tomada y modificada de (Pereira, Figueiredo, Fernandes, & Pinto, 2020).

Secado por pulverización

El secado por pulverización es un método para producir un polvo seco a partir de un líquido o una suspensión mediante el secado rápido con un gas caliente (Figura 12). Este método proporciona una rápida, económica y eficiente forma para eliminar disolventes, produciendo polvos altamente porosos y finos para su compactación.

Esta vía emplea gelatinas hidrolizadas y no hidrolizadas como agentes de apoyo, manitol como agente de carga, glicolato de almidón sódico o croscarmelosa sódica como agente desintegrante y un material ácido (por ejemplo, ácido cítrico) y / o material alcalino (por ejemplo, bicarbonato de sodio) para mejorar la disgregación / disolución de las tabletas (Santosh & Mudili, 2018).

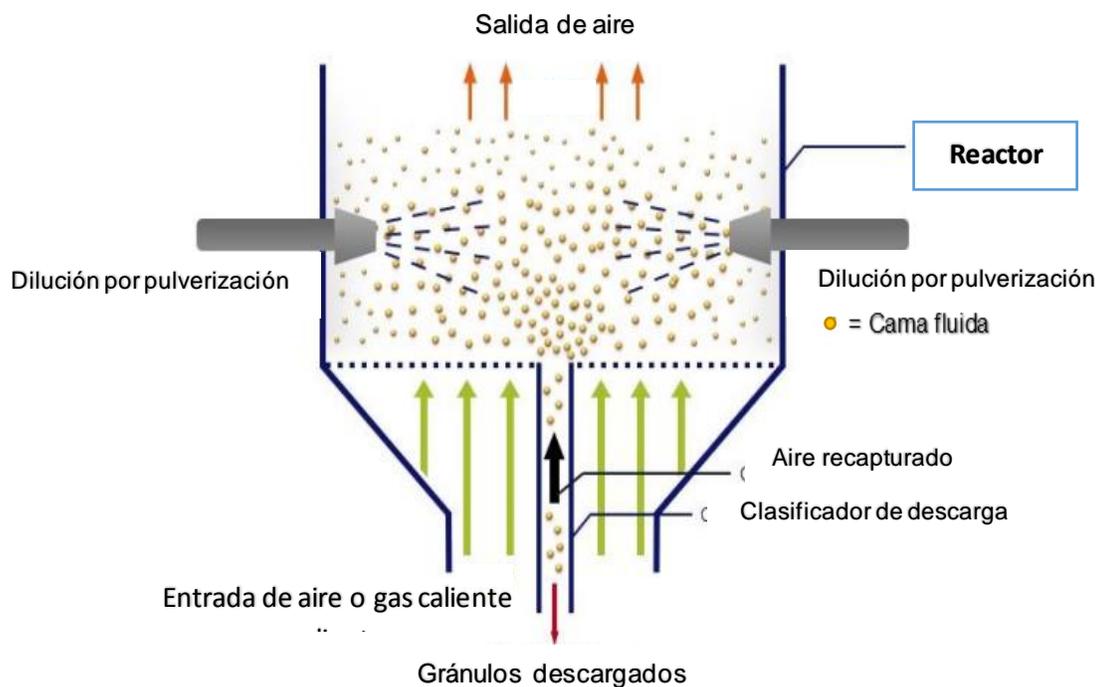


Figura 12. Esquema de secado por pulverización. Tomada y modificada de (Santosh & Mudili, 2018)

Sublimación: Las tabletas comprimidas que contienen excipientes altamente solubles en agua, pueden mostrar un comportamiento de disolución lenta, principalmente por la baja porosidad que generan las elevadas fuerzas de compresión, lo que reduce la penetración de agua en la matriz. Esta tecnología consiste en la adición de materiales volátiles, a la formulación de las tabletas, una vez hecho esto, se comprimen y posteriormente se eliminan los compuestos volátiles por medio de sublimación (Figura 13), lo que da como resultados comprimidos con estructuras extremadamente porosas, además exhiben buena resistencia mecánica y se estima una desintegración rápida, 15 segundos en saliva (Saharan, Singh, & Vandana, 2017).

Los materiales volátiles que se pueden utilizar son carbonato de amonio, urea, bicarbonato de amonio, alcanfor y hexametileno tetramina. En algunos casos suele utilizarse el timol, el mentol, el alcanfor, un ácido orgánico como el ácido adípico y el ácido graso como el ácido araquídico, el ácido mirístico, el ácido cáprico y el ácido palmítico (Aparna, y otros, 2018).

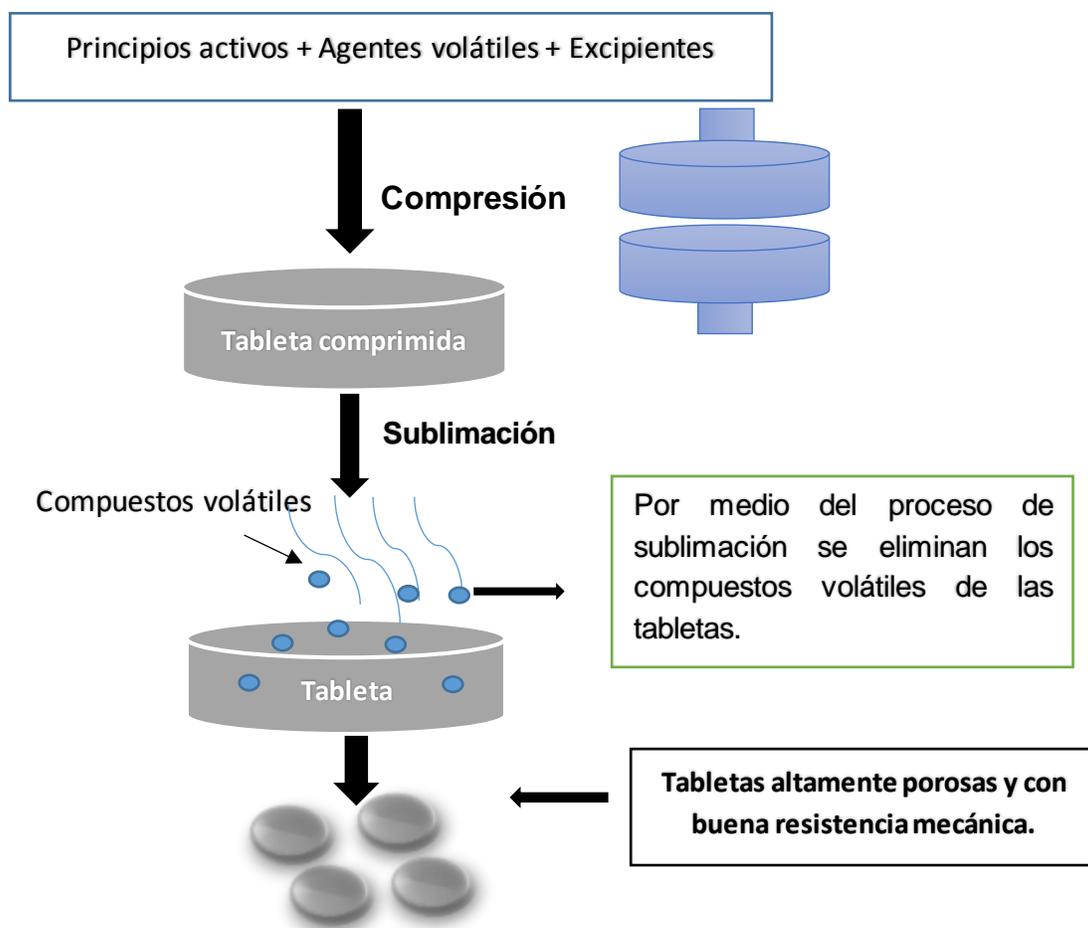


Figura 13. Proceso de sublimación para ODTs. Tomada y modificada de (Tambe, 2018)

Proceso de transición de fase

Consiste en mezclar dos polialcoholes con puntos de fusión diferente, uno alto y otro respectivamente bajo, por ejemplo: Una mezcla de polvos que contenga eritritol (punto de fusión: 122°C) y xilitol (punto de fusión: 93°C), se comprimen con demás componentes de la formulación, (diluyentes y lubricantes) posteriormente las tabletas resultantes se calientan a una temperatura entre sus puntos de fusión, durante 15 min, lo que propicia una fundición del polialcohol con menor punto de fusión (Figura 14). El resultado son tabletas con una estructura altamente porosa y un grado de dureza adecuado para soportar el estrés mecánico durante toda su manipulación (Santosh & Mudili, 2018).

P.F.= Punto de fusión

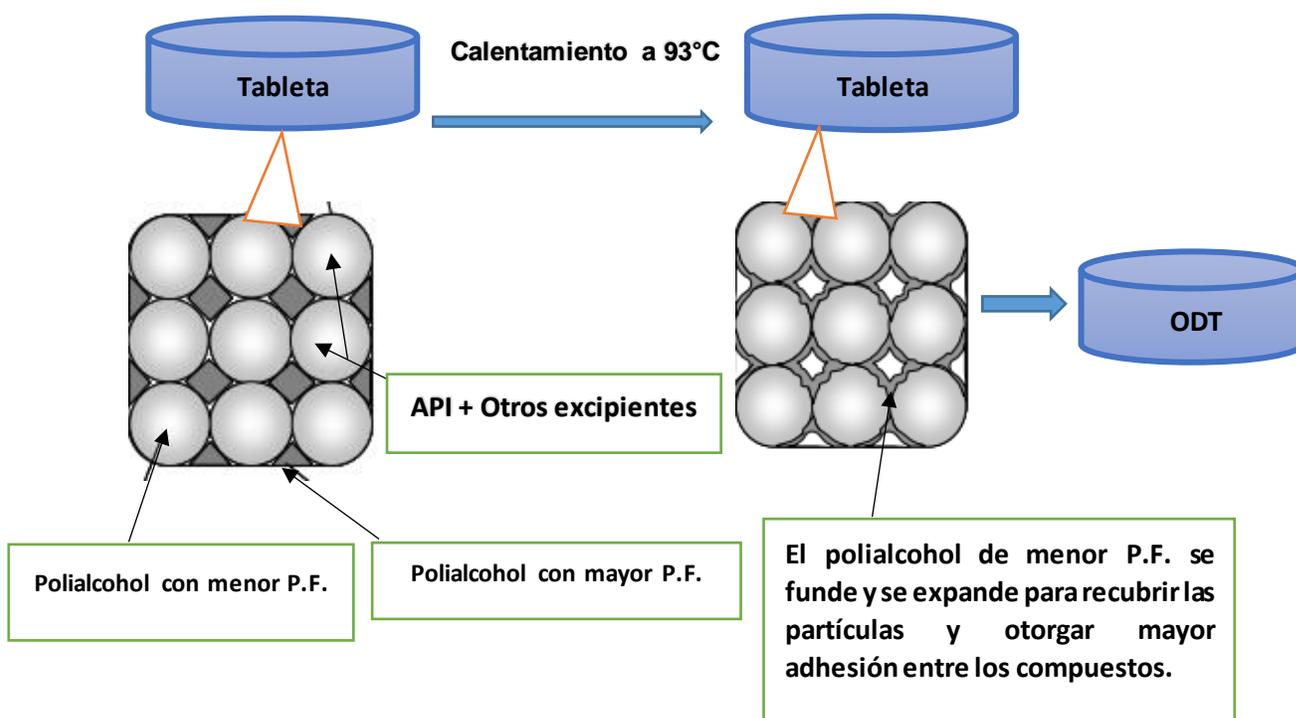


Figura 14. Representación de la unión de partículas mediante el método de transición-fase. Tomada y modificada de (Santosh & Mudili, 2018)

Granulación por fusión

Este proceso implica el uso de un aglutinante ceroso (Superpolystate®, PEG-6-estearato). Debido a que se trata de una cera hidrófila, con un punto de fusión de 32 – 37°C, permite la aglomeración de manera eficiente gracias a su capacidad para fundirse a temperaturas no elevadas, también se pueden considerar otras ceras hidrófilas que presenten un punto de fusión no mayor a 60°C. La ventaja de esta técnica en comparación con una granulación convencional es que no se necesita agua ni disolventes orgánicos. En este proceso, se utilizan mezcladores de alto cizallamiento, donde la temperatura del producto se eleva por encima del punto de fusión del aglutinante gracias a una camisa de calentamiento o por el calor de fricción generado por las cuchillas del impulsor (Figura 15). Las tabletas obtenidas tienen un alto grado de resistencia física la desintegración reportada por este proceso suele ocurrir en un tiempo menor a un minuto (Tambe, 2018).

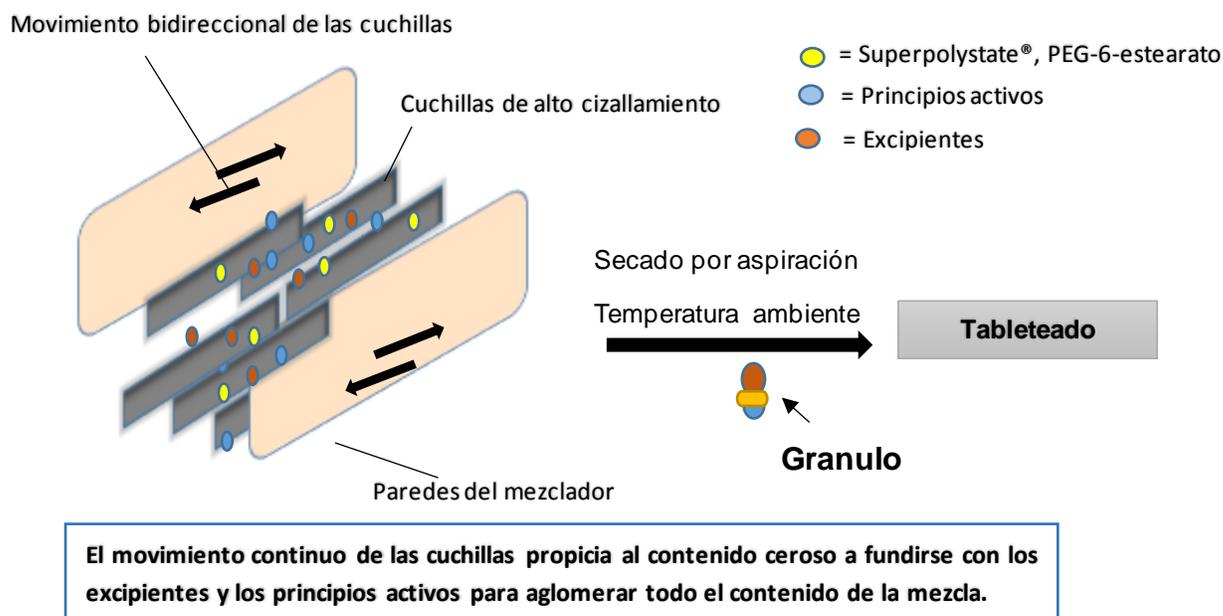


Figura 15. Representación del mecanismo de granulación por fusión.

Hilado de algodón de azúcar

Esta tecnología se llama así porque utiliza un mecanismo de “hilado” para producir una estructura cristalina similar al hilo que forma el algodón de azúcar. Este proceso implica la formación de una matriz de polisacáridos por la acción simultánea de fusión instantánea y fuerza centrífuga generada por rotación de la cámara (Figura 16).

La matriz formada se recristaliza parcialmente para conferirle buenas propiedades de flujo y compresibilidad. Esta matriz de algodón de azúcar se muele y se adiciona con los ingredientes activos y excipientes de elección, posteriormente la mezcla resultante, se comprime. Las tabletas fabricadas por este proceso son de naturaleza altamente porosa y ofrecen una sensación en la boca muy agradable debido a la rápida solubilización de azúcares en contacto con la de saliva. Sin embargo, la alta temperatura de procesamiento suele complicar la fabricación, especialmente a los medicamentos termolábiles, estos no pueden formularse utilizando esta tecnología debido a la alta temperatura del proceso (Santosh & Mudili, 2018).

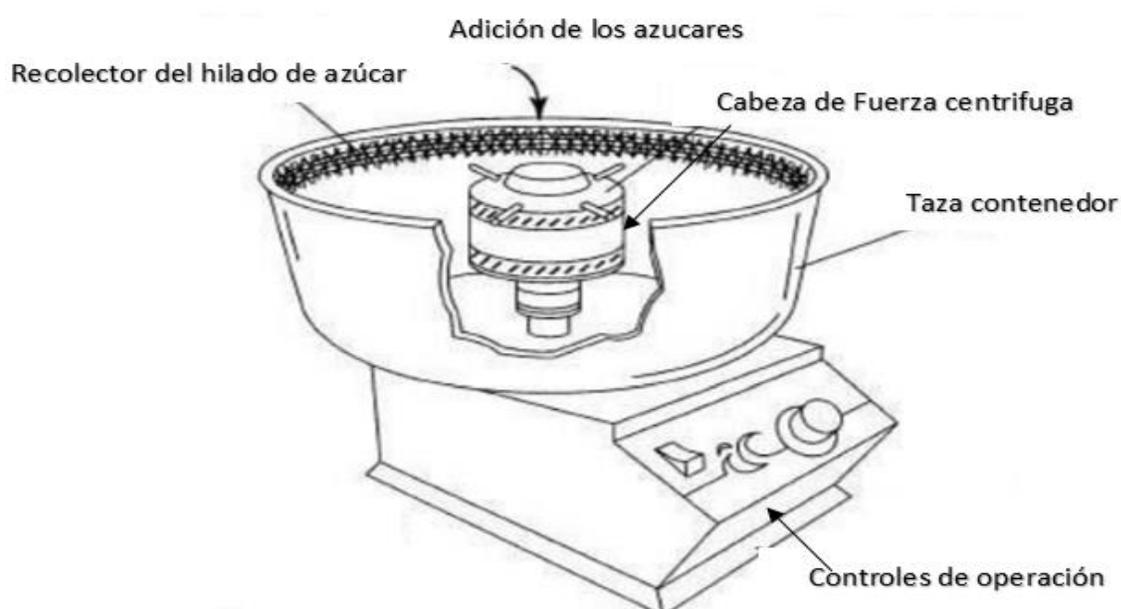


Figura 16. Máquina para el procesamiento del hilado de algodón de azúcar. Tomada y modificada de (Santosh & Mudili, 2018)

Compresión directa

Es la técnica más rentable de fabricar tabletas. El bajo costo de fabricación, los equipos convencionales, la cantidad de personal involucrado y el número limitado de pasos de procesamiento llevaron a que esta técnica fuera la preferible por la industria farmacéutica para enfocarla a la producción de ODTs (Figura 17).

Sin embargo, la desintegración y la disolución de tabletas comprimidas dependen directamente del efecto combinado de los excipientes, en especial aquellos denominados superdesintegrantes, estos deben ser compatibles con otros excipientes (edulcorantes y diluyentes) para esta vía de fabricación, con el fin de buscar un efecto sinérgico en cuanto a desintegración y aceptación del paciente. Es esencial elegir una concentración óptima de superdesintegrante, diluyente y edulcorantes para garantizar una rápida disgregación de las tabletas, se debe considerar las fuerzas de compresión empleadas, para evitar producir comprimidos con demasiada dureza, o de lo contrario obtener comprimidos con una alta friabilidad (Tambe, 2018).

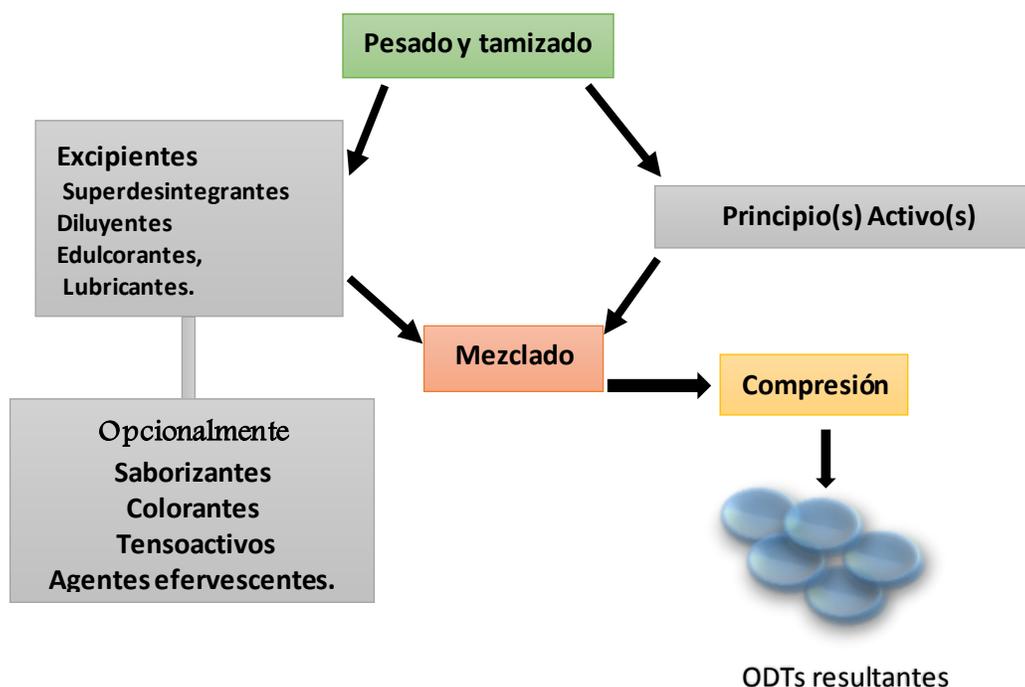


Figura 17. Esquematación del proceso de compresión directa. Tomada y modificada de (Aparna, y otros, 2018)

Los superdisgregantes promueven la penetración de agua y la dispersión en el núcleo del comprimido, liberando al medio los principios activos. Actualmente existe una diversidad de compuestos utilizados como agentes superdesintegrantes, algunos son de composición natural y otros sintéticos, los más descritos por la literatura son de naturaleza sintética como crospovidona, celulosa microcristalina (PH-301), croscarmelosa sódica, glicolato sódico de almidón, ácido alginico NF, polisacáridos de soja (EMCOSOY) Carboximetilcelulosa sódica, almidón pregelatinizado, carboximetil celulosa modificada y silicato de calcio (Hernández & Melgoza, 2014).

Los diluyentes son excipientes que están destinados para incrementar el volumen de polvo a comprimir, especialmente en formulaciones donde el principio activo es menor a 50 mg, facilitando el proceso de tableteo, ya que proporciona una cohesión adecuada y mejora el flujo de la mezcla, con el objetivo de asegurar la uniformidad de contenido del fármaco, por ello, son ampliamente idóneos para emplearlos por la vía de compresión directa, existen diversos productos que no sólo fungen como diluyentes, sino que ofrecen características de desintegración, baja higroscopicidad y buenas propiedades organolépticas, además la cantidad de su uso puede variar de un 5-80% p/p (Telaprolu, Anjaneyulu, & Reddy, 2019). Por estas razones los diluyentes forman parte indispensable en las formulaciones de ODTs, especialmente las celulosas microcristalinas, grados como AVICEL PH 102, 103, 200 y 301 para su uso en compresión directa (Sherif & Hindi, 2017).

Los edulcorantes constituyen una de las piezas clave fundamentales en la formulación para el enmascaramiento del sabor de los principios activos, que generalmente suelen tener un sabor desagradable, los más comunes son manitol, sorbitol, fructosa, xilitol, maltitol y sacarina, estos se caracterizan por poseer un sabor muy dulce y refrescante, además los primeros tres, presentan una buena solubilidad en agua, presentan baja higroscopicidad, y también se utilizan comúnmente como diluyentes (10–90% p/p), según el fabricante, especialmente el manitol y la fructosa son comúnmente empleados para la fabricación de comprimidos por la vía de compresión directa (Tambe, 2018). En el mercado existen múltiples productos con diferentes nombres que llevan a un mismo excipiente, por lo que puede generar confusión en el momento de la adquisición de la materia prima, por ello, en la tabla 5, se resumen los diferentes excipientes mayormente empleados en la formulación de ODTs.

También se pueden encontrar productos, donde vienen excipientes previamente incorporados en una sola mezcla, diseñados para la fabricación de formas farmacéuticas sólidas, cuyos productos ofrecen mejores características en cuanto a flujo, desintegración, relleno, lubricación y hasta mejora de propiedades organolépticas, un ejemplo son las matrices de excipientes coprocesados (Tabla 6), estos son una combinación de dos o más excipientes que poseen ventajas en su desempeño que no se pueden obtener usando una mezcla física simple de la misma combinación de excipientes. La característica que deben poseer los excipientes para denominarlos coprocesados es que se deben diferenciarse en al menos una propiedad, y no pueden obtenerse por una incorporación obtenida de un mezclado físico simple, por lo tanto, un excipiente coprocesado es aquel que típicamente se obtiene por algún método de fabricación especializado como la dispersión de elevado corte, granulación, secado por aspersion o extrusión de un material fundido (Villafuerte, 2011).

Tabla 5. Excipientes que han sido mayormente empleados en formulaciones para tabletas de desintegración oral. (Nagar, y otros, 2011)

Excipientes	Productos	Función
Superdesintegrantes		Aceleran considerablemente el proceso de desintegración de las formulaciones, rompiendo o hinchando la tableta y por consecuencia propicia a la liberación rápida del contenido del fármaco hacia al medio externo de interés.
	Nombres comerciales	
Croscarmelosa sódica	Croscarmellose® Ac-Di-Sol®, NymeeZSX®, Primellosa®, Solutab®, Vivasol®.	
Crospovidona	CrospovidoneM®, Kollidon®, Pollidone®	
Glicolato sódico de almidón	Explotab®, Vivastar®, Primojel®	
Polisacáridos de soya	EMCOSOY®	
Diluyentes		Otorgan volumen a la formulación, mejoran el flujo y carecen de sabores amargos.
	Nombres comerciales	
Celulosa microcristalina	Grados: Avicel PH-101®, Avicel PH-102®, Avicel PH-103®, Avicel PH-200®, Avicel PH-301®	
Almidón de maíz	Starch 1500®	
Edulcorantes		También otorgan volumen a la formulación, enmascaran el sabor de otros excipientes o del propio principio activo y son solubles en agua.
	Nombres comerciales	
Manitol	PEARLITOL® 100 SD PEARLITOL® 200 SD	
Fructosa	Advantose®	
Sorbitol	NEOSORB®	
Sucralosa	SucraloseJK®	
Tensoactivos		Se incluyen en formulaciones liofilizadas cuya matriz esté compuesta por una emulsión (o/w), ayudan a romper la tensión superficial, dan estabilidad a la fórmula y mejoran la solubilidad.
	Nombres comerciales	
Monoestearato de sorbitano	Span® 60	
Ester de sorbitan-80	Span® 80	
monooleato de sorbitán polioxietileno 80	Tween® 80	
Colorantes		Pueden ser útiles para formulaciones pediátricas, buscando la aceptación especialmente de niños, por los colores llamativos.
	Nombres comerciales	
D&C AMARILLO No.10	Acid Quinoline Yellow 10	
D&C ROJO No.33	Acid Red Fucsina 33	
D&C Red No. 22	Acid Red 22	
Lubricantes		Ayudan a reducir la fricción y el desgaste entre la matriz y los punzones de la tableteadora, expulsando los comprimidos sin riesgo al atascamiento o fractura de las unidades
	Nombres comerciales	
Estearato de magnesio	-----	
Talco	-----	
Dióxido de silicio coloidal	Aerosil® 200	

Tabla 6. Excipientes coprocesados diseñados para la fabricación de tabletas de desintegración oral.

Excipientes co-procesados por marca	Contenido	Fabricante	Referencias
<p><i>Tablets as smooth as ice cream!</i></p> <p>Ludiflash®</p>	<p>Manitol (90%) Kollidon®CL-SF (crospovidona) (5%) Kollicoat® SR 30D (dispersión de acetato de polivinilo) (5%)</p>	<p>□ - BASF</p>	<p>(Amar, Oussama, & Tamim, 2015) (Bowles, y otros, 2018) (BASF Ind., 2020)</p>
<p>Fast Melt Tablets Made Easy!</p> <p>F- MELT®</p> <p>TYPE C</p>	<p>D-manitol (55-70%) Celulosa microcristalina (10-25%) Xilitol (2-9%) Crospovidona (5-13%) Fosfato cálcico dibásico anhidro (2-9%)</p>	<p>Fuji Chemical Industries Co., Ltd.</p>	<p>(F- Melt, Fuji Chemical Industries, 2015) (Bowles, y otros, 2018)</p>
<p>Fast Melt Tablets Made Easy!</p> <p>F- MELT®</p> <p>TYPE M</p>	<p>D-manitol (55-70%) Celulosa microcristalina (10-25%) Xilitol (2-9%) Crospovidona (5-13%) Aluminometasilicato de magnesio (2-9%).</p>	<p>Fuji Chemical Industries Co., Ltd.</p>	<p>(F- Melt, Fuji Chemical Industries, 2015) (Bowles, y otros, 2018)</p>
<p>Prosolv ODT®</p>	<p>Manitol (60-70%) Celulosa microcristalina (15-30%) Dióxido de silicio coloidal (5%) Crospovidona (5-10%)</p>	<p>JRS Pharma.</p>	<p>(Bowles, y otros, 2018) (Tayel, Nabarawi, Amin, & AbouGhaly, 2016)</p>
<p>PROSOLV® ODT G2</p> <p>Orally Disintegrating Tablet Matrix</p>	<p>Manitol Crospovidona Celulosa microcristalina Dióxido de silicio coloidal Fructosa</p>	<p>JRS Pharma.</p>	<p>(JRS Pharma, 2020)</p>
<p>GRANFILLER-D</p> <p>Excipient for Orally Disintegrating Tablet</p>	<p>Manitol Celulosa microcristalina Croscarmelosa, crospovidona, glicolato Sódico de almidón.</p>	<p>DAICEL Inc.</p>	<p>(GRANFILLER-D - DAICEL, 2020)</p>
<p>Pharmaburst®</p> <p>500</p>	<p>Manitol (85%) Dióxido de silicio (<10%), Sorbitol (<10%) Crospovidona (5%)</p>	<p>SPI pharma</p>	<p>(Bowles, y otros, 2018)</p>

5.2. Tecnologías patentadas empleadas para la fabricación de ODTs

Estás tecnologías están basadas en el proceso de la liofilización, que incorporan matrices de excipientes con apropiadas características, y sistemas de embalaje que protegen al producto y permiten obtener las tabletas en un solo proceso sin pasar a la etapa del tableteado habitual.

Zydis®

Fue la primera tecnología patentada que se aplicó para la producción de tabletas de desintegración oral, esta novedosa forma de dosificación fue comercializada por primera vez en el mercado estadounidense, con el principio activo, loratadina, aunque posteriormente más fármacos se fueron sumando. El proceso implica incorporar el principio activo a una matriz extremadamente soluble (solución) elaborada por Catalent Pharma, contenida en ampollitas, estas se congelan a una temperatura por debajo de las usuales en la liofilización tradicional, y se elimina el agua por sublimación (liofilización), posteriormente se acondicionan en blisters con características muy específicas (Singh, Virmani, Kumar, & Mahlawat, 2018).

La matriz de Zydis se crea a partir de una variedad de ingredientes para alcanzar objetivos que garanticen el cumplimiento del uso al que está destinado. La matriz está compuesta por polímeros como la albúmina, el dextrano o los alginatos, los cuales se usan para impartir resistencia durante la manipulación. Estos forman una estructura brillante y amorfa. Se agrega manitol, sorbitol o cualquier otro edulcorante de interés para conferir, peso, sabor agradable y dureza. Se utilizan numerosas gomas para evitar la sedimentación de partículas de fármaco en las ampollitas. El agua se emplea como medio para asegurar la formación de una estructura porosa, así mismo también se añaden agentes de suspensión, conservantes y de ajuste de pH, en caso de requerirse. Como resultado, las tabletas fabricadas se disuelven en la boca unos segundos después de colocarla en la lengua, otorga excelente dureza y una baja friabilidad (Singh, y otros, 2018).

Lyoc®

Esta tecnología pertenecía a Pharmalyoc (ahora, Teva Ltd.) la primera liofilización para ODTs de esta empresa, su objetivo es realizar una formulación sólida y porosa que se obtiene por medio de la liofilización, consiste en la adición de una emulsión de aceite en agua que es colocada directamente en los moldes de las ampollas junto con agentes espesantes, tensoactivos, saborizantes, edulcorantes y el fármaco de interés. Para evitar la falta de homogeneidad por sedimentación durante la liofilización, esta formulación requiere una gran proporción de relleno inerte (manitol) no disuelto, para aumentar la viscosidad de la suspensión. La alta proporción de relleno reduce levemente la porosidad de la tableta y, como resultado, la desintegración es más lenta, Las tabletas obtenidas por este método presentan una baja resistencia mecánica por lo cual decidieron usar un envase secundario que proteja la integridad de las tabletas (Fulzele, Moe, & Hamed, 2012).

QuickSolv®

Patentada por Janssen Pharmaceutical. Usa como base la liofilización, consiste en formular y elaborar una matriz de excipientes con principios activos que se disuelven en un disolvente que generalmente es agua, para luego congelarlo. Posteriormente un segundo disolvente sustancialmente miscible con el primer disolvente, pero inmisible con la matriz, (Por ejemplo, etanol, mentol o acetona), entra en contacto con el sólido congelado, una vez realizado esto, el primer disolvente se eliminará algunas horas después del contacto y se procede a continuar con los pasos de la liofilización hasta obtener los comprimidos que están incorporados en moldes preformados como blisters. Esta técnica es muy útil para reducir la incidencia de grietas en las tabletas, además poseen una estructura porosa y una adecuada resistencia física para su manipulación, pero necesita un embalaje especial (Choudhary, y otros, 2012).

5.3. Tecnologías patentadas en la elaboración de matrices para tableteo de ODTs

La ventaja más destacable de estas tecnologías, es que permite fabricar “mezclas” de excipientes en las cuales sólo se debe agregar los principios activos de interés y posteriormente tabletear siguiendo las indicaciones del fabricante, por lo que se reduce la cantidad considerablemente de las operaciones unitarias y por ende se economiza recursos y tiempo, pero se debe considerar que no todos los fármacos pueden ser buenos candidatos para estas matrices, se debe seleccionar la matriz más conveniente a la formulación planteada, la diferencia con los excipientes coprocesados para ODTs, es que estas tecnologías fueron las primeras propuestas consolidadas para resolver los problemas comunes en las tabletas bucodispersables, aunque cada una presenta diferentes mejoras, siguen vigentes por lo que hoy en día se siguen describiendo en la literatura.

Orasolv®: Esta tecnología fue desarrollada por “CIMA Labs”. Su proceso involucra la producción de tabletas por compresión directa. La matriz de los comprimidos se elabora con diversos excipientes, su característica principal es la incorporación de uno o varios agentes efervescentes, que representa el 20-30% del peso total de la tableta. Entre ellos se consideran ácido cítrico, tartárico, málico, fumérico, adípico y succínico y se adicionan al menos dos edulcorantes. El resultado son tabletas con una estructura porosa, doble enmascaramiento de sabor y rápida desintegración 10 – 40 segundos. La principal desventaja de las formulaciones de OraSolv es su baja resistencia mecánica. Por esa razón, CIMA Labs desarrolló un sistema especial de recolección, que asegura la protección física del producto durante su manipulación y envasado, los blisters donde se acondicionan las tabletas protegen el producto del estrés mecánico y son impermeables a la humedad, lo que representa un costo adicional (Parijat & Mandeep, 2016).

Durasolv®: Es la tecnología de segunda generación perteneciente a CIMA Labs, soluciona el inconveniente de la baja dureza de Orasolv. Esta formulación incorpora agentes efervescentes en menores cantidades, también excipientes como absorbentes, diluyentes y lubricantes, que presentan una gran área superficial, esto ayuda al incremento de la velocidad de desintegración. La formulación se somete a una alta presión de compactación, el incremento en la fuerza de compresión reduce la porosidad del comprimido, y aumenta su dureza, lo que supondría una lenta velocidad de desintegración, pero esto se ve compensado por la elevada área superficial de los excipientes y agentes efervescentes, por lo cual el formulador sólo debe compactar la mezcla sin manipular las fuerzas de compresión constantemente, además de la dureza conferida, permite su acondicionamiento en blíster para

tabletas convencionales. El único inconveniente es que no soporta dosis altas de principio activo, porque origina un mayor aumento del peso y grosor de la tableta, lo que ocasionaría una baja velocidad de desintegración (Parijat & Mandeep, 2016).

WOWTAB®

WOW significa "Sin agua", referencia a que la tableta debe administrarse sin agua. La tecnología patentada por Yamanouchi Pharmaceutical Co, se basa en realizar una formulación que incluye la combinación de dos tipos de sacáridos o polialcoholes, unos con características poco moldeables como manitol, lactosa, glucosa y sacarosa, y otros con mejor comportamiento de moldeo, como maltosa, sorbitol y trehalosa. La mayoría de estos excipientes pueden ser empleados por compresión directa lo que otorga a los comprimidos una suficiente dureza, y con rápida velocidad de disgregación. Las principales ventajas son: Las tabletas pueden ser acondicionadas en blíster convencionales, poseen un agradable sabor y se percibe en cuanto se colocan sobre la lengua, existe una gama de excipientes de sacáridos, disacáridos y polisacáridos disponibles en el mercado, la formulación es más estable a las condiciones de humedad a comparación con Zydys y Orasolv. Se ha reportado que el eritritol es el mejor azúcar para este tipo de tecnología (Srinivasa & Pallavi, 2017),

FlashDose®: Patentada por Fuisz Technologies, Ltd. Consiste en la formación de una matriz de hilos de sacáridos entrelazados, llamados "floss", por medio del proceso de algodón azúcar, se realiza una mezcla de sacarosa, dextrosa, fructosa o lactosa, que se obtienen por un rápido calentamiento mientras son sometidos a una fuerza centrífuga. Posteriormente se añaden los principios y excipientes para ser comprimidos. Esta formulación con alto contenido de azúcares le confieren sabor agradable a las tabletas, y una rápida desintegración de 5-15 segundos, además la principal ventaja es la capacidad para soportar cantidades de dosis mayores, entre 100-500 mg, por lo cual es una opción considerable para analgésicos que se administran en dosis altas (Tambe, 2018).

FlashTab®: Tecnología patentada por Prographarm laboratorios. Se basa en emplear excipientes con alta capacidad de disgregación (por ejemplo, celulosa modificada o crospovidona) en combinación con agentes de hinchamiento (por ejemplo, almidón de maíz). Los comprimidos se obtienen por compresión directa a partir de cristales del principio activo, los cuales están recubiertos con edulcorantes para enmascarar el sabor amargo de éstos. Los excipientes son los mismos que se utilizan para la fabricación de tabletas convencionales lo que representa un fácil acceso de compra en el mercado y fácil manipulación durante el procesamiento, los

equipos para la fabricación de las ODTs por esta tecnología son convencionales (Tambe, 2018).

Oraquick: Fue patentada por KV Pharmaceutical Co. Para la fabricación de ODTs, utilizan su propia tecnología de enmascaramiento del sabor, llamada MicroMask®. La cual consiste en la incorporación del fármaco en matrices de microesferas. En esta técnica, la tableta se prepara disolviendo el azúcar (sacarosa, manitol, sorbitol, xilosa, dextrosa, fructosa o manosa) y la proteína (albúmina o gelatina) en un disolvente como agua, etanol, alcohol e isopropil. La solución de la matriz se seca por pulverización, produciendo gránulos altamente porosos. Es especialmente recomendable para fármacos sensibles al calor (Patil, More, & Tour, 2015).

Ziplets: Patentada por Eurand, destinada a fármacos con una baja solubilidad en agua, aunque también es una opción viable para principios activos que se encuentran como micropartículas recubiertas, consiste en la adición de una cantidad adecuada de un excipiente inorgánico insoluble en agua, combinado con uno o más superdesintegrantes, las tabletas resultantes presentan una alta resistencia física, lo que permite su acondicionamiento en blíster convencionales, la desintegración se presenta a los pocos segundos en cuanto entra en contacto con la saliva (Roy, 2016).

NanoCrystal Technology

La tecnología ha sido patentada por Elan Corporation. Se basa en el concepto de que la disminución del tamaño de partícula aumenta el área superficial de las partículas de fármacos, lo que conduce a un aumento en la velocidad de disolución, utilizando la nanotecnología como base (Tabla 7). Las partículas de nanocristales son pequeñas partículas de sustancia farmacológica, típicamente de menos de 1000 nm de diámetro, que se producen por molienda húmeda del fármaco o mezcla de principios activos. La tecnología de disolución rápida NanoCrystal™ proporciona beneficios farmacocinéticos como, rápida absorción y mayor biodisponibilidad, se incorporan a una matriz que se caracteriza por poseer agentes superdesintegrantes de rápida acción con enmascaramiento del sabor, además la adición de productos no sensibles a la humedad, formulados y patentados también por Elan. El resultado son tabletas con adecuada dureza y baja friabilidad (<1%) lo que permite acondicionarse en un envasado convencional y es aplicable a dosis de fármacos menores de 200 mg (Santosh & Mudili, 2018).

Tabla 7. Resumen de tecnologías patentadas para la fabricación de ODTs.

Tecnologías patentadas®	Empresa	Basada/Usada en	Referencias
Durasolv	CIMA Labs.	Compresión directa	(Parijat & Mandeep, 2016)
Orasolv	CIMA Labs.		
WowTab	Yamanouchi Pharm.		(Srinivasa & Pallavi, 2017)
FlashTab	Fuisz Tec. Lid.		(Tambe, 2018)
Ziplets	Eurand Co.		(Roy, 2016)
Oraquick	Kv Pharmaceutical Co.	Moldeo-compresión.	(Patil, More, & Tour, 2015)
FlashDose	Fuisz Tec. Ltd.	Hilado de algodón de azúcar	(Tambe, 2018)
Zydis	R.P Scherer Co.	Liofilización	(Singh, Virmani, Kumar, & Mahlawat, 2018)
Lyoc	Pharmalyoc		(Fulzele, Moe, & Hamed, 2012)
QuickSolv	Janssen Pharmaceutical		(Choudhary, y otros, 2012)
NanoCrystal Technology	Elan Corporation.	Nanotecnología	(Santosh & Nagar, 2018)

6. PRUEBAS PARA LA EVALUACIÓN DE ODTs

La evaluación del producto previo a su acondicionamiento primario es un proceso confiable e indispensable para identificar si las tabletas de desintegración oral cumplen con la calidad requerida para el fin al que están destinadas. Al tratarse de comprimidos estos se deben evaluar conforme a las pruebas oficiales descritas en las farmacopeas disponibles, también se debe considerar que existen pruebas no oficiales pero necesarias de aplicar ya que están diseñadas para evaluar específicamente las características que distinguen a las ODTs de otras formas farmacéuticas sólidas convencionales, cuyos procedimientos aún no están completamente incorporados en monografías oficiales (Figura 18).

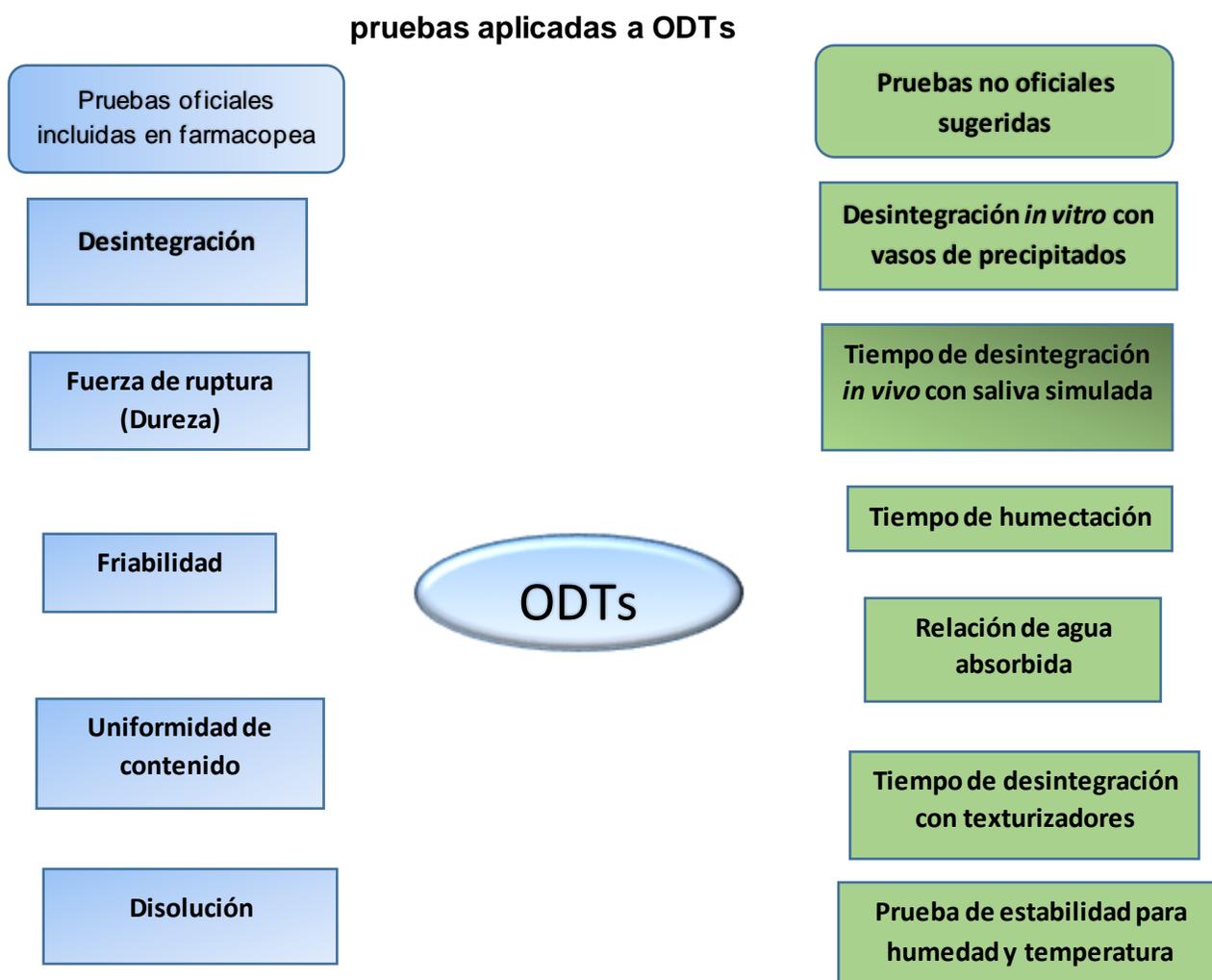


Figura 18. Diagrama que resume las pruebas oficiales y no oficiales, que se aplican a ODTs.

6.1. Pruebas oficiales de precompresión

Antes del tableteado se debe de realizar la caracterización reológica de los polvos que compondrán las tabletas de desintegración oral, el objetivo es identificar si poseen buenas propiedades de flujo, lo cual ayuda a inferir si estos son idóneos para su compresión o de lo contrario se deberán optar por otras materias primas con mejores propiedades y así facilitar el proceso de tableteado, estos ensayos están incorporados en farmacopeas oficiales.

6.1.1. Caracterización preliminar de propiedades reológicas de polvos

Los procedimientos para las pruebas de densidad aparente y compactada se encuentran y describen igual tanto en USP como en la FEUM, excepto por el *Método I* de densidad compactada, ya que en la FEUM esta prueba se realiza con una probeta, quien decida efectuar estas pruebas puede encontrar los procedimientos en los capítulos de:

- FEUM: MGA 1031- Densidad aparente y densidad compactada de polvos
- USP: Pruebas y determinaciones físicas, cap.616 - Densidad aparente y densidad por asentamiento de polvos

Caso contrario ocurre para las pruebas de velocidad de flujo y ángulo de reposo, debido a que en ambas farmacopeas difieren los procedimientos para la determinación de estas pruebas, para este trabajo están descritos sólo los procedimientos incluidos en FEUM. Los cuales se encuentran en:

- FEUM 12ª Edición: MGA1061- Velocidad de flujo y ángulo de reposo.

6.1.2. Prueba para la determinación de densidad aparente de polvos

FEUM, MGA 1031: MÉTODO DE PRUEBA I: Medición en una probeta graduada.

Procedimiento: Pasar una cantidad de polvo a través de un tamiz con abertura de malla igual o mayor que 1.0 mm, de ser necesario para eliminar aglomeraciones. En una probeta (de vidrio) graduada, seca, de 250 ml (con lecturas de 2 ml), introducir sin compactar, aproximadamente 100 g de la muestra de prueba, (M). Si fuera necesario, nivelar cuidadosamente el polvo, sin compactarlo, y tomar la lectura del volumen aparente sin asentar (V_o) con una aproximación a la unidad más cercana de la escala, se recomienda determinar esta propiedad efectuando mediciones repetidas.

Calcular la densidad aparente en g/ml por la fórmula:

$$\frac{M}{V_o}$$

En donde:

V_o : Es el volumen inicial sin compactar del polvo.

M : Es el peso del polvo.

Interpretación: No existe un valor absoluto asignado para esta prueba, pero si es importante realizarla porque permite identificar el índice de compresibilidad en conjunto con el volumen de la densidad compactada.

Nota: Si la muestra de prueba tiene un volumen aparente sin asentamiento de más de 250 ml o menos de 150 ml, se debe seleccionar una cantidad de polvo diferente de manera que su volumen aparente sin asentamiento sea de 150 mL a 250 ml. Para muestras de prueba que tengan un volumen aparente entre 50 mL y 100mL, se puede usar una probeta de 100 ml, legible hasta 1 ml. (FEUM 12ª, 2018)

6.1.3. Prueba para la determinación de densidad compactada de polvos

MÉTODO DE PRUEBA I: Medición en una probeta graduada

Procedimiento. Utilizar la misma muestra empleada en la determinación de densidad aparente sin retirarla de la probeta. Cubrir la boca de la probeta antes de realizar la prueba. Levantar la probeta a una altura de 10 ± 5 cm e impactarla 250 veces sobre una superficie plana y suave, a ritmo constante.

Tomar la lectura del volumen compactado (V_f) con una aproximación a la unidad más cercana de la escala de la probeta.

Calcular la densidad compactada (g/ml) usando la fórmula:

$$\frac{M}{V_f}$$

En donde

V_f : Es el volumen final por asentamiento.

M : Es el peso del polvo.

6.1.4. Interpretación de los resultados para la compresibilidad de un polvo

El índice de compresibilidad, (también conocido como índice de Carr) y el índice de Hausner, proporcionan medidas que expresan que tan propenso es un polvo a la compresión, como tal son medidas de capacidad de asentamiento de un polvo, y que permite evaluar la importancia de las interacciones entre partículas. En un polvo que fluye libremente dichas interacciones son menores y la densidad aparente, así como la densidad por asentamiento tendrán valores más cercanos.

Con las lecturas del volumen aparente y del compactado, se aplican las siguientes fórmulas, y los resultados obtenidos se deben interpolar en la tabla de *índice de compresibilidad y el índice de Hausner* (Tabla 8) para identificar en qué segmento se encuentran las propiedades de las materias primas que serán empleadas en las tabletas y si no son favorables, descartarlas, posteriormente elegir otras opciones que si tengan buenas propiedades de flujo, con la finalidad de facilitar el proceso de compresión. (FEUM 12^a, 2018)

Fórmulas para:

Índice de Carr

$$I. C. = \frac{(V_o - V_f)}{V_o} * 100$$

Índice de Hausner

$$I. H. = \frac{V_o}{V_f}$$

Donde:

V_o : Es el volumen inicial sin compactar del polvo.

V_f : Es el volumen final por asentamiento.

Tabla 8: Índice de compresibilidad e índice de Hausner (FEUM 12^a, 2018).

Índice de compresibilidad	Propiedades de flujo	Índice de Hausner
5 a 11	Excelentes	1.00 a 1.11
12 a 17	Buenas	1.12 a 1.18
18 a 22	Aceptables	1.19 a 1.34
26 a 31	Pobres	1.35 a 1.45
35 a 38	Muy pobres	1.46 a 1.59
>38	Extremadamente pobres	>1.60

6.1.5. Prueba de velocidad de flujo en polvos

La capacidad de fluidez que tienen los polvos depende de factores que influyen directamente en ellos, como son el tamaño de partícula, la humedad, la porosidad, la dureza y la elasticidad. La velocidad de flujo se define como el tiempo necesario para que fluya una cantidad determinada de polvo, a través de un embudo de vidrio o de material de acero inoxidable colocado a una altura determinada, básicamente es el desplazamiento de una cantidad de muestra (g) por unidad de tiempo (s). (FEUM 12^a, 2018)

Procedimiento: Se debe efectuar simultáneamente a la prueba de ángulo de reposo, con las siguientes instrucciones. Tomar el tiempo (t) con un cronómetro desde que se destapa la parte inferior del embudo hasta que salen las últimas partículas de polvo. Realizar la prueba por triplicado.

Calcular la velocidad de flujo (V_f) utilizando la siguiente fórmula:

$$V_f = \frac{P}{t}$$

V_f : Velocidad de flujo.

P : Peso en gramos.

t : Tiempo.

6.1.5. Prueba para la determinación del ángulo de reposo de un polvo

El ángulo de reposo es una manifestación de la interacción entre partículas y la resistencia que oponen al movimiento, se define como aquel que corresponde al ángulo máximo formado entre la superficie de un cono de polvo y el plano horizontal, y ésta en función del tamaño de partícula y la rugosidad de la superficie, ya que en teoría las partículas esféricas y lisas tienen mejores propiedades de flujo y por lo tanto no se oponen al movimiento efectuado. (FEUM 12ª, 2018)

Procedimiento. Introducir sin compactar en un embudo seco, cuyo orificio inferior ha sido bloqueado por un medio adecuado, una muestra 50 ± 0.25 g de polvo (P). Destapar el embudo por la parte inferior y permitir que fluya toda la muestra a una superficie de fondo plano. Llevar a cabo la prueba de determinación por triplicado. Posteriormente se debe medir la altura (h) del lecho del polvo sobre la superficie y el diámetro (D) de la base del cono del lecho de polvos.

Calcular el ángulo de reposo (AR) en grados (°) con la siguiente fórmula:

$$AR = \tan^{-1}\left(\frac{h}{r}\right)$$

Donde:

AR: Angulo de reposo.

h: Altura del lecho del polvo.

r: radio del lecho del polvo.

Interpretación: Con el resultado obtenido interpolar en la tabla 9.

Tabla 9: Capacidad de flujo y su correspondiente ángulo de reposo (FEUM 12ª, 2018)

Ángulo de reposo (θ)	Capacidad de flujo
25° a 30°	Excelente
31° a 35°	Buena
36° a 40°	Adecuada (no necesita ayuda)
41° a 45°	Aceptable (puede demorarse)
46° a 55°	Pobre (es necesario someter una vibración)
56° a 65°	Muy pobre
> 66°	Extremadamente pobre

6.2. Pruebas oficiales para comprimidos

Estas pruebas están diseñadas para efectuarse en formas farmacéuticas sólidas, comúnmente como comprimidos y cápsulas, según apliquen a las especificaciones que marcan los *Métodos Generales de Análisis* (MGA) de la FEUM, o su homóloga la USP, así como la información que proporcionen las monografías individuales de cada producto a evaluar, básicamente son pruebas de rendimiento para determinar la calidad del producto final. En el caso de las tabletas de desintegración oral, estas se caracterizan generalmente por poseer una estructura con alta porosidad, bajo peso y una leve a moderada resistencia a ruptura, por lo cual las pruebas de dureza y friabilidad suelen ser poco eficientes si se pretenden evaluar bajo los criterios que están establecidos en las farmacopeas, sin embargo dichas pruebas pueden ser útiles para las tabletas que se obtengan por alguna vía de fabricación que incluya la compresión y/o no sean acondicionadas en embalajes especiales, descartando así las tabletas fabricadas por liofilización, las cuales presentarían una pobre friabilidad y nula resistencia a la dureza. En el caso de las pruebas de desintegración y disolución, ambas pueden ser aplicadas a preparaciones sublinguales y de desintegración oral, como atributo de calidad, pero el fabricante puede incluir una o ambas pruebas, siendo la más común la de desintegración.

6.2.1. Prueba de friabilidad para tabletas obtenidas por compresión

Nota: Este ensayo ha sido armonizado con los textos correspondientes de la Farmacopea Europea (Ph. Eur) y de la Farmacopea Japonesa (Ph. Jap). Los textos armonizados de estas tres farmacopeas son por lo tanto intercambiables y en lugar de este método del capítulo de información general de la Farmacopea de los Estados Unidos, se pueden usar los métodos de la Farmacopea Europea y/o de la Farmacopea Japonesa para demostrar el cumplimiento con los requisitos en comprimidos. El friabilizador debe cumplir con las especificaciones que marca el capítulo “1216” *Friabilidad de tabletas de la USP*, ya sea Ph. Eur. o Ph. Jap (Figura 19) (USP, 2014).

En el caso de la FEUM, dicho ensayo está incluido con las mismas especificaciones, las mismas condiciones de ensayo, y el mismo criterio de aceptación, el cual se encuentra en el apartado de *MGA 1041. Friabilidad*.

Esta prueba proporciona las indicaciones generales para determinar el índice de friabilidad o abrasión, a pesar de ser muy sencilla de ejecutar permite determinar la capacidad de las formas sólidas compactadas de resistir el desgaste por fricción, que se supone ocurren durante la manipulación industrial, el envasado, transporte, y hasta llegar al paciente, junto con la dureza, es una propiedad mecánica que adquieren los granulados y polvos después de su compactación (FEUM 12ª, 2018).

Procedimiento: La prueba consiste en colocar en el interior del tambor del friabilizador (Figura 19) una cantidad definida de unidades libres de polvo, las cuales se habrán pesado con exactitud y determinado su peso promedio antes de la prueba. Una vez cerrada la tapa del tambor, se hará girar este a 25 ± 1 rpm durante 4 min. Las unidades se deslizarán, rodarán e impactarán entre sí y con las paredes del tambor por la acción de vertido del deflector con cada giro del tambor, simulando así el movimiento brusco al que pueden estar expuestos los comprimidos.

Para unidades con una masa unitaria igual o menor que 650 mg, utilizar una cantidad para que el peso total se acerque a 6.5 g; procurar no exceder de 25 unidades. Cuando el peso unitario sea superior a 650 mg, utilizar una muestra de 10 unidades (FEUM 12^a, 2018).

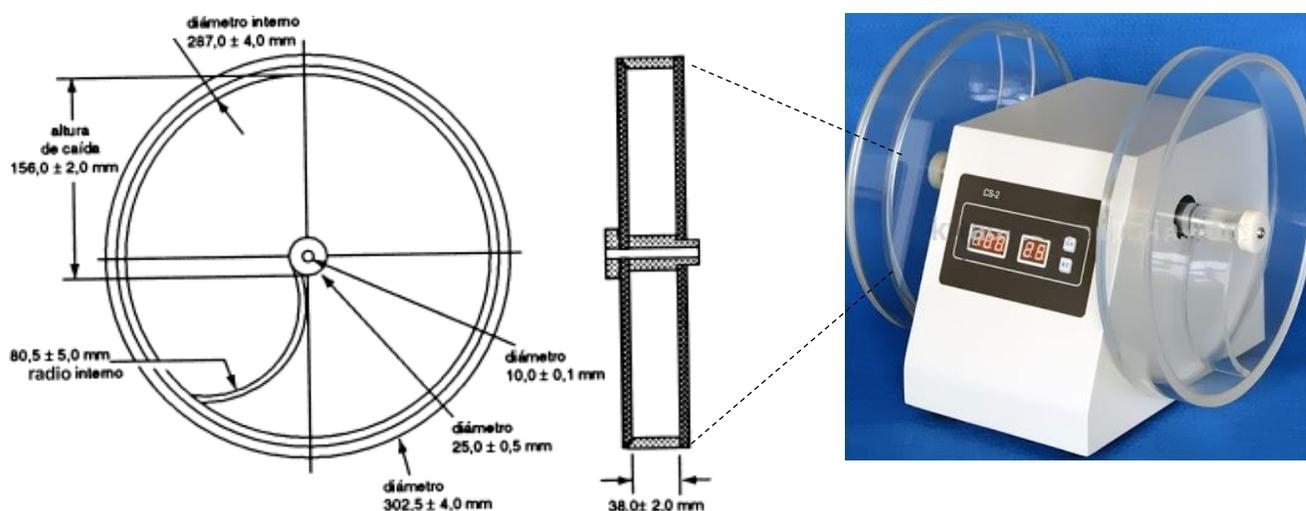


Figura 19. Ejemplo de un friabilizador comercial que cumple con las especificaciones de la USP. Imagen tomada de (CS2000 - Friabilizador Digital, 2020)

Interpretación: La muestra de tabletas pasa la prueba si después del ciclo de rotaciones las unidades sólo presentan pérdidas de masa por astillamiento o abrasión correspondiente a un peso promedio no mayor que 1.0 %.

Si se observan unidades agrietadas, laminadas, segmentadas o rotas, se considera que el producto no pasa la prueba. Si los resultados son difíciles de interpretar o si la pérdida de peso es mayor que el valor esperado, la prueba debe repetirse dos veces más y determinar la media de las tres pruebas.

Calcular el porcentaje de friabilidad, utilizando la fórmula:

$$F: \left(\frac{P_i - P_t}{P_i} \right) \times 100$$

Dónde:

F: Friabilidad

P_i = Peso total de las unidades antes de poner en el friabilizador.

P_t = Peso total de las unidades después de la prueba de friabilidad.

Las tabletas efervescentes y las tabletas masticables pueden tener especificaciones diferentes en lo que se refiere a la friabilidad.

6.2.2. Prueba de dureza (fuerza de ruptura)

Es una de las características más importantes a considerar en los comprimidos convencionales, debido a que las tabletas están sujetas a diversos eventos que implican una tensión considerable y efecto en la integridad de los mismos tales como los procesos de fabricación, entre los cuales se encuentra el envasado y el recubrimiento. Las tabletas deben estar en condiciones de resistir todos esos efectos y llegar a manos del paciente sin desgaste o rupturas y que este tenga la seguridad de manipular sin temor a comprometer la integridad de las tabletas.

No existe un criterio determinado para señalar cuándo una tableta cumple o no con un índice de dureza, por eso las especificaciones están sujetas al fabricante y el fin para el que este destinado las tabletas, aun así, están disponibles algunos puntos que se pueden considerar para identificar si la tableta posee una buena, media o alta dureza.

En el caso especial de la FEUM específica lo siguiente

Aparato: El aparato consta de dos platinas una frente a otra (horizontal o vertical), una de las cuales se mueve en dirección a la otra (Figura 20). Las superficies de las platinas, donde se produce la ruptura, son planas, perpendiculares a la dirección del movimiento y mayores que la superficie de contacto del comprimido. El aparato se calibra con la ayuda de un sistema cuya precisión es de 1 N, Y de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Se debe constatar que las platinas estén calibradas. Actualmente los equipos tienen diversas escalas de medida de dureza, algunas van de 4.0 a 500.0 N o de 0.2 a 20.0 kg.



Figura 20. Ejemplo de un durómetro digital que cumple con las especificaciones que marca la USP. Imagen tomada de (Modelo Y2 - Durometro Proconsa, 2020)

Procedimiento: Colocar el comprimido de forma diametral entre las dos platinas y aumentar la presión de forma continua hasta que se produzca la ruptura. Realizar la medición a diez comprimidos, teniendo la precaución de eliminar todos los fragmentos antes de cada determinación. Orientar los comprimidos siempre en la misma dirección con respecto a la aplicación de la fuerza. Expresar el resultado como el valor promedio, el máximo y el mínimo de las fuerzas medidas expresadas en newtons (N). Indicar el tipo de aparato y, cuando corresponda, la orientación del comprimido.

6.2.3. Uniformidad de unidades de dosificación

El término “uniformidad de unidades de dosificación” se define como el grado de uniformidad en el contenido del fármaco entre las unidades de dosificación. Por lo tanto, los requisitos son aplicables a cada fármaco incluido en unidades de dosificación que contengan uno o más fármacos, a menos que se especifique algo diferente en la monografía individual. La uniformidad de las unidades de dosificación se puede demostrar mediante uno de los siguientes métodos, “*Uniformidad de Contenido o variación de Peso*”.

Procedimiento: Los ensayos se encuentran disponibles en los capítulos:

USP30-NF25: 905 “*Uniformidad de unidades de dosificación*”

FEUM 12ª Edición: 0299 MGA. *Uniformidad de dosis para FEUM.*

Variación de masa: Cápsulas duras y tabletas no recubiertas que contengan 25 mg o más de un principio activo y si este constituye el 25 % o más de la masa total de la unidad de dosis o del contenido de la cápsula en el caso de cápsulas duras.

Uniformidad de contenido: Cápsulas duras y tabletas no recubiertas que contengan menos de 25 mg de un principio activo y si este constituye a menos del 25 % de la masa total de la unidad de dosis o del contenido de la cápsula en el caso de cápsulas duras.

6.2.4. Disolución

Prueba de disolución *in vitro*: El estudio de disolución *in vitro* se realiza utilizando un aparato de tipo II de la USP (tipo paleta) a 50 rpm. Se utilizan 900 ml de tampón de fosfato pH 6,8 (pH de la saliva), como medio de disolución que se mantiene a 37 ± 0.5 °C. Retirar una alícuota del medio de disolución (10 ml) a intervalos de tiempo específicos (2 min) y filtrar. La cantidad de fármaco disuelto se determina mediante una técnica analítica adecuada. (Cirri, y otros 2005)

La disolución en ODTs ocurre aceleradamente si su formulación ha sido la correcta. La prueba es sólo para asegurar la disolución completa de la unidad, lo cual es aceptable como un criterio más de calidad, aunque es mayormente útil para formas de dosificación convencionales o liberación prolongada.

6.2.5. Prueba de desintegración

La desintegración es el proceso por el cual los comprimidos sufren una ruptura parcial o total de su composición en fragmentos de diferentes tamaños. Esta prueba sirve para determinar si las tabletas o cápsulas se desintegran, y en cuánto tiempo ocurre esto, inmersas en un medio líquido con ciertas condiciones experimentales, asemejando las condiciones fisiológicas humanas.

Para este ensayo se debe usar el aparato (o similar) de desintegración de la USP del capítulo “701 Desintegración” (Figura 21). El procedimiento es el mismo que se aplica a tabletas convencionales, con o sin recubierta, sólo que el tiempo se debe ajustar a 60 segundos.

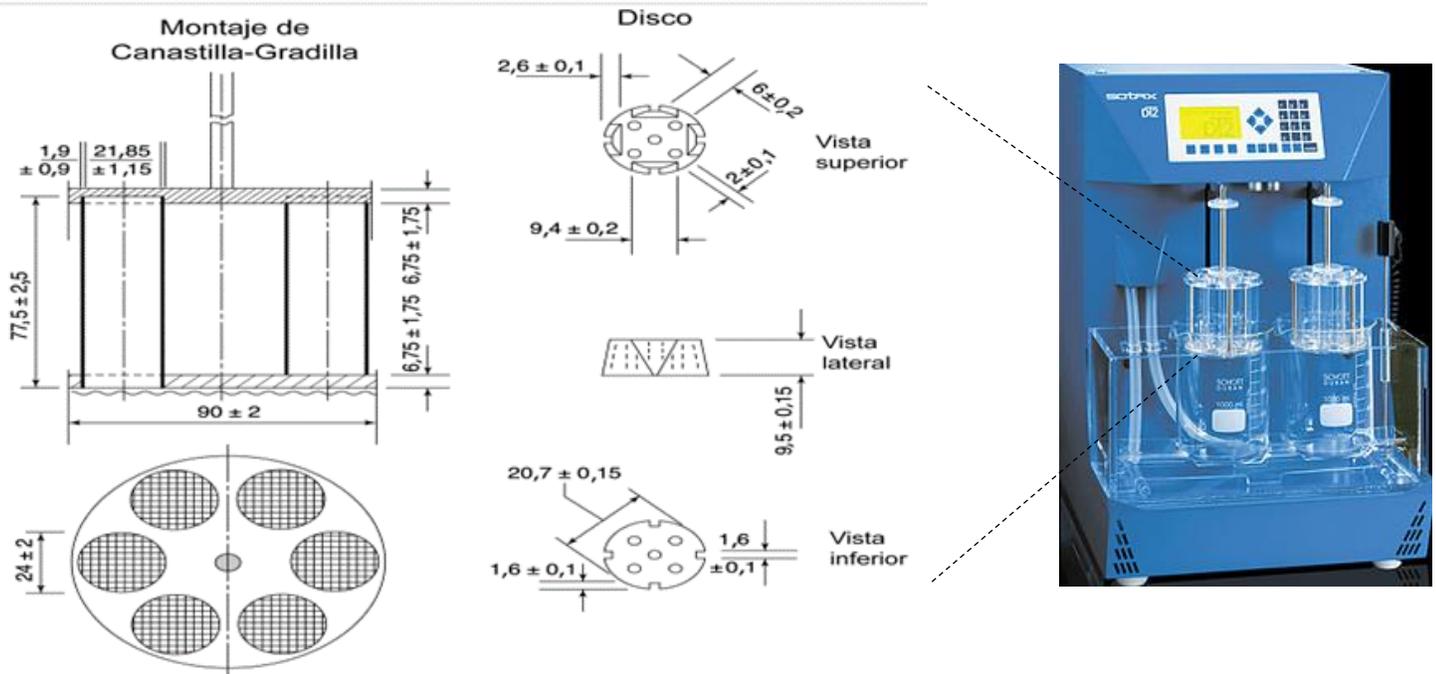


Figura 21. Figura 22. Ejemplo de un desintegrador comercial que cumple con las especificaciones de la USP. (DT2 - Desintegrador SAGU., 2020)

El aparato contiene seis tubos de vidrio que tienen 3 pulgadas de largo, están abiertos en la parte superior, estos se deben de sostener contra una pantalla de 10 PULGADAS en el extremo inferior del conjunto de canastas. Se coloca un comprimido en cada tubo y se usa un vaso de precipitados de 1 litro de agua destilada a 37 ± 2 °C, se toma el tiempo una vez que las tabletas estén inmersas en el agua, de modo que los comprimidos permanezcan por debajo de la superficie del líquido durante un minuto, si se aprecia masa retenida en las canastas, repetir el ensayo, si nuevamente se presenta masa, las tabletas no pasan la prueba. (Nagar, y otros 2011).

La naturaleza de las ODTs propicia la rápida y total desintegración en tiempos menores a 30 segundos, lo que resulta inconveniente aplicar esta prueba, por ello en el siguiente apartado se describen metodologías sencillas para los ensayos de desintegración a sistemas bucodispersables.

6.3 Evaluaciones sugeridas para ODTs

6.4. Prueba de desintegración *in vitro* con vaso de precipitados.

Para este método se unen dos procedimientos sencillos, usando únicamente una cesta de malla no.100 y un vaso de precipitados. Se seleccionan aleatoriamente de tres a diez comprimidos de cada formulación de interés a evaluar, dejando caer una tableta en una cesta de malla, dentro de un vaso preferentemente de 30 ml o uno no mayor a 200 ml, que contenga de 10-50 ml de buffer de Sorenson a pH 6.8 (pH salival), según el volumen del vaso seleccionado (Figura 23), se toma el tiempo desde que la tableta cae en la malla del vaso y se detiene hasta que se observa la desintegración total de la tableta, se repite el mismo procedimiento con todas las tabletas seleccionadas. (Nagar, et, al; 2011)

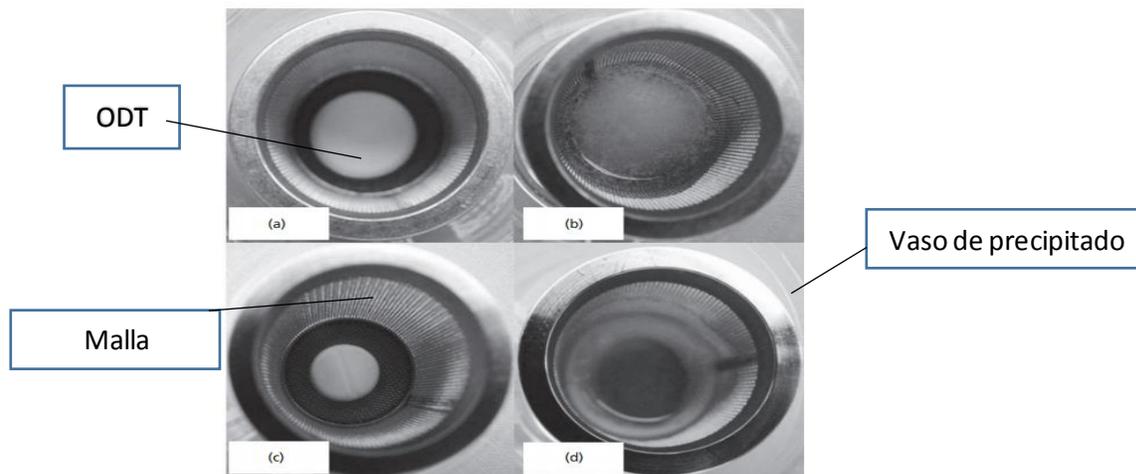


Figura 23. Método de desintegración *in vitro*. (Kraemer, y otros, 2012)

En esta imagen se muestran dos formulaciones de ODTs diferentes, la parte de arriba es “ODT A” y la de abajo es ODT B”. El método es sencillo, pero suele ser bastante útil para una inspección visual rutinaria.

- (a) ODT A antes de la desintegración.
- (b) ODT A después de un tiempo de desintegración de 60 s.
- (c) ODT B antes de la desintegración.
- (d) ODT B después de un tiempo de desintegración de 60 s.

6.5. Prueba de tiempo de desintegración *in vitro* con saliva simulada

Otra alternativa para determinar el tiempo de desintegración (DT) de las diferentes ODTs fabricadas, que no está incluido en la farmacopea pero que es especialmente útil para evidenciar si las formulaciones desarrolladas son las óptimas, es utilizando un aparato de prueba de desintegración como el de la USP, pero en esta prueba se sustituye el agua destilada por saliva simulada. El proceso consiste en colocar una tableta en 900 mL de saliva simulada con un pH 6.8 mantenida a $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ y velocidad de agitación de 30 ciclos / min. Se aconseja aplicar el ensayo para una tableta a la vez con el fin de no confundirse con los tiempos de disgregación de las demás tabletas. Se considera que pasó la prueba si la tableta se desintegra por completo cuando todas sus partículas pasen a través de la malla en un tiempo no mayor a 30 segundos. Se debe registrar el tiempo de desintegración para seis tabletas individuales y se obtiene el valor promedio. (Tayel, Nabarawi, Amin, & AbouGhaly, 2016)

6.6. Tiempo de desintegración con analizadores de textura (texturómetros)

La prueba de desintegración de la USP emplea una gran cantidad de agua purificada como medio de desintegración, esto es una gran desventaja, ya que está lejos de asemejar las condiciones fisiológicas que prevalecen en la cavidad bucal. Debido a esto, se han propuesto múltiples pruebas de desintegración que imiten mejor las condiciones de dicha cavidad, entre ellas, algunos autores han propuesto diferentes pruebas de desintegración utilizando analizadores de textura (TAXT), que son ampliamente conocidos y usados en la industria alimentaria para evaluar propiedades y aspectos físicos de los alimentos. (Casian, y otros, 2018)

Una de los métodos más sencillos es usando un texturómetro modelo: CT3™ (Carga máxima de 4500 g, Brookfield Engineering, EE. UU.). El método fue descrito previamente por los autores Szakonyi y Zelkó. El procedimiento consiste en unir una tableta a una sonda acrílica del texturómetro usando una película delgada de pegamento. Debajo, se coloca una placa de plástico petrí que contiene 4.5 ml de agua destilada (o bien, se puede optar por un buffer como medio) la cual se debe cubrir con un tamiz de acero inoxidable (diámetro, apertura configurados), para que el agua destilada cree una capa de líquido continua por toda la superficie del tamiz, asimilando el contacto salival de la lengua. (Figura 21). Posteriormente se aplica una prueba de compresión a una velocidad constante de 0,01 mm / s. Las mediciones reales comienzan cuando la sonda con la tableta adjunta encuentra una carga de activación de 10g y termina cuando la tableta se desintegra por completo, se toma el tiempo (Casian, y otros, 2018).

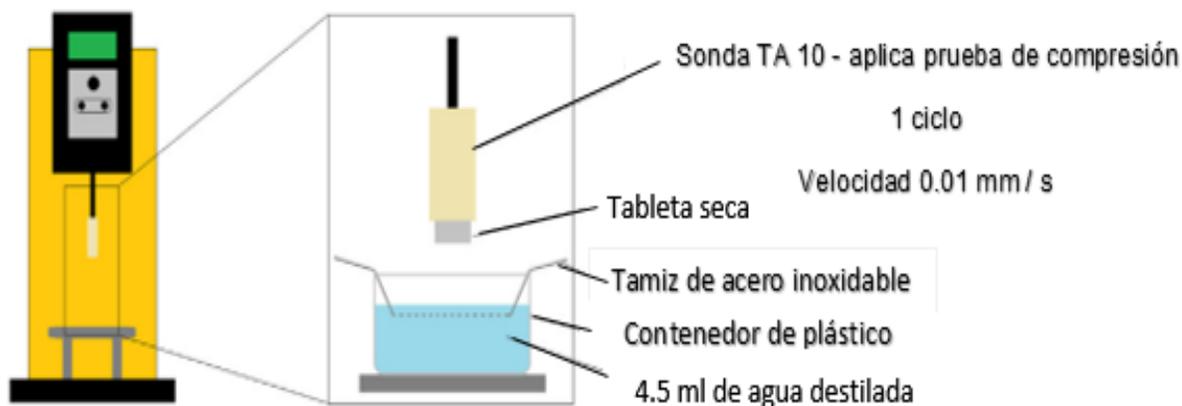


Figura 24. Procedimiento gráfico de un análisis de textura aplicado a una ODT. (Casian, y otros, 2018)

También es posible medir el tiempo de la desintegración usando un texturizador como se muestra en la figura 25. Es muy útil ya que asemeja el movimiento *in vivo* de las tabletas en la boca y éstas no se deben pegar a la sonda, como en el procedimiento anterior.

El procedimiento es el siguiente, la ODT se coloca sobre una canasta de malla perforada, la tableta se encuentra completamente seca y no está en contacto con el medio de desintegración. La sonda cilíndrica del aparato que posee un detector desciende hasta que detecta el contacto con la tableta sobre la malla y empuja a todo el sistema (tableta en malla) hacia abajo, provocando que el resorte elástico se contraiga. Entonces, la tableta toca directamente el medio y comienza el proceso desintegración. En este punto, el texturómetro es ajustado para mantener una fuerza nominal predeterminada (50 g) por un periodo definido de tiempo (60 s). Conforme la tableta se desintegra, las partículas desprendidas durante el proceso pasan a través de los orificios de la malla, simulando de esta forma la desintegración oral en donde estas partículas son tragadas progresivamente o se difunden progresivamente a través de la mucosa oral y en la orofaringe. Por último, se obtienen perfiles típicos de tiempo-distancia que son generados por un software incorporado en el texturómetro, lo que permite el cálculo de los tiempos de desintegración inicial y final (Patel, Liu, & Brown, 2012).

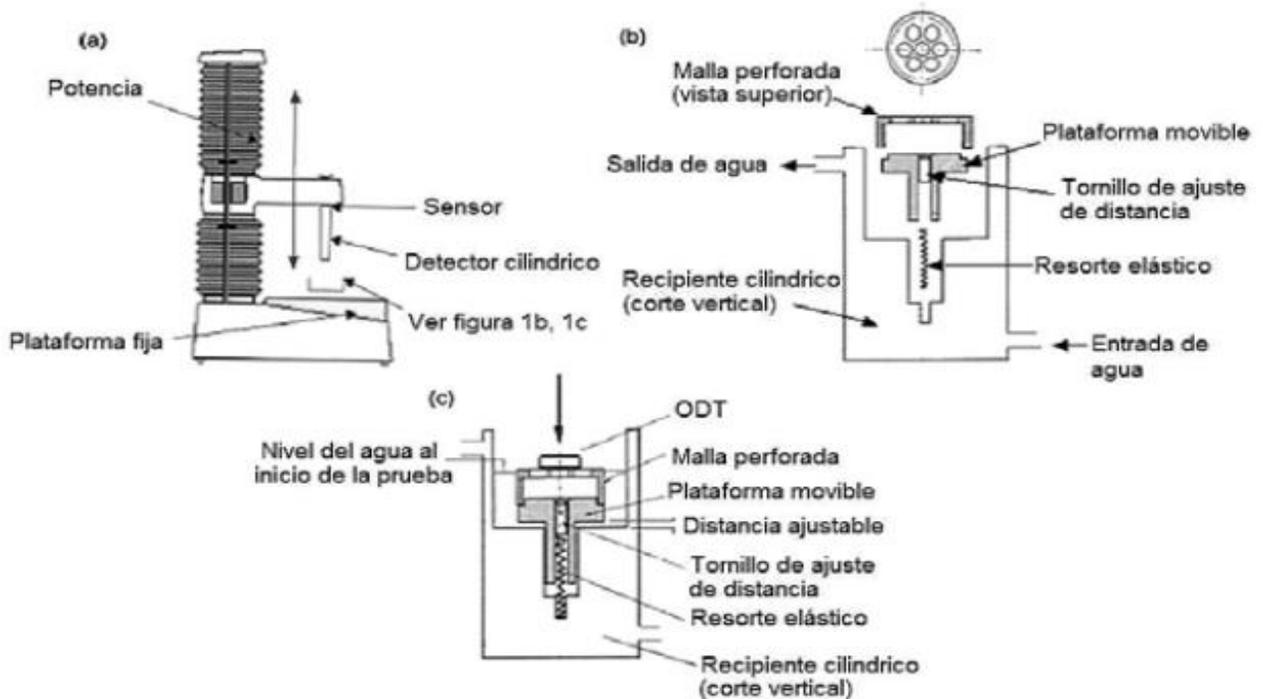


Figura 25. a: Analizador de Textura usado para la prueba de desintegración. b; Esquema del recipiente de desintegración. c; Ensamblaje de desintegración . (Garfias, Amador, & Hernández, 2010)

6.7. Prueba de desintegración *in vivo* y percepción de sabor

Esta prueba sirve para medir el tiempo de desintegración *in vivo* al mismo tiempo que se evalúa el sabor. Consiste en pedirles a seis o doce voluntarios que se encuentren en perfecto estado de salud y no tengan ninguna afección relacionada a la cavidad oral que se enjuaguen la boca con agua, posteriormente se debe colocar la tableta en la lengua y luego, inmediatamente, se pone en marcha un cronómetro. Los voluntarios pueden mover la tableta contra el paladar superior de la boca con la lengua y provocar una suave acción de volteo sobre la tableta sin morderla ni voltearla de un lado a otro. El gusto y la sensación en la boca se evalúan en función de los juicios verbales espontáneos de los voluntarios inmediatamente después de que se coloca el comprimido en la boca y después de 3 a 4 minutos el cronómetro se detiene. Se le pregunta a cada voluntario su experiencia, lo cual deberán clasificarla en una escala del 1 al 5 que se las proporcionará el evaluador (Comoglu & Ozyilmaz, 2019). En la evaluación del gusto, "1" se considera "bueno", mientras que "5" se considera "horrible". En la evaluación de la sensación en la boca, "1" se considera "bueno", mientras que "5" se considera "gran valor". El evaluador deberá constatar visualmente si se encuentra masa retenida en la lengua o en algún sitio de la cavidad y reportarlo.

6.8. Tiempo de humectación

Este parámetro está relacionado estrechamente con la estructura interna de su porosidad, con la hidrofilia de los excipientes y el contacto superficial en la lengua (Radke, Jadhav, & Chajeed, 2010). El tiempo de humectación puede considerarse como uno de los parámetros vitales para predecir la cantidad de líquido que es suficiente para romper la tableta cuando se coloca sobre la lengua. (Khalid & Al-Kotaji, 2019).

Un tiempo de humectación bajo implica una rápida desintegración de la tableta. El procedimiento es el siguiente: Se coloca un papel tisú (filtro) circular de 10 cm de diámetro en una placa de Petri con un diámetro de 10 cm, posteriormente se agregan diez mililitros de agua con eosina, o cualquier otro colorante soluble en agua, a la placa de Petri. Y por último se coloca una tableta sobre la superficie del papel tisú. Se toma el tiempo y se detiene el cronómetro cuando se observe el colorante en toda la superficie de la tableta, tal como se muestra en la figura 23. (Comoglu & Ozyilmaz, 2019)

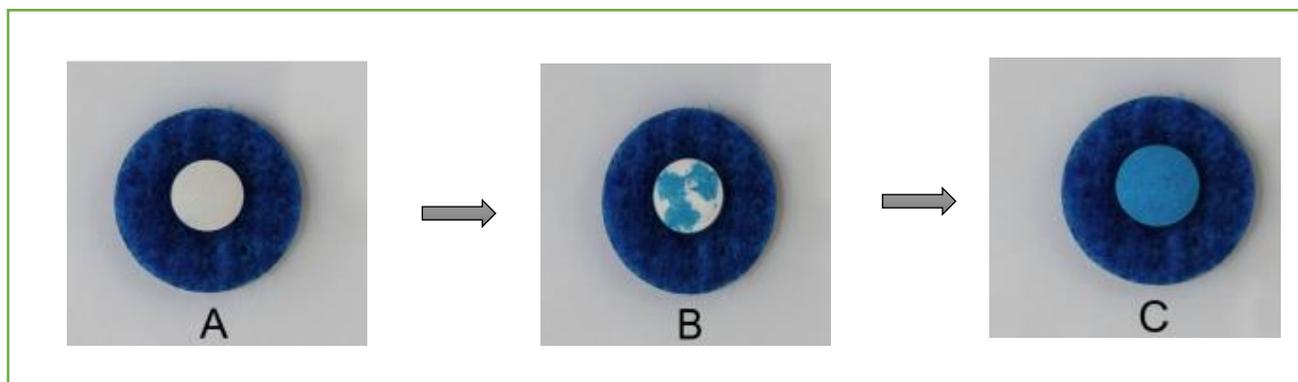


Figura 26. Proceso del tiempo de humectación (Hooper, Lasher, Alexander, & Baki, 2016)

A: Tableta de 300 mg colocada sobre la superficie del papel tisú contenida en la caja Petri

B: La tableta comienza a teñirse en su superficie.

C: Por último, la superficie de la tableta se muestra completamente teñida de colorante.

6.9 Relación de agua absorbida

Es importante medir este criterio ya que nos permite conocer el porcentaje de capacidad que poseen las tabletas para retener agua en su estructura. Se aplica la siguiente fórmula en función de la prueba anterior (figura 24) (Nagar, y otros, 2011).

$$R = 100 \left(\frac{w_a - w_b}{w_b} \right)$$

En donde:

R: Grado de absorción.

W_b: Peso de la tableta antes de la absorción de agua.

W_b: Peso de la tableta después de absorber.

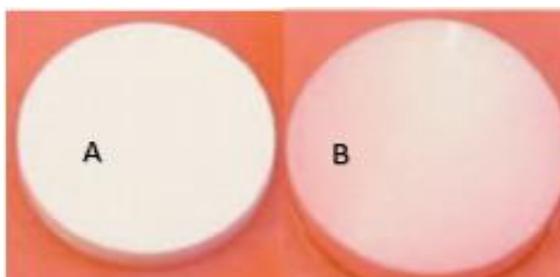


Figura 27. Agua absorbida en una ODT.

A: Tableta antes de absorber agua.

B: Tableta con agua absorbida, se observa un aumento considerable en su estructura

6.10. Prueba de estabilidad para humedad y temperatura

Es importante realizar estudios de absorción de humedad para las formulaciones de ODT producidas, con el fin de evaluar la estabilidad de las formulaciones diseñadas ante la humedad y temperatura que posiblemente puedan estar expuestas en un futuro. (Mushtaq, Fazal, & Niaz, 2020).

Se colocan diez tabletas en un desecador con cloruro de calcio (CaCl_2) a 37°C durante 1 d. A continuación, los comprimidos se pesan y se exponen a una humedad relativa del 75%, a temperatura ambiente durante 15 d. La humedad requerida se logra manteniendo la solución de cloruro de sodio en el desecador durante 72 h. Las tabletas se pesan en una balanza analítica y se registra el aumento de peso. (Comoglu & Ozyilmaz, 2019)

7. DISCUSIÓN

7.1. Variabilidad de la nomenclatura usada para las ODTs

Como se detalló en el primer capítulo de esta monografía existe una amplia variedad de nombres para referirse a las tabletas cuya desintegración ocurre en la boca, la falta de una nomenclatura oficial y armonizada podría conducir cierta incertidumbre no sólo para el paciente sino también para el personal de salud si es que nunca había estado familiarizado con este tipo de sistemas de dosificación, este fenómeno fue bastante común debido a que las compañías farmacéuticas anexaban un nombre que resaltara la característica de que el producto por sí mismo se desintegraba en la boca, por lo que decidían integrar una “terminología” que relacionara tanto la rápida desintegración como la zona anatómica de la boca, de ahí los nombres compuestos como tabletas de rápida desintegración oral, orodispersables, bucodispersables, etc.

Actualmente se siguen empleando estos términos ya que son totalmente válidos porque no infringen en ningún tipo de irregularidad merecedora de un apercibimiento por parte de las autoridades sanitarias, siempre y cuando cumplan el objetivo de desintegrarse en tiempos menores a 30 segundos para EUA (FDA, CDER, 2008) y 3 minutos para Europa (Saharan, Singh, & Vandana, 2017), aunque es preferente que los sistemas de desintegración oral se les adjudique el nombre según la región geográfica en la cual se venden estos, la gran ventaja es que ahora tanto medicamentos genéricos como innovadores presentan en la cara principal del marbete una leyenda que menciona que el medicamento que se tiene en las manos es de liberación oral (Figura 26), también explica cómo se deben administrar, esto permite a cualquier persona identificar aquellos sistemas de liberación oral de las que no, como tabletas convencionales, masticables o sublinguales salvaguardando la seguridad y el tratamiento de los pacientes.

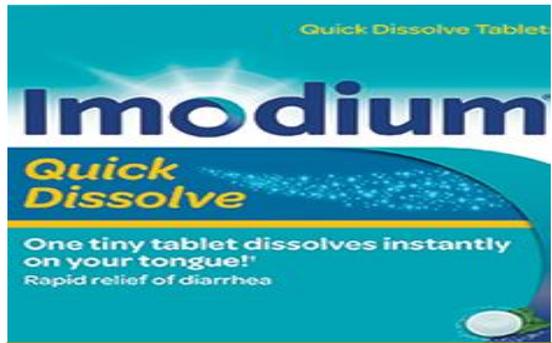
Figura 28. Ejemplos de medicamentos con diferente nomenclatura disponibles en el mercado.



Antihistamínico de segunda generación, presentación como “orodispersables”.



Antihistamínico de segunda generación presentación como “Tabletas con Desintegración Oral”.



Antiespasmódico en presentación como “Tabletas de disolución rápida”.



Antipsicótico atípico en presentación como “orodispersables”



Analgésico no esteroideo en presentación como “FlashTab”.



Agente antiemético y procinético en presentación como Tabletas con Desintegración oral.



Antimigrañoso (CGRP) en presentación como Tabletas con Desintegración oral



Antihistamínico de segunda generación, presentación infantil como “FastMelt”.

7.2. Principales diferencias entre tabletas de desintegración oral con tabletas masticables y sublinguales

Una de las principales diferencias que distingue a las tabletas de desintegración oral de las masticables es que no se requiere la acción mecánica, la cual es realizada por parte de las estructuras que componen la zona bucal como la mandíbula, responsable de generar los movimientos para que los dientes trituren los comprimidos en partes pequeñas y posteriormente tragar el contenido. La segunda diferencia más destacable es frente a los comprimidos convencionales que se degluten con líquido (agua), las tabletas de desintegración oral se destacan por no necesitar ningún tipo de líquido para su administración, más que la simple saliva que está presente en la lengua (Figura 27), lo que conlleva a la tercera diferencia frente a las tabletas sublinguales, los comprimidos o cápsulas sublinguales como su nombre lo dice, son aquellas unidades de dosificación que deben colocarse estrictamente debajo de la lengua, en cambio las ODTs se colocan sobre la lengua y el sabor es mucho más agradable que el de las sublinguales, por estas sencillas diferencias es que las ODTs logran ser preferidas entre los pacientes.

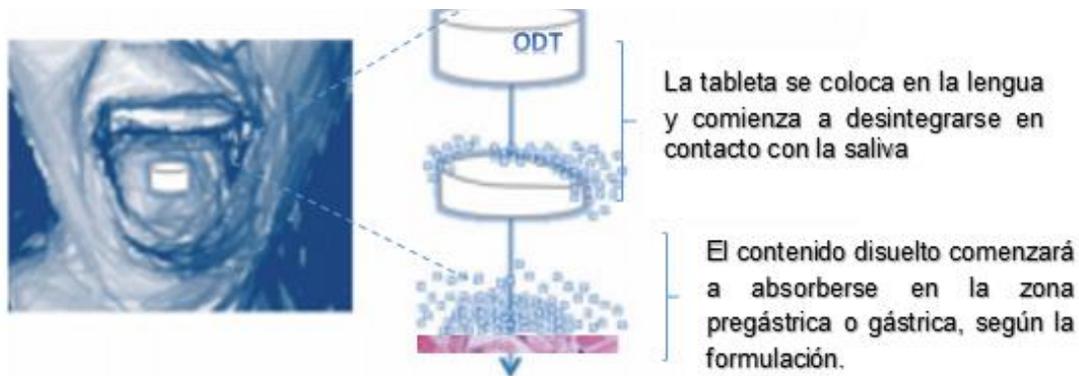


Figura 29. Diagrama que muestra la administración correcta y simulación del proceso de desintegración de una ODT en la cavidad bucal (Temer, y otros, 2018).

7.3. Ventajas más destacables de las ODTs

La ventaja más destacable de las tabletas de desintegración oral es que son aptas para todo paciente que presente dificultad para deglutir formas farmacéuticas sólidas, no importa cuál sea la condición del paciente, las ODTs fueron diseñadas para promover la adherencia del tratamiento, considerando que la disfagia se puede presentar en cualquier momento de la vida de las personas, no importa si se trata por intervenciones quirúrgicas, pacientes postrados en cama, si es el resultado de la historia natural de una enfermedad crónica o si se debe a la edad de los pacientes como los de carácter geriátrico que pierden la capacidad de deglutir y/o el deterioro de su salud bucal que conduce a un desgaste de los dientes y encías que le dificulten el proceso de masticación, en el caso de pacientes pediátricos se conoce que su capacidad de cooperación para el inicio de una farmacoterapia suele ser negativa, por ello las ODTs suelen ser sumamente ventajosas gracias a la apariencia física que suele asemejarse a una “pastilla de menta” son fácilmente aceptadas por su sabor refrescante, también evitan el riesgo de asfixia brindando seguridad a los pacientes que suelen temer a ahogarse.

Si los pacientes o consumidores se encuentran en lugares donde presenten dificultades para conseguir agua, como en excursiones o viajes largos así como el caso de que se encuentren en comunidades sin acceso a agua potable las ODTs son indiscutiblemente la opción número uno para no interrumpir el tratamiento, su rápida desintegración tan sólo en contacto con la saliva permite que el comprimido libere el fármaco y empiece el proceso de absorción desde la zona pregástrica dando lugar a un rápido efecto terapéutico, evitando así en muchos casos el metabolismo de primer paso según sea el caso de la molécula. Con respecto a las ventajas que pueden ofrecerle a la industria farmacéutica son dos las más destacables, la primera es que se pueden fabricar por métodos tradicionales, equipos que toda empresa farmacéutica cuenta para sus operaciones habituales en la producción de formas farmacéuticas sólidas, además de un amplio mercado de excipientes que pueden acceder a él para encontrar los más adecuados para formular ODTs y la otra ventaja es que pueden economizar gastos de investigación si desean sólo enfocarse en fármacos que se encuentran libres de patente.

7.4. Relación de grupos terapéuticos con las dosis empleadas en ODTs

En la Tabla 3: *Productos ODTs disponibles en el mercado internacional*, observamos que indiscutiblemente la mayoría de los medicamentos incluidos ahí contienen bajas dosis de fármacos lo cual está relacionado con el tipo de enfermedades o afecciones a las que están dirigidas. Evidenciando que las únicas ODTs de mayor peso y tamaño son aquellas que contienen analgésicos no esteroideos, (AINES) cuyas dosis van desde 100 hasta 500 mg, este hecho resalta que en el mercado prevalecen más las ODTs con bajas dosis de fármacos que aquellas con dosis por arriba de los 100 mg. La tabla 10 resume las dosis mayormente empleadas en relación con los grupos terapéuticos más destacados.

Tabla 10. Grupos terapéuticos con relación a sus dosis disponibles en ODTs.

Grupo terapéutico	Intervalo de dosis en ODTs
Sistema Nervioso Central	0.125 mg hasta 10 mg
Antidepresivos y antiparkinsonianos	1.25 hasta 75 mg
Antipsicóticos	0.5 a 20 mg
Antieméticos	5 hasta 50 mg
AINES	100 hasta 500 mg

7.5. Diferencia entre EUA y México en el desarrollo de ODTs.

En México el organismo gubernamental y entidad regulatoria que es responsable de aprobar y otorgar registros sanitarios para fármacos, siendo el caso de moléculas nuevas o genéricas, es la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), esta es la máxima autoridad en cuanto a materia de regulación sanitaria se refiere en el país, los fabricantes de medicamentos deben apegarse a las disposiciones y directrices oficiales establecidas por este organismo, cuyo objetivo es evidenciar el cumplimiento satisfactorio de aquellas solicitudes de productos farmacéuticos que pretenden ser comercializados dentro del territorio mexicano. La COFEPRIS se apoya de terceros autorizados, para llevar a cabo las tareas de evaluación, vigilancia y análisis de todos los productos farmacéuticos cual sea su origen de procedencia. Sin embargo, a diferencia de la FDA, en México no existe algún tipo de guía para la industria avalada por la COFEPRIS o alguna subdivisión de esta, que brinde orientación acerca del desarrollo y fabricación de los sistemas de desintegración oral dirigida a las empresas farmacéuticas.

Las causas que podrían explicar este hecho es el poco interés por parte de las compañías en producir o introducir ODTs, debido a que posiblemente no encuentran o no visualizan un mercado potencialmente significativo para su comercialización, aunado a que no existe una demanda por parte de los consumidores y/o pacientes porque seguramente este tipo de tabletas son desconocidas por casi toda la población, siendo también el caso de medicamentos ODTs exportados únicamente por compañías trasnacionales y dejando en desventaja a aquellas empresas con limitaciones tecnológicas en cuanto a capacidad de formulación y elaboración de sistemas de liberación innovadores, ya que su única línea de producción son los medicamentos genéricos, optando seguir con el mismo esquema de producción enfocado en las formas farmacéuticas tradicionales por ser más rentables.

Debido a esto, es importante señalar que las tabletas de desintegración oral fortalecerían y se adaptarían al seguimiento farmacoterapéutico de la población geriátrica e infantil, así como de pacientes ambulatorios y hospitalizados que presenten disfagia sin importar la causa de esta, por ello es necesario aumentar el número de medicamentos incorporados como sistemas de desintegración oral, debido a los escasos ODTs disponibles en México, bajo este sentido las tabletas de desintegración oral pueden ser consideradas y expuestas al paciente como una alternativa para cualquier tratamiento farmacoterapéutico que involucre dosificaciones sólidas.

7.6. Empresas trasnacionales

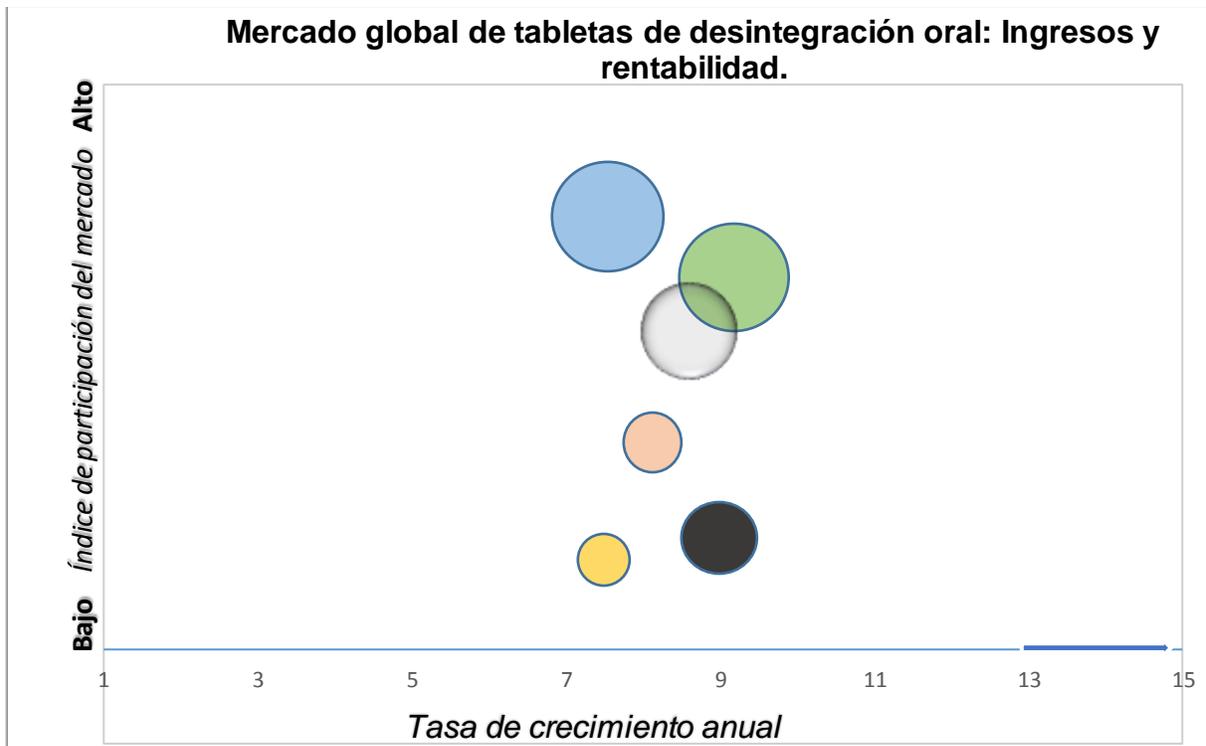
Las compañías farmacéuticas trasnacionales son las máximas exponentes en desarrollo e investigación gracias a sus sólidos recursos económicos para emprender proyectos novedosos no sólo aplicados en la línea de sus productos que se encuentran en el mercado actualmente sino también en diseñar y desarrollar nuevas moléculas con potencial farmacológico e innovando sistemas de liberación de fármacos, son empresas que buscan patentar sus invenciones lo que les permite liderar el mercado global ante su competencia, generalmente este apoyo en materia científica y tecnológica ocurre en las matrices centrales donde dirigen sus operaciones, por eso las primeras ODTs en aparecer en el mercado provienen de regiones de Norte América y de países europeos, empresas como Merck, Novartis, Pfizer, Lilly, Roche, AstraZeneca son algunas de las que lideran el mercado .

Si bien el mercado se ha diversificado en múltiples empresas que actualmente tienen el único interés de producir medicamentos genéricos en ODTs esto es sinónimo de una competencia sana lo que favorece completamente al paciente, pero que aún no es lo suficientemente permeable en todos los mercados que se exporten productos farmacéuticos, por ejemplo en México son escasos los medicamentos disponibles como ODTs, anualmente no hay muchos productos aprobados bajo este sistema, con base a la consulta en la página de COFEPRIS del “Listado Actualizado de Medicamentos de Referencia 2020-2021, sólo se tiene registro de un medicamento como tabletas orodispersables, que es el fármaco Bilastina de nombre comercial Blaxitec® comercializado por la empresa española FAES FARMA, S.A.

7.7 Tendencia en los próximos años

En el 2009 quienes dominaron el mercado internacional en cuanto a ventas de ODTs fue Japón y Europa, seguido de EUA y un segmento muy pequeño eran compañías del continente asiático u otras regiones del mundo, minimizando que estos apenas comercializaban productos de este tipo, sin embargo, en el 2017 se diversificó el mercado, siendo compañías estadounidenses y asiáticas quien ahora se dividirían el mercado en más del 50% de todos los productos comercializados en circulación, Europa pasa a ser la tercera región con menos ventas realizadas en ODTs.

Los estudios de mercado realizados por *Market Watch* perciben un crecimiento global que supere los USD \$ 23 mil millones para 2024 a una tasa compuesta anual de 11,5% en el período de pronóstico dado, por lo tanto es posible afirmar que va en aumento la gama de medicamentos incorporados como tabletas de desintegración oral, y aunque esta novedosa tecnología se desarrolló hace más de 20 años, su fuerte impacto en el mercado fue de gran interés y aceptación por la población que podemos dar por hecho que esta tecnología continuará aplicándose en la mayor parte de los medicamentos disponibles en mercados como el Norteamericano, Asiático y el Europeo, exhibiendo a los medicamentos que poseen acción farmacológica en cerebro y relacionados al SNC con fuertes ingresos, según *Market Watch* (Figura 29). Sin embargo, en México la situación es diferente, ya que se presenta un atraso de aproximadamente 30 años en el desarrollo de sistemas bucodispersables, siendo las tabletas masticables las principales dosificaciones sólidas que más se encuentran en el mercado mexicano a comparación de las ODTs, cuyos medicamentos son escasos, evidenciando que no ha existido un interés real por parte de las compañías farmacéuticas en desarrollar e introducir tabletas bucodispersables en el país.



- Antipsicóticos
- Ansiolíticos
- Otros estimulantes del SNC
- Antiparkinsonianos
- Otros
- Antiepilépticos

Figura 30. Gráfica comparativa de principales ingresos en tabletas de desitegración oral de medicamentos controlados. Imagen tomada y modificada de (Persistence Market Research, 2019).

En la figura 29, se representan diferentes grupos farmacológicos que tienen actividad en el SNC, y una sola clasificación (amarillo) para otros tipos de fármacos. La grafica relaciona la participación del mercado (formulaciones introducidas) con la tasa de crecimiento anual compuesto (retorno de inversión), observando que los medicamentos antipsicóticos, ansiolíticos y otros estimulantes del SNC poseen el índice de participación más alto y se evidencia que el crecimiento anual compuesto es redituable, en el caso de antiparkinsonianos, antiepilépticos y otros fármacos sin actividad en el SNC, presentan un baja participación en el mercado, pero su tasa de crecimiento no está alejada de los primeros grupos (antipsicóticos y ansiolíticos), esto da soporte a la afirmación de que los medicamentos con mecanismos de acción en el SNC son los que mayor formulaciones se encuentran en ODTs y son altamente rentables, sin embargo, aquellos que no pertenecen a este grupo también exhiben un alto retorno de inversión aun cuando las formulaciones sean limitadas, eso explica por qué en 2018 el mercado se valoró en alrededor de 12 mil millones de dólares con una tasa anual de 10.0%.

7.8. Interés por el desarrollo de excipientes coprocesados, como una vía alterna para fabricar ODTs

El punto expuesto anteriormente responde el hecho del por qué las empresas químicas dedicadas a la fabricación de excipientes para uso farmacéutico encontraron en las ODTs una oportunidad de crecimiento, básicamente visualizaron un mercado al cual podían entrar fácilmente haciendo lo que mejor conocen y es través de la producción de excipientes, específicamente de aquellos denominados como coprocesados. Esta industria identificó que las empresas farmacéuticas preferían producir ODTs por vías de fabricación comunes, la más destacable entre ellas era la compresión directa, por ser económica y de fácil operación, por esta razón decidieron estudiar cuales eran específicamente los excipientes empleados para la formulación de ODTs, para así desarrollar matrices de excipientes coprocesados obtenidos por medio de dispersión de elevado corte, secado por aspersion, granulación o extrusión de un material fundido. En la Tabla 5. *Excipientes coprocesados diseñados para la fabricación de tabletas de desintegración oral*. Se observa que todas las matrices contienen excipientes similares en concentraciones cercanas, en el caso de la matriz GRANDILLER este incluye tres superdesintegrantes sintéticos diferentes, también es importante destacar que ninguno incorpora estearato de magnesio como lubricante, algunas matrices lo sustituyen por el dióxido de silicio coloidal tal es el caso de F-Melt y Pharburt 500, y en todas las formulaciones se encuentra presente el manitol en un 55 – 90% lo que constituye la mayor parte del contenido del producto, F-MELT® está disponible en dos grados, F-MELT® Tipo C y F-MELT® Tipo M. El Tipo C tiene fosfato cálcico dibásico anhidro (Fujicalin®) y el Tipo M tiene aluminometasilicato de magnesio (Neusilin®) en su composición. El tipo C es para necesidades de desintegración más rápidas, mientras que el tipo M tiene mejores propiedades de flujo y mejora la calidad general de las tabletas, en el caso particular de Prosoolv ODT, ahora tiene una nueva generación en la cual incluye fructuosa en su nueva fórmula, estos productos están al alcance de los fabricantes y se ajustan a las necesidades e intereses de formulación planteados por los fabricantes, la funcionalidad y la cantidad de los excipientes en las matrices es proporcional al precio de venta.

Todos los excipientes coprocesados están protegidos por una patente, la mayoría tienen protección industrial en Japón, EE. UU., UE e India. El mercado de excipientes diseñados para la producción de ODTs ofrece grandes ventajas a las compañías farmacéuticas que decidan incursionar en esta tecnología, los excipientes coprocesados son una alternativa más en el mercado en contraparte de las tecnologías patentadas pero sólo es un grupo exclusivo quien encabeza la producción de estos, siendo BASF, Fuji, JRS, Daicel, SPI las únicas empresas químicas que lideran este sector pero su amplio catálogo permite al fabricante elegir el que más se adecuó a su formulación.

7.9. Métodos de fabricación más rigurosos de aplicar.

Clasificar a los métodos de fabricación descritos en el *capítulo 2* por niveles de complejidad resulta una tarea difícil, principalmente porque cada uno conlleva un proceso de tratamiento especial en cada una de las operaciones unitarias implicadas, pero sí es posible determinar aquellos métodos más costosos y extensos para obtener las ODTs, los primeros con menor cantidad de operaciones unitarias y con menor costes de operación son todos los métodos de fabricación que se basan en la compresión directa, ya sea tanto usando excipientes coprocesados como empleando tecnologías o matrices patentadas, los más extensos o que posiblemente en los que se requiera un acondicionamiento especial durante el procesamiento son aquellos métodos que usan factores o condiciones físicas, químicas o fisicoquímicas, como; calor, congelamiento, cambios de temperatura, agentes volátiles, fuerza centrífuga, etc., por ejemplo, sublimación, hilado de algodón de azúcar, liofilización y secado por aspersión (Tabla 11), el hecho de que una etapa no sea manipulada correctamente puede inferir en la calidad de las tabletas. Por último, uno de los métodos más novedosos a comparación de las anteriores es la tecnología de NanoCrystal, ofrece mejores ventajas biofarmacéuticas como biodisponibilidad y absorción, aunque suele ser más costosa su ejecución a escala. Cualquiera que sea el método de fabricación que decida desarrollar la compañía farmacéutica deberá considerar las ventajas, desventajas y limitaciones que cada uno de los métodos representa.

Tabla 11: Métodos más rigurosos de tratar en función al manejo y número de operaciones que conllevan.

Método	Operaciones	Consideraciones	Costo
Sublimación	Mezclado Adición de agentes volátiles Tableteado Sublimación Acondicionamiento en embalaje especial	Ejecutar un adecuado proceso de sublimación que asegure la eliminación total de los agentes volátiles incorporados en la fórmula.	Mediano
Hilado de algodón de azúcar	Mezcla de polisacáridos con fuerza centrífuga Recristalización parcial Mezclado final con otros excipientes Tableteado Acondicionamiento en blísters	Evitar bajas temperaturas en la cámara de rotación y excluir fármacos termolábiles deben estar excluidos completamente de la mezcla debido a la exposición del calor.	Mediano
Liofilización	Disolución de fármacos y excipientes Depósito de la mezcla en blíster preformados Congelación Sublimación en cámara de vacío Sellado final de blísters	Mantener la temperatura controlada, al igual que el tiempo y la presión a la que se sometan, acoplar un sistema de embalaje que no comprometa la integridad del producto durante y después del acondicionamiento.	Alto
Secado por aspersión	Mezclado de excipientes y fármacos en solución Suministro de la mezcla al reactor Aplicación de aire o gas caliente Expulsión de aire Recolección del polvo Tableteado Acondicionamiento en blisters	Considerar la cantidad a granel que soporte el sistema para su correcto funcionamiento, se debe monitorear que el gas o aire se mantenga a una alta temperatura en tiempos cortos.	Mediano - alto

7.10 Diferencia entre métodos farmacopeicos y no farmacopeicos, importancia en su aplicación e impacto en ODTs.

Los métodos de evaluación que no están incluidos como capítulos en las farmacopeas, suelen denominarse “*non-pharmacopoeial tests*” cuya traducción al español significa “pruebas no farmacopeicas” y si bien es cierto que no figuran en los compendios oficiales esto no significa que no deban ser considerados para su aplicación, estas evaluaciones están dirigidas a evaluar múltiples atributos de calidad que son importantes en los productos farmacéuticos, esto debido a que los métodos oficiales tradicionales no logran arrojar los resultados deseados para un nuevo enfoque cuando se hacen innovaciones en ciertas formas farmacéuticas, especialmente si se trata de modificaciones en sistemas de liberación, tal es el caso de las tabletas de desintegración oral, la FDA no tenía incluido un capítulo especializado en la cual incluyera procedimientos para la evaluación únicamente de sistemas bucodispersables, el rápido crecimiento en el mercado obligaría a emitir una guía para la industria la cual sólo expresa el pensamiento actual de la FDA (FDA, CDER, 2008) sobre un tema en particular que por su auge y trascendencia debe ser atendido, pero esta guía sólo se limita a ofrecer una serie de recomendaciones para que los fabricantes se orienten, más no expresa lineamientos de carácter obligatorio, así que la FDA dictaminó que las ODTs debían ser evaluadas con los mismos métodos a los que son sometidos los comprimidos convencionales, los fabricantes se apegan a esta normatividad pero pueden incluir en sus monografías métodos equiparables con el de las farmacopeas, en cuanto desintegración y disolución se trate, estas pruebas son aceptadas siempre y cuando se especifique el procedimiento, límites de aceptación y la interpretación de los resultados en la monografía individual, sin embargo, las tabletas de desintegración oral no están exentas de cumplir otras pruebas, por ejemplo las pruebas universales de calidad de productos para medicamentos orales, como lo son identificación, valoración y determinación de impurezas, deben también estar obligatoriamente incluidas en la monografía individual especificando que se trata de tabletas bucodispersables.

Es necesario reiterar que se deben incorporar pruebas en la Farmacopea de los Estados Unidos de América (USP) que estén destinadas a la evaluación de los atributos únicos en ODTs, como un aspecto regulatorio, bajo el mismo sentido en México si ocurriera un fenómeno notable en el desarrollo de tabletas de desintegración oral, la autoridades sanitarias podrían considerar anexar en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) los mismos métodos de evaluación dictados por la farmacopea estadounidense.

En el punto 6. *Pruebas para la evaluación de ODTs*, la mayoría de las pruebas no oficiales que están incluidas en esa sección son descritas como metodologías para la evaluación del tiempo y velocidad de desintegración, las diferencias con respecto a los métodos oficiales (farmacopeicos) son lo suficientemente notables, lo que permite diferenciar unos de otros. Basta con resaltar el hecho de que la prueba de desintegración que recomienda la FDA sea mediante el método de USP tradicional, los métodos no oficiales parten de dicho método para efectuar modificaciones y poder asemejar las condiciones fisiológicas de la cavidad bucal, en cambio algunos métodos no oficiales son menos rigurosos y sumamente sencillos de aplicar pero no siempre son la mejor opción a considerar, debido a que pueden conducir resultados pocos fiables o parcialmente engañosos, y perjudica el hecho para determinar la calidad de las ODTs producidas, afectando su valor, como consecuencia de no presentar evidencia clara de resultados o no demostrar que el método es equivalente al de la USP, la FDA tienen todo el derecho de rechazar las pruebas que no cumplan con esta característica, en la tabla 12 se exponen las ventajas y las desventajas de los métodos en cuanto a desintegración empleados en ODTs, con base en ello, permite proporcionar una idea más clara tanto de métodos oficiales como de los sugeridos, para tomar una decisión más fundamentada para evaluar las unidades de dosificación.

Tabla 12: Ventaja, desventaja y limitaciones de los métodos empleados para la evaluación de desintegración en ODTs.

Métodos empleados en la evaluación de ODTs	Ventaja	Desventaja y/o restricción	Referencia
Pruebas oficiales	Es la prueba que por defecto la FDA pide realizar para evidenciar el tiempo de desintegración en ODTs, es sencilla de aplicar y no hay modificaciones en el sistema.	No evidencia de forma certera el comportamiento de las tabletas en la cavidad oral.	USP 37 NF 32 – 701 <i>Desintegration</i>
Desintegración método USP			FEUM 11ª Ed. – MGA. 0261 <i>Desintegración</i>
Pruebas no oficiales	Sencillo de ejecutar, resulta bastante útil para su aplicación en pruebas piloto, permite visualizar de forma simple si la tableta se desintegra o no.	No es un método completamente robusto, debido a la simpleza del ensayo.	(Nagar, y otros, 2011)
Tiempo de desintegración con vasos de precipitados			
Tiempo de desintegración <i>in vitro</i> con saliva simulada	Al usar como base el método de USP, la FDA puede aceptar esta prueba como un ensayo equivalente.	Debe mantenerse estable el pH del buffer.	(Tayel, y otros, 2016)
Tiempo de desintegración con texturizadores	Es un ensayo muy eficaz ya que simula el proceso del contacto de la tableta con la lengua, usando poco contenido líquido para esta prueba, lo que ofrece resultados más certeros, demostrando el tiempo necesario para que se desintegre la unidad.	Los texturizadores no son muy usuales en la I.F. por lo cual si no se cuenta con el equipo se deberá de invertir en todo el sistema, además adecuarse para trabajar con tabletas, ya que estos están diseñados originalmente para alimentos.	(Patel, Liu, & Brown, 2012)

8. CONCLUSIONES

8.1 General

Se logro elaborar una monografía con tres capítulos y una discusión, la información sobre este tema es abundante lo que facilitó la incorporación y estructuración del contenido que se obtuvo por recursos electrónicos como artículos, documentos, páginas web y libros en línea.

Se incluyó una clasificación para las tecnologías de fabricación y se esquematizaron los procesos para una mayor ejemplificación, se abordó los avances en materia de excipientes y además fue posible recopilar las pruebas que más se describen en la literatura acerca de las tabletas de desintegración oral, con base en esto se pudo diseñar un documento teórico e ilustrativo sobre la situación actual de las ODTs en los principales mercados del mundo, mecanismo de aprobación y regulación por FDA, desarrollos tecnológicos en excipientes y procesamientos, se recalcó la importancia del uso y el beneficio que brinda este sistema de dosificación para toda la población.

8.2 Particulares

Definiciones referidas para ODTs

La cantidad de términos que existen para referirse a las tabletas cuya desintegración ocurre en la cavidad oral, se debió a la falta de concordancia entre las compañías farmacéuticas y los diferentes tiempos en las cuales fueron introducidas a los mercados en sus respectivas regiones geográficas, afortunadamente hoy en día todos los medicamentos presentan en su marbete no sólo la leyenda que los clasifica como ODTs sino que también viene adscrita la forma de administración, lo que facilita su identificación y manipulación para todos los pacientes.

Situación del mercado global de ODTs

El mercado de las tabletas de desintegración oral exhibe un fuerte crecimiento en regiones como Europa, Asia y regiones de Norteamérica, (EUA y Canadá) cada año más medicamentos son introducidos como ODTs, la rentabilidad en relación de insumos con la variabilidad de tecnologías actuales y medicamentos libres de patente dieron soporte a desarrollar más formulaciones en los últimos años que pudieron ver la luz del mercado, no sólo medicamentos con acción farmacológica en el SNC sino también de otras clases terapéuticas, es por eso que el mercado se sigue manteniendo vigente.

Métodos de producción

Todos los métodos destinados a la producción de ODTs expuestos en esta monografía, representan años de estudios en su aplicación, los esfuerzos por acoplar métodos tradicionales y el desarrollo de nuevas tecnologías de fabricación se debe al interés creciente por incursionar en el desarrollo de formulaciones que incluyan este mecanismo de desintegración, gracias a que existen múltiples vías de fabricación, las compañías pueden evaluar cuál de estas se adecúan de la mejor forma a sus objetivos de formulación y rentabilidad, considerando las ventajas y limitaciones que estas incluyan.

Métodos farmacopeicos

Los métodos no farmacopeicos se deben aplicar obligatoriamente a todos los sistemas de dosificación, a pesar de que las tabletas de desintegración oral se administran de forma diferente de las convencionales, siguen tratándose de formas farmacéuticas de carácter sólido, y éstas deben sujetarse a las pruebas que estén incluidas en los compendios oficiales, con la intención de cumplir los lineamientos y criterios que determinen la calidad de los productos aun cuando estas sean evaluaciones generales y no se enfoquen directamente a las características particulares de las ODTs.

Métodos no farmacopeicos

Los métodos farmacopeicos carecen de validez oficial no por el hecho de falta de evidencia científica, sino porque aún no son incluidos en los compendios oficiales, sin embargo, se exhorta a la aplicación de estos debido a que evalúan especialmente características que proporcionan evidencia certera del comportamiento de las ODTs en la cavidad oral, con el fin de determinar si cumplen con los criterios suficientes para el uso al que están destinadas.

Futuro de las ODTs

El futuro de las tabletas de desintegración oral se visualiza prometedor, la prueba más fehaciente es el comportamiento del mercado en los últimos años y el que se proyecta por los próximos 4 años, se estima el desarrollo de más formulaciones con la intención de abarcar más categorías terapéuticas aún no incorporadas en ODTs, sus numerosas ventajas destacan su importancia clínica y fomentan el hecho de ser consideradas una alternativa disponible ante las dosificaciones sólidas convencionales.

ODTs en México

Los escasos medicamentos ODTs disponibles en el país exhiben el poco interés y participación de las compañías farmacéuticas por desarrollar e introducir este tipo de dosificaciones, por lo tanto la población desconoce la existencia de sistemas bucodispersables, ya que el mercado se inclina mayormente a la fabricación de tabletas convencionales, masticables y sublinguales, estando a la espera de encontrar más medicamentos ODTs en el mercado nacional.

9. PERSPECTIVAS

La información incluida en esta monografía puede ser usada como un marco de referencia para consulta de definiciones, conocer los diversos procesos de fabricación, conocer sobre la situación general del mercado global de ODTs en los últimos años, conocer las ventajas, limitaciones y sus criterios ideales que se sugieren que cumplan, identificar pruebas oficiales y no oficiales o bien, también puede ser usada con el fin de emplearla como metodología para futuros proyectos de tipo experimental.

- Se recomienda estudiar el uso de las tabletas de desintegración oral en el campo veterinario, como nuevas oportunidades de desarrollo y un nuevo enfoque de aplicación.
- Consultar si se encuentran incluidos métodos de evaluación para ODTs en las siguientes ediciones de USP y el Formulario Nacional.
- Realizar un estudio comparativo entre matrices de excipientes coprocesados mediante compresión directa, para poder evidenciar qué producto comercializado tiene una mayor efectividad de desintegración.
- Estudiar la existencia sobre suplementos dietéticos incorporados a ODTs.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Abay, F.B., & Ugurlu, T. (2015). Orally Disintegrating Tablets: A Short Review. *Journal of Pharmaceutics & Drug Development*. 3(3): 1-8.
2. Akdag, Y. Gulsun, T. Izat, N. Cetin, M. Oner, L. Y., & Sahin, S. (2019). Evaluation of preparation methods for orally disintegrating tablets. *Medicine Science International Medical Journal*. 9(1):265-269.
3. Almukainzi, M. Araujo, L.B. Löbenberg, R. (2018) Orally disintegrating dosage forms. *Journal of Pharmaceutical Investigation*. 49, 229–243.
4. Amar, I., Oussama, M., & Tamim, H. (2015). Orally Disintegration Tablets – Patient Friendly Tablet. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*. 32(1): 135-142.
5. Anupam R. (2016). ORODISPERSIBLE TABLETS: A Review. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 12(01):147-152
6. Aparna, P., Chandran, M.P., Jaghatha, T., Wesley, J.I., Remya, B.S. (2018). A Review on Fast Dissolving Tablets. *Indo American Journal of Pharmaceutical Research*. 05(04): 2412-2421.
7. Bowles, B. J., Dziemidowicz, K., Lopez, F. L., Orlu, M., Tuleu, C., Edwards, A. J., & Ernest, T. B. (2018). Co-Processed Excipients for Dispersible Tablets–Part 1: Manufacturability. *AAPS-PharmSciTech*. 19(6): 2598–2609.
8. Brniak, W., Jachowicz, R., Krupa, A., Skorka, T., & Niwinski, K. (2012). Evaluation of co-processed excipients used for direct compression of orally disintegrating tablets (ODT) using novel disintegration apparatus. *Pharmaceutical Development and Technology*, 18(2): 464–474.
9. Casian, T., Bogdan, C., Tarta, D., Moldovan, M., Tomuta, I., & Iurian, S. (2018). Assessment of oral formulation-dependent characteristics of orodispersible tablets using texture profiles and multivariate data analysis. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 152: 47–56.
10. Choudhary, N. H., Kumbhar, M. N., Dighe, D. A, Sapkale, A. P., Singh, M. C. (2012). *Orally Disintegrating Drug Delivery Systems*. *Journal of Pharmacy Research*, 5(7):3791-3799.

11. Comoglu, T., & Dilek Ozyilmaz, E. (2019). Orally Disintegrating Tablets and Orally Disintegrating Mini Tablets – Novel Dosage Forms for Pediatric Use. *Pharmaceutical Development and Technology*, 24(7): 902–914.
12. Cotempla XR-ODT™ (methylphenidate) – New drug approval. (2017). En: Professional Optumrx: Health care professionals' website. Recuperado el 14 de abril del 2021: <https://professionals.optumrx.com/publications/library/drugapprovals-cotempla-2017-0619.html>
13. Evekeo ODT™ (amphetamine sulfate) – New drug approval. (2019). En: En: Professional Optumrx: Health care professionals website. Recuperado el 15 de abril del 2021: https://professionals.optumrx.com/publications/library/drugapprovals_evekeoodt_2019-0131.html
14. F- Melt®, Fast Melt Tablets Made Easy. (2015). En Fuji Chemical Industries. Recuperado el día 17 de Septiembre del 2020. De: http://www.fujichemical.co.jp/english/medical/medicine/f-melt/f-melt_brochure.pdf.
15. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 12ª Edición. (2018) Vol. I.
16. Food & Drug Administration: Center for Drug Evaluation and Research (CDER). (2008) Guidance for Industry – Orally Disintegrating Tablets.
17. Food & Drug: Investigational New Drug (IND) Application. (2020). Recuperado el día 07 de Noviembre del 2020 de: <https://www.fda.gov/drugs/types-applications/investigational-new-drug-ind-application>
18. Food & Drugs Administration: Abbreviated New Drug Application (ANDA) Forms and Submission Requirements. (2020). Recuperado el 07 de Noviembre del 2020 de: <https://www.fda.gov/drugs/types-applications/abbreviated-new-drug-application-anda>
19. Food & Drugs Administration: Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations (Orange Book). 2020. Recuperado el día 07 de Noviembre del 2020 de: <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and>

[databases/approved-drug-products-therapeutic-equivalence-evaluations-orange-book](#)

20. Fulzele, S., & Moe, D., & Hamed, E., (2012). Lyoc (Lyophilized Wafer): An orally disintegrating tablet technology. *Drug Development and Delivery*. 12: 51-57.
21. Garfias, A. P., Amador G. E., y Hernández B. E. (2010). ¿Qué sabe Ud. acerca de... tabletas de desintegración oral (ODT's)? *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*. 41(2): 50-55.
22. Global Market Study on Orally Disintegrating Tablets (ODTs): Increasing Number of Clinical Trials to Push Investments (2019). En Persistence Market Research. Recuperado el 6 de Julio del 2019 De: <https://www.persistencemarketresearch.com/market-research/orally-disintegrating-tablet-market.asp>
23. Global Orally Disintegrating Tablet Market Size by Manufactures, Types, Applications and Forecast 2020 to 2024. (2019) En Market Watch. Recuperado el 6 de Julio del 2019. De: <https://www.marketwatch.com/press-release/global-orally-disintegrating-tablet-market-size-by-manufactures-types-applications-and-forecast-2020-to-2024-2020-05-10>
24. GRANFILLER-D - Excipient for Orally Disintegrating Tablet. (2020). En DAICEL. Recuperado el día 18 de septiembre del 2020. De: https://daicel-excipients.com/gnf/product_description.php.
25. Hannan, P.A., Khan, J.A., & S. Safiullah. (2017) Oral Dispersible System: A New Approach in Drug Delivery System. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 78(1):2-6
26. Hernández, J.E., y Melgoza, L M. (2014) Principales superdesintegrantes sintéticos, mecanismos y factores que influyen en su actividad. *Revista Colombiana de Ciencias Químico – Farmacéuticas*. 43 (2): 234-247.
27. Hooper, P., Lasher, J., Alexander, K. S., & Baki, G. (2016). A new modified wetting test and an alternative disintegration test for orally disintegrating tablets. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 120: 391–396.

28. Imran, C., & Pritam, J. (2019). Development Of Orally Disintegrating Tablets Of Memantine Hydrochloride-A Remedy For Alzheimer's Disease. *International Journal of Applied Pharmaceutics*. 12(01): 147-152.
29. Khalid, D. K., & Al-Kotaji, M. (2019). Formulation ff Orally Disintegrating Tablets of Cinnarizine by Using Direct Compression Method. *International Journal Applied Pharmaceutics*. 11, (1):117-123 .
30. Kraemer, J., Gajendran, J., Guillot, A., Schichtel, J., & Tuereli, A. (2012). Dissolution testing of orally disintegrating tablets. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 64(7):911–918.
31. Kumar, P.R., & Modi, M. (2019). Orally disintegrating tablets: A novel approach for medication. *International Journal of Medical and Health Research*. 5(1): 84-91.
32. Listado actualizado de medicamentos de referencia 2020/01. En COFEPRIS. Recuperado el día 10 de noviembre del 2020. De https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/534996/Listado_de_medicamentos_de_Referencia_.pdf
33. Ludiflash® – The Taste of Success. (2011). En BASF “We Create Chemistry”. Recuperado el día 17 de septiembre del 2020. De: https://www.btc-europe.com/fileadmin/user_upload/Downloads/Pdf_s/Industries/Ludiflash_Brochure_EN.pdf.
34. Matoug, A. Zabir., G. Rashid, F. Alany, R., & ElShaer, A. (2015) New Generation of Orally Disintegrating Tablets for Sustained Drug Release: A Propitious Outlook. *Current Drug Delivery*. 12(6):652-667.
35. Minash, S.N., Kumar, H. S.L. (2017). Oral Dispersible Tablets: A Review. *World Journal of Pharmaceutical Research*. 06(07): 544-557.
36. Moreno, V.C. (2014). *Dispensación De Productos Farmacéuticos*. Madrid, España: Paraninfo.
37. Mushtaq, M., Fazal, N., & Niaz, A. (2020). Formulation and Evaluation of Fast-disintegrating Tablets of Flurbiprofen and Metoclopramide. *Journal of Pharmaceutical Innovation*. Spring

38. Nagar, P., Singh, K., Chauhan, I. Verma, M., & Mohd Y. (2011). Orally disintegrating tablets: *Formulation, Preparation. Journal of Applied Pharmaceutical Science*:01 (04);35-45
39. Nurtec™ ODT (rimegepant) – New drug approval. (2020). En: Professional Optumrx: Health care professionals website. Recuperado el 15 de abril del 2021: https://professionals.optumrx.com/publications/library/drugapproval_nurtecodt_2020-0227.html
40. Orally Disintegrating Tablets Market Size, Share, Trends, Growth, Forecast Analysis Report 2019 By Product, By Application, By Segment, By Region - Global Forecast To 2025. (2019). En Up Market Research Science. Recuperado el 6 de Julio del 2019. De: <https://www.upmarketresearch.com/reports/orally-disintegrating-tablets-market-2019>
41. Parijat, P., & Mandeep, D. (2016). Oral Disintegrating Tablets: A Review. *International Journal of Pharma Research & Review*, 6(05)50-62
42. Patel, V. F., Liu, F., & Brown, M. B. (2012). Modeling the oral cavity: *In vitro* and *in vivo* evaluations of buccal drug delivery systems. *Journal of Controlled Release*, 161(3), 746–756.
43. Patil, P. B., More, V. N., Tour, N.S. (2015). Recent Trends in Orodispersible Tablets – An Overview of Formulation Technology and Future Prospects. *International Journal of Pharma Sciences and Research*. 6(7): 1056 - 1066.
44. Pereira, G., Figueiredo, S., Fernandes, A. I., Pinto, J. F. (2020). "Polymer Selection for Hot-Melt Extrusion Coupled to Fused Deposition Modelling in Pharmaceutics" *Pharmaceutics*. 12(09): 4-63.
45. Pharmaburst® 500 Orally Disintegrating Tablet Platform. (2019). En Spipharma. Recuperado el 18 de septiembre del 2020. De: <https://www.spipharma.com/media/3307/pharmaburst-sell-sheet-final.pdf>.
46. Prakash, P.R., & Shinde, A.D. (2020). A Review on –Formulation and In-Vitro Evaluation of Orodispersible Tablets. *Indo American Journal of Pharmaceutical Sciences*. 06(05): 10991-11000

47. Prevacid® SoluTab – Mylan (2018). En: Expands Gastroenterology Portfolio with Launch of Generic for Prevacid® SoluTab Delayed-Release Orally Disintegrating Tablets. Recuperado el 15 de abril del 2021. Recuperado el 14 de abril del 2021: <https://investor.mylan.com/index.php/news-releases/news-release-details/mylan-expands-gastroenterology-portfolio-launch-generic>
48. PROSOLV® ODT G2 Matrix Excipient. (2020). En JRS Pharma Family. Recuperado el 18 de septiembre del 2020. De: https://www.jrspharma.com/pharma_en/products-services/excipients/hfe/prosolv-odt-g2.php.
49. Qmiiz ODT™ (meloxicam) – New drug approval. (2018). En: Professional Optumrx: Health care professionals' website. Recuperado el 15 de abril del 2021: https://professionals.optumrx.com/publications/library/drugapproval_o_miizodt_2018-1029.html
50. Radke, R.S., Jadhav, J.K., & Chajeed, M.R. (2010). Formulation and Evaluation of Orodispersible Tablets of Baclofen. *International Journal of ChemTech Research*. 1 (3); 517-521
51. Rahane, R., y Rachh P R. (2018) A Review On Fast Dissolving Tablet. *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*. 8(5):50-5.
52. Saharan, V.A. (2017). Fast Dissolving/Disintegrating Dosage Forms. In *Current Advances in Drug Delivery* (pp: 3-15). Sharja, UAE: Bentham Science Publishers.
53. Santosh, R., & Mudili S. (2018). A Review on Technologies Employed In Formulation Of Mouth Dissolving Tablets. *Indo American Journal Of Pharmaceutical Sciences*. 05 (02): 890-902.
54. Santosh, R., Naga, S. T. (2018). Fast Dissolving Systems – an Alternative Approach for Enhanced Therapeutic Action. *Indo American Journal of Pharmaceutical Research*. 8(12):1464 -1472.
55. Sepúlveda, S. J., y Medina, H.R. (2014). Histología. Biología Celular & Tisular, Instructivo De Laboratorio. DF, México: Mcgraw Hill Education.

56. Sherif, S., & Hindi, Z. (2017). Microcrystalline Cellulose: The Inexhaustible Treasure for Pharmaceutical Industry. *Nanoscience and Nanotechnology Research*. (4) 1: 17-24.
57. Singh, S., Virmani, R. Virmani, T. Kumar, P., & Mahlawat, G. (2018). Fast Dissolving Drug Delivery Systems: Formulation, Preparation Techniques And Evaluation. *Universal Journal of Pharmaceutical Research*. 3 (04): 60-69.
58. Srinivasa Babu P., y Pallavi K. (2017). Orodispersible Tablets: Recent Advances in Manufacturing Technologies and Future Prospects. *The Indian Pharmacist Journal*. 15(01): 23-30.
59. Tambe B. (2018). Mouth Dissolving Tablets: An Overview Of Formulation Technology. *International Journal of Information Research and Review*. 5(05): .5451-5459
60. Tayel, S. A., El Nabarawi, M. A., Amin, M. M., & AbouGhaly, M. H. H. (2016). Comparative Study Between Different Ready-Made Orally Disintegrating Platforms for the Formulation of Sumatriptan Succinate Sublingual Tablets. *AAPS PharmSciTech*. 18(2): 410–423.
61. Telaprolu, P. M., Anjeneyulu, V., & Reddy N. (2019). A Review On Pharmaceutical Excipients. *International Journal of Research in Pharmaceutical and Nano Sciences*. 4 (2): 423.431
62. Temer, A.C., Pinho, L.M., Ribeiro, C., Sá-Barreto, L.L., & Cunha-Filho, M. (2018). The popularization of orodispersible tablets in the pharmaceutical market. *Journal Infarma-Ciencias Farmaceuticas*. 30(02): 77-84.
63. United States Pharmacopeia 37ª Edition - National Formulary No. 32. (2014) Vol. I.
64. Valdés, R.P. (2016). *Técnicas de Espectroscopia Raman para el Estudio de la Mucosa Oral*. (Tesis doctoral). Universidad de Vigo, España.
65. Villafuerte, R. L. (2011). Los excipientes y su funcionalidad en productos farmacéuticos sólidos. *Revista Mexicana de Ciencias Farmaceuticas*. 42(1): 18-36.

66. Vishali, T., & Damodharan, N. (2020). Orodispersible Tablets: A Review. *Research J. Pharm, and Tech.* 13(5): 2522-2529
67. Zaragoza, Ma. de Jesús .T., & Velasco, M. J.A. (2018). La saliva, auxiliar de diagnóstico. DF, México: UNAM.