



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA**

**FORMULACIÓN DE TABLETAS DE DESINTEGRACIÓN ORAL
(ODT'S) DE LORATADINA EMPLEANDO EXCIPIENTES
CO-PROCESADOS.**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA**

PRESENTA

WENDY ABIGAIL MÁRQUEZ FLORES



CDMX.

2022



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Profesor: Enrique Amador González

VOCAL: Profesor: Jorge Esteban Miranda Calderón

SECRETARIO: Profesor: Andrea Saori Majluf Trejo

1er. SUPLENTE: Profesor: Gerardo Leyva Gómez

2° SUPLENTE: Profesor: Aurora Anais Zurita Cruz

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

**LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA, EDIFICIO A PLANTA BAJA,
FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM.**

ASESOR DEL TEMA:

M. en C. Enrique Amador González _____

SUSTENTANTE (S):

Wendy Abigail Márquez Flores _____

AGRADECIMIENTOS

A mi madre: Por todo su apoyo, consejos, enseñanzas y también los regaños, lagrimas y amor, gracias a ella estoy donde estoy.

A mi Hermana Lucero y a Mateo: Por hacerme la vida divertida y a la vez fastidiosa, por ser compañera de desveladas y complice. A Mateo por recordarme lo maravilloso que es esta vida, que verlo disfrazado con bata me recordó lo divertido que es esta carrera.

A mis hermanos Denisse y Alan por hacerme la vida imposible.

A mi abuela: Porque a pesar de que estás en el cielo siempre me alentaste y me demostraste que las barreras son mentales, gracias por tus enseñanzas, por tus anécdotas y todo el amor que siempre tendé en la vida.

A mi padre: Por que aún que no está conmigo me apoyo por darme lo mejor y ser una profesionista.

Gracias a la Universidad y a mis profesores por compartir su tiempo y enseñanzas.

A mis amigos que siempre estuvieron en las buenas y en las malas.

**“Tu conciencia
Conoce todos los futuros.
Si escuchas su susurro
descubrirás que el regalo
que te espera
es tu felicidad completa.”**

ÍNDICE

CAPÍTULO 1 OBJETIVOS	8
1.1 Objetivo general	8
1.2 Objetivos particulares	8
CAPÍTULO 2 INTRODUCCIÓN	9
CAPÍTULO 3 MARCO TÉORICO	10
3.1 Definición de una ODT	10
3.2 Características de una ODT	11
3.3 Ventajas y Desventajas de ODT's.....	11
3.4 Procesos de producción para ODT's.....	12
3.5 Tecnologías patentadas para la Fabricación de ODT's.....	16
3.6 Componentes de una ODT.....	27
3.6.1 Aglutinantes.....	27
3.6.2 Diluentes.....	28
3.6.3 Desintegrantes.....	28
3.6.4 Lubricantes, antiadherentes y deslizantes,.....	36
3.6.5 Saborizantes.....	37
3.6.6 Edulcorantes.....	37
3.7 Excipientes Co-procesados.....	38
3.8 Fármacos Utilizados para ODT's	42
3.9 Loratadina,,	44
3.9.1 Indicaciones Terapéuticas	45
3.9.2 Farmacodinamia y Farmacocinética	45
3.9.3 Dosis y Vía de administración.....	46
3.9.4 Efectos Adversos.....	46
3.9.5 Contraindicaciones	47
3.10 Fichas Técnicas de los excipientes.....	49
3.10.1 StarLac®	49
3.10.2 Ludiflash®	51
3.10.3 PROSOLV® ODT	52
3.10.4 Pharmaburst® 500	54

3.10.5	CombiLac®	55
3.10.6	PEARLITOL® Flash.....	57
3.10.7	Sacarina Sódica.....	58
3.10.8	PRUV® (Estearil Fumarato de Sodio)	59
CAPÍTULO 4 METODOLOGÍA		61
4.1	Materiales.....	61
4.2	Equipos e instrumentos.....	62
4.3	Diagrama general de trabajo.....	66
4.4	Diagrama del Proceso para la Fabricación de Tabletas de Loratadina Orodispersables.....	67
4.5	Metodología Empleada	68
4.5.1	Etapa 1 Evaluación de excipientes co-procesados.....	68
4.5.2	Etapa 2 Pre-Mezclas de placebos	71
4.5.3	Etapa 3 Establecimiento de la Formulación.....	72
4.5.4	Etapa 4 Preparación y Evaluación de Mezclas.....	72
4.5.5	Etapa 5 Fabricación y Evaluación de Tabletas Orodispersables.....	73
4.5.6	Análisis de resultados	81
CAPÍTULO 5 RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS		82
5.1	Evaluación de excipientes co-procesados	82
5.1.1	Ángulo de reposo	82
5.1.2	Velocidad de flujo	83
5.1.3	Densidad aparente, compactada, Índice de compresibilidad e Índice de Hausser.....	84
5.1.4	Determinación de humedad.....	85
5.1.5	Tamaño de partícula.....	86
5.2	Evaluación de mezclas	88
5.2.1	Ángulo de reposo de mezcla completa.....	89
5.2.2	Velocidad de flujo de mezclas completas.....	90
5.2.3	Densidad aparente, compactada Índice de compresibilidad e Índice de Hausser de las mezclas.....	91
5.3	Evaluación de Tabletas	92
5.3.1	Masa de las tabletas por excipiente.....	92
5.3.2	Espesor.....	94

5.3.3	Tiempo de Humectación al borde y Tiempo de Humectación Total.....	95
5.3.4	Desintegración USP y alterna	102
5.4	RESUMEN DE RESULTADOS.....	106
CAPITULO 6 CONCLUSIONES		108
	Recomendaciones o perspectivas.....	109
CAPÍTULO 7 ANEXOS.....		110
7.1	ANEXO 1.....	110
7.2	ANEXO 2.....	110
7.3	ANEXO 3.....	110
7.4	ANEXO 4.....	111
7.5	ANEXO 5.....	111
7.6	ANEXO 6.....	111
7.7	ANEXO 7.....	112
7.8	ANEXO 8.....	112
7.9	ANEXO 9.....	112
7.10	ANEXO 10.....	113
7.11	ANEXO 11.....	113
7.12	ANEXO 12.....	114
7.13	ANEXO 13.....	114
7.14	ANEXO 14.....	115
7.15	ANEXO 15.....	115
7.16	ANEXO 16.....	116
7.17	ANEXO 17.....	116
7.18	ANEXO 18.....	117
7.19	ANEXO 19.....	117
7.20	ANEXO 20.....	118
CAPÍTULO 8 REFERENCIAS		119

CAPÍTULO 1 OBJETIVOS

1.1 Objetivo general

Elaborar tabletas de desintegración oral (ODT's) de Loratadina utilizando excipientes co-procesados, empleado el método de compresión directa, para evaluar el desempeño y funcionalidad de cada excipiente.

1.2 Objetivos particulares

- ❖ Comparar las características intrínsecas de flujo de los excipientes co-procesados.
- ❖ Establecer una formulación base para la fabricación de ODT's de Loratadina.
- ❖ Elaborar mezclas con los diversos excipientes co-procesados y evaluar y comparar las propiedades de flujo y densidades (aparente y compactada).
- ❖ Fabricar tabletas con las mezclas por compresión directa utilizando las mezclas con Loratadina a tres diferentes resistencias a las rupturas.
- ❖ Evaluar las tabletas por métodos farmacopeicas y pruebas alternas.

CAPÍTULO 2 INTRODUCCIÓN

Las formas farmacéuticas sólidas en particular las tabletas son las formas de dosificación más utilizadas.

Las tabletas de desintegración oral ODT's por sus siglas en inglés de "Orally Disintegrating Tablets" han logrado llamar la atención en la industria farmacéutica con un enfoque prometedor en la administración de medicamentos con nuevos desarrollos en la gestión del ciclo de vida. Este tipo de tabletas son idóneas para pacientes pediátricos, geriátricos, enfermos mentales, enfermos postrados en cama y aquellos pacientes que no tienen fácil acceso al agua y que tengan dificultad para tragar (disfagia), debido a su fácil administración sin importar lugar y momento.¹

Las ODT's tiene muchas ventajas en comparación con las demás formas de dosificación sólidas y líquidas. Estas tabletas tienen un tiempo de desintegración entre los 30 segundos y aproximadamente 3 minutos una vez que estén en contacto con la saliva.

Las tabletas de desintegración oral también se denominan tabletas dispersables, tabletas de desintegración rápida, tabletas orodispersables, tabletas de rápida fusión, sin embargo, de todos los términos anteriores la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA), por sus siglas en inglés (Food and Drug Administration) aprobó estas formas de dosificación como ODT's.

Los excipientes son necesarios para un producto farmacéutico exitoso. Sin embargo, el desarrollo de nuevos excipientes ha mejorado su importancia. Esto se reflejó en el mercado con la introducción de diversos excipientes nuevos. Hay tres posibles rutas por las cuales se puede desarrollar nuevos excipientes; la primera consiste en nuevas entidades químicas como excipientes, la segunda mejorando la calidad de los excipientes existentes y la tercera una nueva combinación de excipientes existentes, este último da la pauta para indicar que son excipientes especializados para la elaboración de ODT's conocidos como excipientes coprocesados que son una combinación de dos o más excipientes existentes diseñados para modificar físicamente sus propiedades de una manera que no se puede lograr mediante una simple mezcla física y uno de sus objetivos particulares es la compresión directa para formas farmacéuticas sólidas.²

Actualmente hay medicamentos basados en esta tecnología disponibles en el mercado para diversos tratamientos de diversas enfermedades tales como hipertensión, migraña, disfagia, náuseas, vómitos esquizofrenia, enfermedad de Parkinson y/o emergencia pediátrica o geriátrica.

CAPÍTULO 3 MARCO TEÓRICO

3.1 Definición de una ODT

A lo largo del tiempo la industria farmacéutica ha ido incrementado el desarrollo de nuevas tecnologías; si bien la administración oral de medicamentos es considerada como el método más adecuado, fácil y económico de la administración de medicamentos, por lo que dieron lugar al desarrollo de tabletas de desintegración oral (ODT) ofreciendo una liberación inmediata y mejorada con el fin de lograr apego por el tratamiento.

La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés Food and Drug Administration) definió las tabletas orodispersables como “Una forma de dosificación sólida que contiene un principio medicinal o ingrediente activo que se desintegra rápidamente generalmente en cuestión de segundos cuando se coloca en la lengua”³

La Farmacopea Europea (EP) define a los Comprimidos Orodispersables como “formas farmacéuticas sólidas no recubiertas de liberación acelerada, destinadas a ser colocadas en la cavidad bucal donde se desintegran rápidamente antes de ser tragadas, en menos de tres minutos”⁴

Mientras que la Farmacopea de Los Estados Unidos Mexicanos define a las tabletas o comprimidos orodispersables como “formas farmacéuticas sólidas que se colocan en la boca, donde se dispersan rápidamente al contacto con la saliva antes de ser deglutidas”⁵

Las tabletas de Desintegración oral (ODT's) tienen una terminología bastante amplia por lo que se presentan las más comunes en la siguiente tabla:

Tabla 1. Terminología empleada en tabletas de desintegración oral⁶

Siglas	Definición en español	Definición en inglés
ODT	Tabletas de Desintegración Oral	Oral Disintegration Tablets
ODT	Tabletas Oro Dispersables	Oro Dispersable Tablets
ODT	Tabletas de Disolución Oral	Oral Dissolution Tablets
ODT	Tabletas bucodispersables	Orodispersible Tablets
ODT	Tabletas de Disolución Oral	Orodissolving Tablet
FMT	Tabletas de Rápida Fusión	Fast Melting Tablets
MMT	Tabletas de Fusión bucal	Melt-in-Mouth Tablets
MDT	Tabletas de Disolución Bucal	Mouth Dissolving Tablets
FDT	Tabletas de Disolución Rápida	Rapid Dissolving Tablets
QMT	Tabletas de Rápida Fusión	Quickly Melting Tablets

3.2 Características de una ODT ⁷

- Se desintegra o disuelve rápidamente, en cuestión de segundos al estar en contacto con la saliva, se coloca sobre la boca. (menor a 30 segundos según la USP y menos a 3 minutos de acuerdo a la EP)
- Tiene una sensación agradable en la boca.
- No requiere agua para ser administrada.
- Tamaño de la tableta relativamente pequeño (menor a 500 mg)
- Deja un mínimo o ningún residuo en la boca después de la administración.
- Exhibe baja sensibilidad hacia las condiciones ambientales como la humedad y temperatura.
- Alta velocidad de captación de agua.
- Tiene suficiente resistencia a la ruptura y baja friabilidad para asegurar la integridad física durante el procesamiento y envasado.
- Buena capacidad para enmascarar el sabor.

3.3 Ventajas y Desventajas de ODT's

Ventajas de las ODT's ^{7,8}

- Facilidad de administración a pacientes que padecen de disfagia como son pediátricos, geriátricos e institucionalizados (especialmente para pacientes con retraso mental y psiquiátricos)
- Combinan las ventajas de las formas de dosificación sólidas y formas de dosificación líquidas.
- Absorción más rápida del fármaco desde el área pregástrica, es decir, boca, faringe y esófago, lo que puede producir un rápido inicio de acción.
- La absorción pregástrica puede dar como resultado una mejor biodisponibilidad, una dosis reducida y un mejor rendimiento clínico al reducir los efectos secundarios.
- Nuevas oportunidades de negocio: diferenciación de productos, extensión de línea y gestión del ciclo de vida, exclusividad de promoción de productos y extensión de vida de patentes.

Desventajas de las ODT's ^{7,8}

- Un exceso de la humedad o temperatura en el ambiente puede provocar inestabilidad física, por lo que debe de mantenerse en un lugar seco.
- Las tabletas son más frágiles, debido a que tienen una moderada resistencia mecánica a comparación de los comprimidos tradicionales.
- Existe poco conocimiento de los pacientes debido a que se sorprenden cuando las tabletas empiezan a desintegrarse en su boca.
- Se encuentran pacientes en particular que no son candidatos óptimos para este tipo de tabletas, que son aquellos pacientes con falta de salivación o síndrome de Sjögren, xerostomía y pacientes que se encuentran en tratamiento con fármacos anticolinérgicos.

- Los principios activos que tengan mal sabor son difíciles de formular debido a que si no se encuentra bien formulado para enmascarar el sabor puede dejar un mal sabor en la boca.

3.4 Procesos de producción para ODT's

Liofilización.⁹ El proceso implica una sublimación posterior a una congelación. El comprimido formado tiene un alto grado de porosidad y se disuelve muy rápidamente en contacto con la saliva. Esta tecnología requiere algunas características especiales de los principios activos seleccionados como son tamaño de partícula pequeño y estable en suspensión.

El proceso de liofilización normalmente consta de tres etapas interconectadas:

- Congelación: durante este paso, el agua o el solvente en un producto se congela gradualmente por estantes enfriados. Esto crea cristales de hielo que se separan del medicamento y se eliminan más fácilmente por sublimación.
- Secado primario (sublimación): durante este paso, se manipula la presión para convertir el agua directamente de sólido a gas mediante sublimación, y el vapor de agua resultante se recoge en un condensador.
- Secado secundario (desorción): durante este paso, la temperatura de almacenamiento en el liofilizador se eleva gradualmente a baja presión para eliminar el agua residual o el disolvente. Se presta especial atención para garantizar que la temperatura no supere los valores a los que los componentes del producto se degradan o cambian (esto es especialmente importante para productos térmicamente sensibles como los productos biológicos).

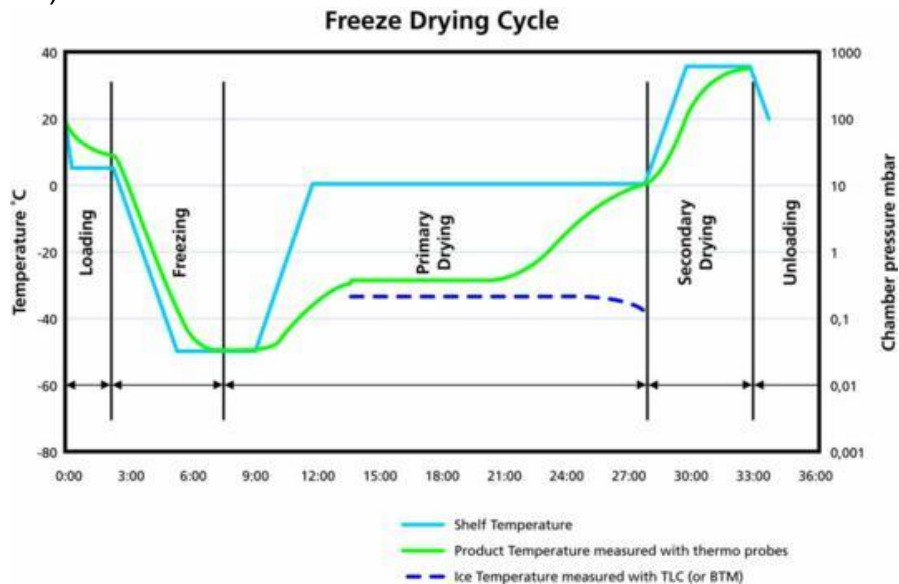


Figura 1 Ciclo de Liofilización obtenida de <http://www.powerglob.com/industry/food-industry/440> 15/Nov/2019

La ventaja de esta técnica es que ha demostrado una mejor absorción y un aumento de la biodisponibilidad. Las principales desventajas de la técnica de liofilización son que es de alto costo y requiere de mucho tiempo: la fragilidad hace que el envase convencional no sea adecuado para estos productos y una estabilidad deficiente en condiciones de estrés.

Moldeado:¹⁰ El proceso de moldeado incluye humectar, disolver o dispersar el medicamento con un disolvente y luego moldear la mezcla húmeda en comprimidos (moldeo por compresión con menor presión que la compresión convencional de comprimidos), evaporar el disolvente de la solución del fármaco, o suspensión a presión del medio ambiente (sin liofilización por vacío).

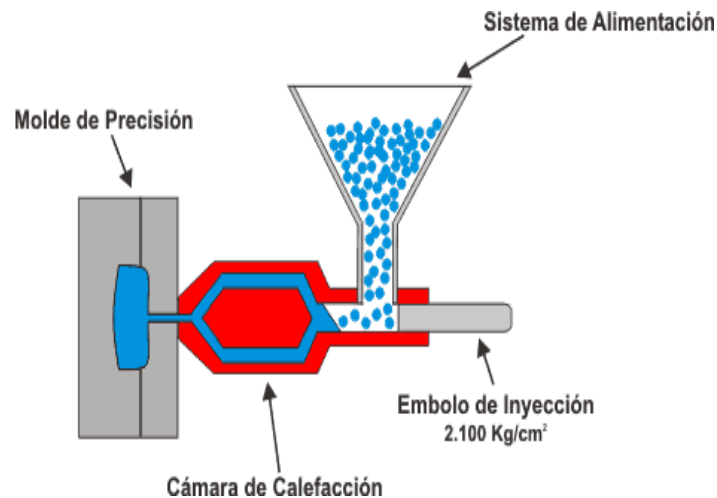


Figura 2 Método de moldeado obtenido de <http://www.textoscientificos.com/polimeros/moldeado> 07/Nov/2019

Los comprimidos formados por moldeado son más porosos. Como la fuerza de compresión empleada es menor que la de los comprimidos convencionales, este tipo de comprimidos da una estructura altamente porosa, lo que aumenta la tasa de desintegración y disolución del producto. El proceso de moldeado utiliza generalmente excipientes solubles (azúcares) lo que ofrece una mejor sensación de la boca y la desintegración de los comprimidos debido a que tienen una baja resistencia mecánica.

Proceso de algodón de azúcar:¹⁰ Este proceso se denomina así, ya que utiliza un mecanismo único para producir una estructura cristalina similar al de un hilo dental, que imita el algodón de azúcar. El proceso de algodón de azúcar simplifica la formación de una matriz porosa de polisacáridos mediante la preparación por acción simultánea de fusión y rotación rápida. La matriz formada se recristaliza parcialmente para mejorar las propiedades de flujo y la compresibilidad. Esta matriz se muele y se mezcla con el API(s) y excipientes y se comprime para formar una ODT. Las características de este método son altas cantidades de dosis del API ofreciendo una mejor resistencia mecánica, sin embargo, la temperatura alta es una limitante a el uso de este proceso.

Secado por pulverización /aspersión: ¹¹ Este método produce polvos finos altamente porosos. Las formulaciones de ODT consisten en la incorporación de los excipientes como agente de soporte para la matriz, un acarreador como el manitol y un agente desintegrante como el glicolato de sodio o croscarmelosa de sodio; sin embargo, para mejorar la desintegración y disolución se añade un material ácido como el ácido cítrico y un material alcalino como el bicarbonato de sodio. La característica del secado por pulverización y/o aspersión proporciona una desintegración <20 segundos cuando la tableta entra en contacto con el medio acuoso.¹⁴

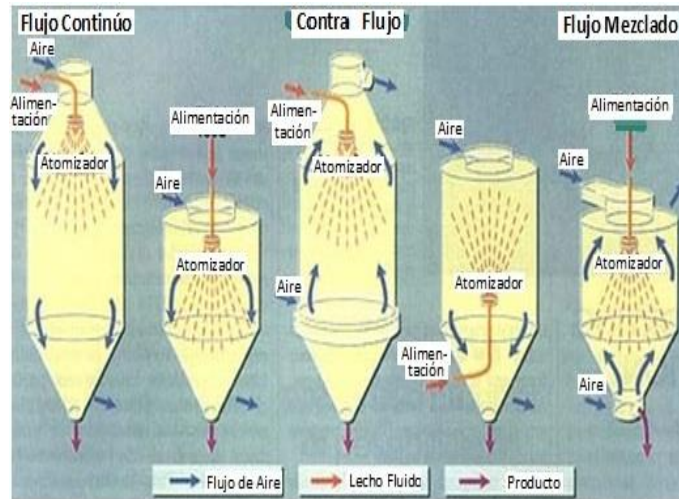


Figura 3 Proceso de secado por aspersión obtenida de http://www.gea-niro.com.mx/lo-que-suministros/conceptos_basicos_secado_aspersion.asp 07/Nov/2019

Melt Extrusion: ¹² Implica ablandar la mezcla que contiene al activo y excipientes utilizando Polietilenglicol (soluble en agua) como disolvente. Se lleva a cabo la expulsión de la masa ablandada a través del extrusor para obtener cilindros delgados del producto; posteriormente se cortan en segmentos pares usando una cuchilla calentada para formar tabletas. Este método se puede utilizar para enmascarar gránulos pequeños de principios activos amargos.

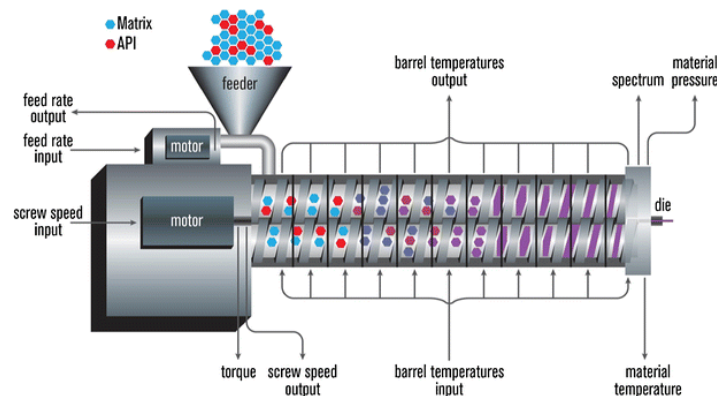


Figura 4 Proceso de Melt extrusión Obtenida de <https://link.springer.com/article/10.1208/s12249-015-0360-7> 18/Nov/2019

Nanonización: ¹³Reducción del tamaño de partícula del API a escala de nanómetros por molienda usando una técnica de molienda-húmeda. Los nanocristales formados del API se estabilizan por adsorción con estabilizadores para evitar aglomeración por fijación en la superficie del material inerte, los estabilizadores son incorporados dentro de los ODT's para fármacos poco solubles en agua.

Granulación húmeda y seca:^{13,14,15} La granulación es un proceso de aglomeración para mejorar el flujo, densidad y compresibilidad del material particular por aumento en tamaño y densificación. La granulación puede ser lograda por el uso de una solución aglutinante o unión en solución (granulación húmeda) o unión seca (granulación seca). La granulación húmeda es preferida sobre la granulación seca a causa de eliminación de polvo, procesamiento simple, uniformidad de contenido de API (baja dosis de API) y obteniendo predictivamente la determinación del punto final de la granulación.

La Granulación seca (compactación en rodillo) supone la compactación de polvos con alta presión, obteniendo tabletas (slugs) o cintas compactadas. Estos compactos son molidos y tamizados para formar una granulación con el tamaño de partícula deseado.

La ventaja de la granulación seca es la eliminación de calor y humedad en el procesamiento. La granulación seca puede ser producida entre los rodillos de operación-hidráulicos para producir una cinta delgada (fina) y son subsecuentemente tamizados o molidos para tener el tamaño de granulo deseado.

Compresión directa: ¹⁶ La compresión directa es el proceso de fabricación de tabletas más fácil y rentable. Este método puede aplicarse para fabricar las ODT's seleccionando el API y excipientes adecuados que logren proporcionar una desintegración rápida y una resistencia física óptima. Sin embargo, las propiedades físicas inherentes de los materiales del diluyente son críticas, y con las menores variaciones tienden a alterar las características de flujo y compresión, haciéndolos inapropiados para compresión directa. Los excipientes actualmente disponibles, están diseñados para la producción de tabletas a altas velocidades sin requerir la granulación.

Estos excipientes directamente comprensibles consisten de formas físicas especiales de sustancias, tal como lactosa, sacarosa, dextrosa, o celulosa, que poseen las propiedades deseables de fluidez y compresibilidad.

Algunos de los más conocidos diluyentes usados en compresión directa son derivados de celulosa (celulosa microcristalina), sacáridos (lactosa y manitol), sales minerales (fosfato dicálcico, carbonato de calcio), y almidón parcialmente pregelatinizado (almidón 1500®). Las tabletas obtenidas por el método de compresión convencional son menos friables, pero se desintegran más lentamente.

3.5 Tecnologías patentadas para la Fabricación de ODT's.

Existen diferentes tecnologías para la fabricación de ODT's entre las cuales se encuentran Zydis®, Quicksolv®, Lyoc®, Flashtab®, Orasolv®, Durasolv®, WOWtab®, AdvaTab®, FlashDose®, OraQuick®, Ziplets®, NanoCrystal®, Ceform®, Pharmaburst® y Frosta®.

Tabla 2. Tecnologías patentadas^{17,18}.

Tecnología patentada	Proceso involucrado	Tecnología Desarrollada por la Empresa	Principio activo (nombre de la marca)
Zydis®	Liofilización Matriz porosa.	R.P.Scherer, Inc.	Olanzapina (ZyprexaZydis)
Quicksolv®	Liofilización	Alemania Janssen Pharmaceutical Inc	Cisapride monohidrato (PropulsidQuicksolv)
Lyoc®	Liofilización	USA, Pharmalyoc, France	Hidrato de Floroglucinol (SpasfonLyoc)
Flashtab®	Compresión directa	Ethypharm France	Ibuprofeno (NurofenFlashTab)
Orasolv®	Compresión Directa	Cima Labs, Inc USA	Paracetamol (TempraQuicklets) Zolmitriptan (Zolming Repimelt)
Durasolv®	Compresión Directa	Cima Labs, Inc. USA	Sulfato de Hiosciamina (NuLev) Zolmitriptan (Zolmig ZMT)
WOWtab®	Compresión Directa	Yamanouchi Pharma Technologies, Inc. USA	Famotidina (Gaster D)
Ziplets®	Compresión Directa	Eurand International Italy	Ibuprofeno (CibalginaDueFast)
AdvaTab®	Microencapsulación	Eurand International Italy	Clorhidrato de cetirizina (AdvaTabcetirizina) Paracetamol (AdvaTabParacetamol)
FlashDose®	Proceso Algodón de azúcar.	Fuisz Technologies, Ltd. E.E.U.U.	Clohidrato de Tramadol (Relivia Flash dose)

OraQuick®	Enmascaramiento de sabor	KV Pharmaceutical, Co., Inc. E.E.U.U.	Sulfato de Hiosciamina ODT
Nanocrystal®	Dispersión coloidal	Elan corpotaion	Fenofibrato (Tricor) Rapamicina (Ramamune)
Ceform®	Microencapsulación y Compresión Directa	Fuisz Technology Ltd.	_____
Pharmaburst®	Compresión Directa	SPI Pharma	_____
Frosta®	Compresión Directa	Akina	Bilastina (Frorectal)
EFVDAS®	Elan Corporation	Sistema efervescente	Ibuprofeno, Acetaminofén, Cimetidina, Naproxeno y Acetaminofén con Codeína
Fast Melt	Pfizer Inc., NY, USA Schering plough Corp., USA	Moldeo y Fast Melt	Piroxicam, Loratadina
Rapitab	Compresión	Ranbaxy lab. Ltd. New-delhi, India	Montelukast (Romilast)

Zydis®: (R.P.Scherer, Swindon, Reino Unido)^{19,20,21}, utiliza procesos de liofilización y es una de las primeras generaciones de desintegración rápida la cual fue comercializada en 1986. Hay más de 30 productos comercializados en el mercado obtenidos por esta tecnología, incluyendo Lorazepam, Piroxicam, Lorepamida, Loratadina, Enalapril, Oxazepam, Rizatriptam, Famotidina, Ondasetron. Este sistema de suministro de medicamento consiste en Tabletas liofilizadas que tienen fármaco activo diseñado para desintegrarse rápidamente en la boca. El fármaco se encuentra físicamente atrapado en un matriz soluble en agua posteriormente se realiza el proceso de liofilización de una suspensión o solución del fármaco que contiene diversos excipientes tales como polímeros, polisacáridos, conservadores, ajustadores del pH, sabores, edulcorantes, y colorantes, que se llena a continuación, en blíster para proporcionar una disolución rápida y permitir una resistencia física para que soporte el manejo del medicamento. El agua que se utiliza durante el proceso proporciona una tableta porosa lo que contribuye a una rápida desintegración. La liofilización se produce en los blísteres, que luego se sellan y se empaquetan.

Dentro de las ventajas que tiene la tecnología Zydis® incluyen tiempo de desintegración rápida, la absorción del medicamento se lleva a cabo en las regiones faríngeas y gástricas bucales, así mismo se evita el metabolismo de primer paso, sin embargo, dentro de las desventajas se encuentra que el proceso Liofilización es un proceso relativamente costoso, tiene poca estabilidad a temperaturas y humedades altas, bajo rendimiento y el enmascaramiento del sabor se encuentra limitado.

La tecnología Zydis® se conforma por 4 etapas que son:

Etapa 1 – Mezcla: El API a granel se formula en una solución o suspensión líquida.

Etapa 2 - Llenado y congelamiento: El líquido se llena con precisión en blísters preformados y se pasa a través de un proceso de congelación criogénica especialmente diseñado para controlar el tamaño final de los cristales de hielo.

Etapa 3 – liofilización: Las unidades congeladas se transfieren luego a liofilizadores a gran escala para el proceso de liofilización.

Etapa 4 – Sellado: Los blísters que contienen las unidades secas de Zydis® se sellan mediante un proceso de sellado térmico para proteger el producto de las condiciones ambientales variables y garantizar la estabilidad a largo plazo.

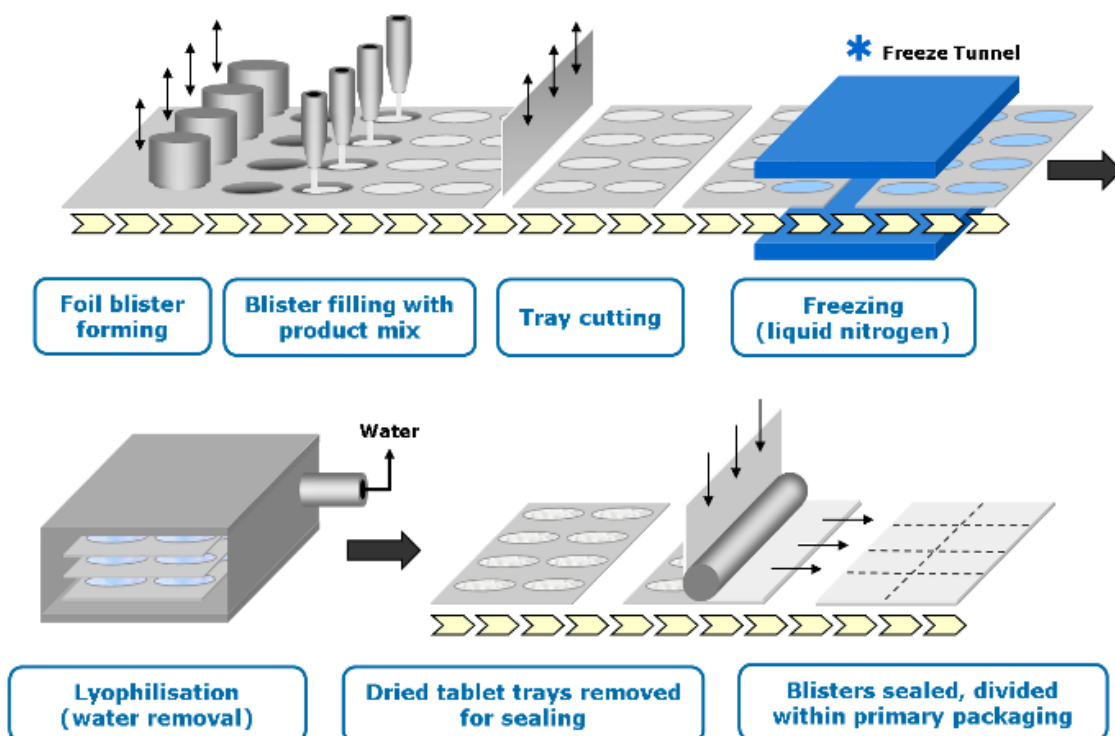


Figura 5 Proceso de la Tecnología Zydis® Imagen tomada de <https://www.catalent.com/oral-dose/oral-technologies/orally-disintegrating-tablets/#>, 15Nov2019

Tabla 3 Ejemplos comerciales con tecnología Zydis®

Nombre comercial	Principio Activo- Dosis
Ativan®	Lorazepam 1 mg, 2.5 mg
Claritin® RediTab	Loratadina 5 mg, 10 mg
Feldene® melt	Piroxicam 20 mg
Klonopin® Wafers	Clonazepam 0.125 mg, 0.25 mg, 0.5 mg, 1 mg, 2 mg
Metozolv® ODT	HCl Metoclopramida 10 mg, 15 mg
Zofran® Zydis®	HCl Ondansetron 4 mg, 8 mg
Zyprexa® Zydis®	Olanzapina 2.5 mg, 5mg, 10 mg

QuickSolv®: (Lavipharm)^{17, 21} Han inventado un sistema de administración de fármacos orales de disolución rápida ideal. Es una película delgada, flexible y de disolución rápida. La película se coloca en la parte superior de la lengua y el tiempo de desintegración es de 5 a 10 segundos liberando el 95% del API en 60 segundos. Su material de empaque puede ser blíster con varias dosis y/o bolsas de dosis unitaria.

Tabla 4 Ejemplos comerciales con tecnología QuickSolv®

Nombre comercial	Principio Activo- Dosis
Risperdal® M-tab/ Quicklet®	Risperidona 0.5 mg, 1 mg, 2 mg, 3mg, 4 mg,
Propulsid® Quicksolv®	Monohidrato de cisaprida
Reminyl® OD Tablets	Hidrobromuro de Galantamina

Lyoc®: (Pharmalyoc)^{17,18,21} Las tabletas se obtienen por Liofilización de una emulsión de aceite en agua que se puede colocar directamente en las cavidades de los blísters. La no homogeneidad durante la liofilización se evita incorporando un relleno inerte para aumentar la viscosidad de la suspensión. Una alta proporción de relleno reduce la porosidad de las tabletas y, como resultado la desintegración es más lenta. También se observa que la tableta tiene poca resistencia mecánica.

Tabla 5 Ejemplos comerciales con tecnología Lyoc®

Nombre comercial	Principio Activo- Dosis
Proxalyoc®	Piroxicam 20 mg
Paralyoc®	Paracetamol 50 mg, 125 mg, 250 mg, 500 mg
Spasponyoc®	Hidrato de floriglucinol 80 mg, 160 mg
Vogalene® Lyoc®	Metopimazina 7.5 mg
Seglor® Lyoc®	Mesilato de dihidroergotamina 5 mg, 10 mg
Loperamide Lyoc®	Clorhidrato de Loperamida 2 mg
Sermion® Lyoc®	Micergilina 5 mg, 10 mg

Flashtab®: (Ethypharm, France)^{18,21} Esta tecnología produce tabletas por compresión de excipientes granulares y el API en forma de micro cristales. Los excipientes utilizados en esta tecnología comprenden dos grupos de componentes: agentes desintegrantes, tales como croscarmelosa sódica, crospovidona, celulosa microcristalina PH 101 y agentes de hinchamientos tales como metilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y Polivinilpirrolidona y posiblemente azúcares para compresión directa. La mezcla de excipientes con API se prepara por medio de granulación seca o húmeda. Las tabletas producidas tienen una resistencia mecánica satisfactoria y se desintegran en la boca en 60 segundos.

Tabla 6 Ejemplos comerciales con tecnología Flashtab®

Nombre comercial	Principio Activo- Dosis
Calpol® Six Plus Fastmelts	Paracetamol 250 mg
Neurofen® Recovery Neurofen® Meltlets (sabor limón) Neurofen® tabs	Ibuprofeno 100 mg, 200 mg
Oxynormoro®	Oxicodona 5 mg, 10 mg, 20 mg
Paracetamol Flashtab®	Paracetamol 500 mg
Zamadol® Melt /Travex®	HCl Tramadol 50 mg

Orasolv®: (Cima Labs, Inc.)^{18,21} En este sistema el API tiene un enmascaramiento de sabor. También contiene un agente desintegrante casi indetectable. Las tabletas de disolución rápida están elaboradas por el proceso de compresión directa a baja fuerza de compresión para minimizar el tiempo de desintegración. Para el agente desintegrante soluble en agua se utiliza una pareja efervescente generalmente se incluye en una fuente de ácido como ácido tartárico, ácido málico, ácido fumárico, ácido cítrico, ácido adípico y ácido succínico, y una fuente de carbonato como carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de potasio con la finalidad de lograr la efervescencia. La efervescencia es proporcionada por el dióxido de carbono producido en la reacción debido al contacto del agente efervescente con el agua. Los agentes efervescentes se usan en concentraciones de 20-25% del peso total de la tableta. Para su fabricación se utilizan tableteadoras y mezcladores convencionales. La ventaja de esta tecnología es un enmascaramiento doble y la desintegración se da entre 6 a 40 segundos. Esta tecnología se ha utilizado para concentraciones de fármacos de 1 mg hasta 750 mg. Por otra parte, la desventaja que tiene esta tecnología es que las tabletas son sensibles a la humedad debido a la presencia del sistema efervescente y baja resistencia mecánica lo cual implica que deben de llevar un empaque primario adecuado. Sin embargo, el inconveniente es que los comprimidos obtenidos tienen muy poca resistencia a la ruptura por lo que se acondicionan en blíster aluminio-aluminio mediante una máquina emblistadora especial.

Tabla 7 Ejemplos comerciales con tecnología Orasolv®

Nombre comercial	Principio Activo
Remeron® SolTab™	Mirtazipine 15 mg, 30 mg y 45 mg
ALAVERT® D-12	Loratadina 5 mg, Sulfato de Pseudoefedrina 120 mg
Allegra®	Fexofenadina 30 mg
Clarinox® RediTabs	Desloratadina 2.5 mg, 5 mg
Fluxid®	Famotidina 20 mg, 40 mg
Triaminic® Softchews	HCl Pseudoefedrina 15 mg

DuraSolv®: (Cima Labs, Inc.)^{18,21} Es una tecnología de segunda generación, desarrollada por los laboratorios Cima. Se producen tabletas con mayor resistencia a la ruptura por lo que se pueden acondicionar en blíster o frasco. Las tabletas hechas por esta tecnología consisten en un API, diluentes y un lubricante. Los excipientes con función de diluentes como son el manitol, la dextrosa, el sorbitol, la sacarosa y la lactosa tiene la ventaja de una disolución rápida y evitan parte de la textura arenosa. La cantidad de diluyente es generalmente del 60-95% del peso total de la tableta. Las tabletas se preparan utilizando equipos de tabletas convencionales y tienen baja friabilidad inferior al 2%. El tiempo de desintegración es inferior a 60 segundos. Una desventaja de **DuraSolv®** es que la tecnología no es compatible con dosis altas de API's, debido a que la formulación se comprime a una mayor fuerza de compresión.

Tabla 8 Ejemplos comerciales con tecnología DuraSolv®

Nombre comercial	Principio Activo
NuLev®	Sulfato de Hiosciamina 0.125 mg
ALAVERT®	Loratadina 10mg sabor menta fresca Loratadina 10 mg sabor cítricos
Zoming-ZMT®	Zolmitriptan 2.5 mg
Zoming-ZMT®	Zolmitriptan 5 mg
Kamstro®	Baclofen 10 mg, 20 mg
Niravam®	Alprazolam 0.25 mg, 0.5 mg, 1 mg, 2 mg

WOWtab®: (Yamanouchi Pharmaceutical, Tokio, Japón)^{18,21} WOW significa "Sin agua". En este proceso, se usa una combinación de azúcares de baja y alta capacidad de moldeo para obtener una tableta de desintegración rápida utilizando la técnica de granulación. El ingrediente activo se mezcla con un azúcar de baja capacidad de moldeo y se granula con un azúcar de alta capacidad de moldeo y se comprime en una tableta. Los azúcares de baja capacidad de moldeo tienen una resistencia a la ruptura de menos de 2 kg y presentan características poco plásticas como son glucosa, lactosa, manitol, xilitol, sacarosa y eritrol, mientras que los azúcares de alta capacidad de moldeo tienen una resistencia a la ruptura superior a 2 kg y presentan características plásticas como son sorbitol, maltosa, manitol,

trehalosa y oligosacáridos; estas resistencias a la rupturas se presentan cuando se comprimen bajo presiones de 10 a 50 kg/cm² por punzón. Presentan una rápida desintegración que va desde los 15 hasta los 40 segundos. Los sacáridos que presentan características plásticas de utilizan de un 5 a un 10% del peso total del comprimido para obtener mejores resultados.

Tabla 9 Ejemplos comerciales con tecnología WOWtab®

Nombre comercial	Principio Activo
Nasea® OD Tablet	HCl Ramosetron 0.1 mg
Benadryl® Fastmelt	Citrato de Difenhidramina 12.5 mg
Gaster® OD Tablet	Famotidina 10 mg, 20 mg
Harnal® D Tab	HCl Tamsulosina 0.1 mg, 0.2 mg
Vesicare® OD Tab	Succinato de Solifenacina 2.5mg, 5 mg
Irribow® OD Tablet	HCl Ramosetron 2.5 µg, 5 µg

AdvaTab®: (Adare Pharmaceuticals)^{18,21,22} Esta tecnología incorpora partículas del fármaco recubiertas y uniformemente dispersas en una matriz de baja humedad y de rápida desintegración. Formulando para un sabor aceptable, un tiempo de desintegración <30 segundos, y el perfil de liberación deseado con una bioequivalencia a los medicamentos de referencia de liberación inmediata. La combinación con Microcaps® y Diffucaps® puede crear una ODT de liberación controlada y el material de empaque primario puede ser frasco o blíster.

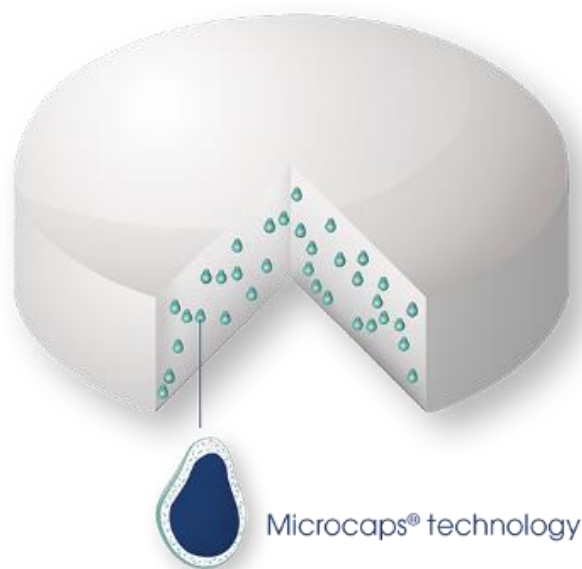


Figura 6 Tableta fabricada por medio de la tecnología AdvaTab® utilizando una tecnología de Microcaps® Imagen tomada de <https://www.adarepharma.com/our-technologies/pharmaceutical-technologies/advatab> 16Nov2019

Tabla 10 Ejemplos comerciales con tecnología AdvaTab®

Nombre comercial	Principio Activo
Lamictal® ODT	Lamotrigina 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg.
Unisom® SleepMelt	HCl Difenhidramina 25 mg
Cetirizine®	Clorhidrato de cetirizina 10 mg

FlashDose®: (Fuisz. Technologies Ltd.)²¹ Esta tecnología utiliza un mecanismo de giro único para producir una estructura cristalina similar al hilo dental, muy similar al algodón de azúcar. Las tabletas de FlashDose consisten en una matriz de unión automática denominada “hilo dental”. Este azúcar cristalino puede incorporar el medicamento y comprimirse en una tableta. La ventaja de esta tecnología es una rápida disolución y las desventajas que presentan son: requieren una alta temperatura para derretir la matriz lo cual limita el uso de medicamentos sensibles al calor, sensibles a la húmeda, con ello se generan tabletas que son muy suaves y friables.

Tabla 11 Ejemplos comerciales con tecnología FlashDose®

Nombre comercial	Principio Activo
Tovalt® ODT	Tartrato de Zolpidem 5 mg, 10 mg
Relivia® Flashdose	HCl de Tramadol 50 mg
Fluoxetine ODT	Fluoxetina 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg
Citalopram Hydrobromide ODT	Hidrobromuro de Citaprolam Equivalente a 10 mg, 20 mg y 40 mg base

Ziplets®: (Aptalis Pharmaceutical)^{18,21} Está tecnología puede usarse con compuestos insolubles en agua como activos a granel y como micropartículas recubiertas (esta última contiene API's solubles y / o insolubles). En la incorporación de la cantidad adecuada de un excipiente inorgánico insoluble en agua y combinado con uno o más desintegrantes se obtiene una buena resistencia para las tabletas. El uso de excipientes inorgánicos insolubles en agua también ofrece una mejor mejora de las características de desintegración que los azúcares o sales solubles en agua más comúnmente utilizados. De hecho, las tabletas compuestas principalmente de componentes solubles en agua a menudo tienden a disolverse en lugar de desintegrarse, lo que resulta en un tiempo de desintegración mucho más largo. A medida que los componentes solubles se disuelven en la capa externa de la tableta, la velocidad de difusión del agua en el núcleo de la tableta disminuye debido a la formación de soluciones viscosas concentradas.

Tabla 12 Ejemplos comerciales con tecnología Ziplets®

Nombre comercial	Principio Activo
Cibalgina® Due Fast	Ibuprofeno 100 mg, 200mg
Ziplet-625 LB	Amoxicilina, Ácido clavulónico y Ácido Láctico bacillus tabletas

OraQuick®: (Perrigo previo KV Pharmaceuticals Co., Inc)^{18,21}: Utiliza una tecnología de enmascaramiento del sabor mediante el uso de microesferas. El proceso de enmascaramiento no utiliza ningún solvente y, por lo tanto, la producción es más rápida y más eficiente. Esta tecnología es adecuada a medicamentos sensibles al calor mientras que la matriz que rodea y protege el polvo del API en partículas microencapsuladas, es más flexible, esto significa que las tabletas se pueden comprimir para lograr una resistencia mecánica notable sin interrumpir el enmascaramiento del sabor.

Tabla 13 Ejemplos comerciales con tecnología OraQuick®

Nombre comercial	Principio Activo
Vilvent®	Sulfato de hiosciamina 0.125 mg

NanoCrystal®: (Elan Pharma, Prusia)^{19,21} La tecnología de nanocristales utiliza nanopartículas administradas por vía oral de 2 µm o menos en la matriz de la ODT. Las partículas NanoCrystal® son típicamente partículas de fármaco de menos de 1000 nm preparadas por una técnica patentada de molienda húmeda y estabilizadas por adsorción de superficie en estabilizadores seleccionados para evitar la aglomeración en dispersión.

Las dispersiones NanoCrystal® coloidales del fármaco poco soluble en agua pueden mezclarse con excipientes solubles en agua, rellenarse en un blíster preformado y liofilizarse para preparar formas de dosificación de Nanomelt™. La dosificación de Nanomelt™ forma características propias de una formulación líquida (fácil de usar) y una forma de dosificación sólida (convicción). Las ODT's resultantes se disuelven y desintegran en una pequeña cantidad de agua o saliva en segundos. Esta tecnología es capaz de mejorar la actividad del compuesto mediante nano-dimensionamiento y mejorar las características del producto final formulando como tabletas ODT's o convencionales. Disminuir el tamaño de partícula a nano rangos mejora la velocidad de disolución y la presentación de nanopartículas en ODT's mejora el cumplimiento y la aceptación del paciente. La tecnología incluye liofilización de dispersiones coloidales del API y excipientes solubles en agua contenidos en un blíster, con esto mejoran las propiedades del producto final debido que, al disminuir el tamaño de partícula, el área de superficie aumentara, esto conduce a un aumento en la velocidad de desintegración y potencia el uso de equipos y envase primario que puede utilizarse frasco o blíster.

Tabla 14 Ejemplos comerciales con tecnología NanoCrystal®

Nombre comercial	Principio Activo
Ramamune®	Rapamicina
Emend®	Aprepitant
Tricor®	Fenofibrato
Megace ES®	Megestrol
Theralux®	Teramicetina

Ceform®: ²¹ Se preparan microesferas que contiene el API de un tamaño uniforme que van de 150-180 mm; el proceso de fabricación de la microesfera consiste en colocar un polvo seco que contenga el API puro o en una mezcla de principios activos y excipientes en una máquina de precisión y de hilado rápido. La fuerza centrífuga por el cabezal giratorio de la maquina arroja la mezcla seca del API o API's a alta velocidad a través de pequeñas aberturas calientes. Las microesferas se mezclan y comprimen en el formato de dosificación preseleccionado. La capacidad de procesar el API y excipientes generan un microambiente específico, en el que puede usarse para incorporar los materiales en la microesfera y pueden alterar las características del API como puede ser solubilidad y estabilidad.

Pharmaburst®: (SPI Pharma, New Castle)^{18,19,21} Utiliza excipientes co-procesados para crear una ODT que, dependiendo del API y la dosis se disuelve entre 30 a 40 segundos. La tableta fabricada por esta tecnología implica mezcla en seco, incorporación de sabor y lubricación, seguida de la compresión. Las tabletas obtenidas tienen suficiente resistencia mecánica lo con lo cual pueden ser acondicionadas en blíster o frasco. La concentración de Pharmaburst® se puede utilizar de un 50 a un 80% de la formulación final, dependiendo de la sensación en la boca y el tiempo de desintegración deseado.

Frosta ®:²¹ (Akina) Utiliza el concepto de formular gránulos altamente plásticos que se comprimen a baja presión para producir tabletas fuertes con alta porosidad. Los gránulos altamente plásticos comprenden tres tipos de componentes; un material poroso y plástico, un potenciador de penetración de agua y un aglutinante. El proceso de fabricación generalmente implica mezclar el material poroso y plástico con el potenciador de penetración de agua y posteriormente granular con el aglutinante. Las tabletas obtenidas tienen una excelente resistencia a la ruptura y un tiempo de desintegración rápido que varía de 5 a 40 segundos, dependiendo del tamaño de la tableta.

Tabla 15 Ejemplos comerciales con tecnología Frosta®

Nombre comercial	Principio Activo
Fortecal®	Bilastina 20 mg

Actualmente hay diferentes fármacos que se han utilizado en la elaboración de tabletas orodispersables, por las diferentes compañías a nivel mundial por lo que en la siguiente tabla solo se presentan algunos ejemplos de lo que está en el mercado.

Tabla 16 Lista de Medicamentos comercializados de ODT's disponibles en el mercado^{18,19,21}.

Nombre comercial	Principio Activo (API)	Fabricante
Acepod-O	Cefpodoxima	ABL Lifecare, India
Acufix DT-TAB	Cefixima	Macleods,India
Felden fast melt	Piroxicam	Pfizer Inc., Ny, USA
Alepam	Trihidrato de amoxicilina y Clavulonato de potasio	Scoshia Remedy,India
Bigcef DT-TAB	Cefuroxamina	Bestochem,India
Claritin redi Tab	Loratadina	Schering plough Corp., USA
Clonazepam ODT	Clonazepam	Par pharmaceutical
Maxalt MLT	Rizatriptán	Merck and Co., NJ,USA
Dompan	Pantopazol y Domperidona	Medley pharmaceuticals, India
Mosid-MT	Citrato de Mosapride	Torrent Pharmaceuticals, Ahmedabad, India
Nulev	Sulfato de hiosciamina	Schwarz Pharma, India
Zyprexa	Olanzapina	Eli Lilly, Indianapolis, USA
Pepcid RPD	Famotidina	Merck and Co., NJ, USA
ZyrofMeltab	Rofecoxib	Zydus, Cadila, India
Zofran ODT	Ondansetrón	GlaxoWellcome, Middlesex, UK
Zoming-ZMT	Zolmitriptán	AstraZeneca, Wilmintong, USA
Zeplar TM	Selegilina	Amarin Corp., Londo UK
TempraQuiclets	Acetaminofen	Bristol Myers Squibb, NY, USA
Febrectol	Paracetamol	Prographarm, Chateuneuf, France
Nimulid MDT	Nimensulida	Panacea Biotech, New delhi ,India
Valus	Valdecoxib	Glenmark, India
Torrox MT	Rofecoxib	Torrent pharmaceuticals, India
Olanexinstab	Olanzapina	Ranbaxy lab. Ltd. New-delti,India
Romilast	Montelukast	Ranbaxy lab. Ltd., New-delti, India
Benadryl Fastmelt	Difenhidramina y Psudoefedrina	Warner Lambert, NY, USA

3.6 Componentes de una ODT

Las ODT's están compuestas por principios activos y una serie de excipientes, de los cuales al menos debe incluir un desintegrante, un diluyente, un lubricante, y opcionalmente edulcorantes y saborizantes¹¹.

Tabla 17 Tipo de excipientes y porcentajes utilizados.

Tipo de excipiente	Porcentaje Utilizado
API	1.0-50.0%
Desintegrante	1.0-15.0%
Aglutinante	5.0-10.0%
Lubricante	0.2-2.0%
Diluyente	0.0-85.0%

3.6.1 Aglutinantes

Los aglutinantes son excipientes cuya función principal es conservar la estructura y los formar gránulos con la resistencia mecánica requerida, a su vez dar un volumen al comprimido de bajas dosis y baja friabilidad.

Estos materiales unen las partículas entre sí (acción cohesiva) por efecto de la presión, aunque en ocasiones esta cohesión no basta para mantenerlas agrupadas en gránulos. Además, aumentan la resistencia a la ruptura de los comprimidos, pero reducen su velocidad de disolución.²³

Algunos ejemplos de los aglutinantes y sus derivados son:

- ✓ Polisacáridos y sus derivados: almidones, celulosa o celulosa modificada como son celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, (HPC), y la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) solas o en mezclas.
- ✓ Proteínas: Gelatina.
- ✓ Polioles: xylitol, sorbitol o manitol, alcohol de polivinílico
- ✓ Polímeros sintéticos: Polivinilpirrolidona (PVP), Polietilenglicol(PEG), polímeros de acrílato.

Los aglutinantes se clasifican en aglutinantes aplicados en seco y aglutinantes aplicados en solución:

Los aglutinantes en seco se añaden a la mezcla de polvos, como parte de una compresión directa de polvo (DC) un ejemplo de ello puede ser la celulosa microcristalina o PVP.

Los aglutinantes en solución son aquellos que se deben disolver en un solvente puede ser en agua o alcohol, y se pueden utilizar en los procesos de granulación húmeda. Algunos ejemplos son: PVP, HPMC, HPC y PEG²⁴.

El aglutinante es agregado durante la granulación pasando por una mezcla de API-diluyente para asegurar que los gránulos y las tabletas se puedan formar con la fuerza mecánica requerida. Durante la compactación, los aglutinantes proporcionan la unión cohesiva y deformación que son características necesarias para la formación de las tabletas.

3.6.2 Diluentes

Los diluyentes son sustancias con función de relleno, es decir, dar volumen y llevar a un peso preestablecido a la tableta, sin actividad farmacológica. Los diluentes deben de seleccionarse con ciertas características como son: en diferentes grados de tamaño de partícula, alta solubilidad en medio acuoso, capacidad absorbente, alta velocidad de flujo, baja captación de humedad y sobretodo que tenga un sabor agradable en el paladar.

Los diluentes se clasifican de acuerdo a su naturaleza química y por la solubilidad que poseen.

Por naturaleza química se encuentran:

- ✓ *Sustancias orgánicas*: Están conformados por carbohidratos o carbohidratos modificados como son Lactosa, Almidón, Almidón pregelatinizado, Sacarosa, Manitol, Sorbitol y Celulosa Microcristalina.
- ✓ *Sustancias Inorgánicas*: Entre ellos se puede encontrar al Fosfato dibásico de calcio, Fosfato dibásico de calcio anhidro, y al fosfato tribásico de calcio²⁵.
- ✓ *Materiales co-procesados*: Los cuales son una combinación de dos o más excipientes diseñados para modificarse físicamente sus propiedades de una manera en la cual no se logra mediante una mezcla simple y sin un cambio químico significativo⁴⁴. Entre estos materiales se encuentran Cellactose® (Meggler Pharm), StarLac® (Meggler Pharm), MicroceLac® (Meggler Pharm), RetaLac® (Meggler Pharm) y Sugartab® (JRS Pharma)²⁶.

En cuanto a Solubilidad se encuentran en dos grupos:

- ✓ Insolubles en agua: Entre los cuales se pueden destacar al Almidón, Celulosa Microcristalina, Fosfato de calcio, entre otros.
- ✓ Solubles en agua: En este grupo se encuentran a la Lactosa, Sacarosa, Manitol, Sorbitol, entre otros²⁶.

3.6.3 Desintegrantes

Los desintegrantes son sustancias incorporadas en la formulación de tabletas para facilitar la ruptura mecánica en pequeños gránulos y/o partículas una vez que se encuentren en contacto con un medio acuoso, promoviendo el aumento de área superficial y facilitando su disolución y absorción del fármaco.

Los desintegrantes provocan la ruptura de la matriz de la tableta en un medio acuoso y se clasifican comúnmente en la literatura como desintegrantes y superdesintegrantes. Los desintegrantes “normales” incluyen excipientes a base de almidón y celulosa tales como almidón de maíz, almidón parcialmente pregelatinizado, celulosa microcristalina e hidroxipropilcelulosa (HPC) de baja sustitución. También se han empleado algunas arcillas (por ejemplo: Veegum), gomas (por ejemplo: Agar, guar, alginato), resinas (por ejemplo: policrilina potásica) y sólidos finamente divididos (por ejemplo: Dióxido de silicio coloidal, silicato de magnesio y aluminio). La modificación química del almidón, la celulosa y la povidona provocó el desarrollo de desintegrantes más eficaces, capaces de una buena acción de desintegración a concentraciones más bajas en las formulaciones y se denominan “Superdesintegrantes”, tal como croscarmelosa de sodio, glicolato sódico de almidón y crospovidona.

La cualidad de los superdesintegrantes es su efecto de desintegración a bajas concentraciones y alta resistencia mecánica. En general, las partículas son porosas y pequeñas lo que hace que se desintegren rápidamente sin una sensación en la boca objetable por partículas grandes o gelificantes. Una vez que entran en contacto con el agua los superdesintegrantes se hidratan, hinchan, cambian de volumen o forma y producen la destrucción de la tableta.

Los superdesintegrantes son eficaces para mejorar la compresibilidad, compatibilidad y no tiene efectos significativos en la resistencia mecánica de las formulaciones que contiene altas dosis de fármaco. Un gramo de superdesintegrante puede absorber de 8 a 12 gramos de agua o medio acuoso y luego crear la tensión para la ruptura de toda la estructura.²⁷

Ejemplos de superdesintegrantes.

- ✓ Gomas: Goma Guar, Goma Xantana, Goma karaya, Agar
- ✓ Polisacárido de soya
- ✓ Almidón modificado, Glicolato sódico de almidón.
- ✓ Croscarmelosa de sodio
- ✓ Crospovidona

Ejemplos de excipientes co-procesados con desintegrantes.

- ✓ StarLac® (Lactosa y almidón de maíz)
- ✓ StarCap® 1500 (almidón de maíz y almidón pregelatinizado)
- ✓ Ran Explo-C (Celulosa microcristalina, Sílice y Crospovidona)
- ✓ Ludiprees® (Lactosa monohidratada, Polivinilpirrolidona y Crospovidona)
- ✓ PanExcea MH300G (Celulosa microcristalina, Hidroxipropilmetil-celulosa y Crospovidona)
- ✓ Ran Explo-S (celulosa microcristalina, sílice y Glicolato sódico de almidón.

Para el éxito de la ODT, la tableta tiene que desintegrarse rápidamente y lo consigue usando superdesintegrantes, algunos ejemplos de estos se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 18 Ejemplos de Superdesintegrantes^{27,28,29}

Nombre	Nombre comercial	Función principal	Porcentaje de uso
Crospovidona	Polyplasdone™ (XL, XL-10) Kollidon® (CL, SR) PVPP® Crospovidone® Crospovidone M® Crospopharm®	Desintegrante y Super desintegrante. Insoluble en agua, de naturaleza esponjosa para obtener tabletas porosas y actúa por acción capilar.	2-5%
Croscarmelosa de Sodio	Ac-Di-Sol® Explocel® Nymcel ZSX® Pharmacel XL Primellose® Solutab® Crosscarmellose® Vivasol ®L-HPC	Superdesintegrante. Excelente absorción de agua y propiedades de hinchamiento en <10 segundos.	2% en compresión directa. 3% en vía húmeda Hasta 5%
Glicolato sódico de almidón	Explosolv® Explotab® Glycolys® Primojel® Vivastar® P	Superdesintegrante. Absorción rápida y gran hinchamiento, hincha en tres dimensiones. Se hincha de 7-12 veces en < de 30 segundos.	4% optimo, 2% suficiente Hasta 8%
Almidón	Starch 1500® PharmGel® Eurylon® Pefectamy™ Pure-Dent® Purity 21 Purity® 826	Desintegrante, Diluyente, Aglutinante, Insoluble en agua fría, proviene de: Maíz, Papa, Arroz, Tapioca, Trigo. Poco compresible.	5-15%
Polisacáridos de soya	Emcosoy®	Desintegrante natural. No contiene ningún almidón o azúcar, usado en productos nutricionales.	1-2.5%
Ácido algínico	Algínico ácido NF Satialgine®	Desintegrante. Rápido hinchamiento en medio acuoso con acción capilar, promotor de desintegración en ambas granulaciones (seca y húmeda).	1-5%

Se han propuesto diferentes teorías para los mecanismos de acción de los desintegrantes, las cuales incluyen hinchamiento, porosidad y capilaridad (Wicking), Recuperación de la forma, fuerzas repulsivas entre partícula-partícula y calor de interacción.

Es importante aclarar que en la desintegración de las tabletas también influyen otros parámetros y excipientes que se utilizan en el desarrollo de ODT's.

3.6.3.1 Mecanismos de acción de los desintegrantes^{30,31}.

1. Porosidad y acción capilar (Wicking)
2. Hinchamiento (Swelling)
3. Fuerzas repulsivas entre partícula-partícula.
4. Recuperación de la forma
5. Calor de interacción

3.6.3.1.1 Porosidad y acción Capilar

La absorción puede definirse como un proceso de entrada de líquido por capilaridad debido a que cuando se coloca la tableta en un medio acuoso adecuado, el medio penetra en la tableta y reemplaza el aire atrapado en las partículas, lo que debilita los enlaces intramoleculares y rompe la tableta en partículas finas, por lo que se rompen los enlaces partícula-partícula y causan la desintegración. Si la absorción es un atributo crítico, entonces la estructura microporosa dentro del compacto será de primordial importancia. La tasa de penetración dependerá del equilibrio entre las fuerzas capilares y opuestas. El flujo capilar se puede describir mediante la siguiente ecuación:

$$L^2 = \left(\frac{\gamma \cos \theta}{2nk^2} \right) * rt$$

Donde:

L = Longitud de penetración del líquido en el capilar

γ = tensión superficial

θ = ángulo de contacto sólido – líquido

r = tamaño del poro

t = tiempo

n = viscosidad del líquido

k = factor de unidad para capilares paralelos, puede ser hasta 2.5

La ecuación muestra que los tamaños de poro más grandes acomodarían una mayor absorción de líquido, lo que puede traducirse en una desintegración más rápida. Por el contrario, una mayor densidad de empaquetamiento disminuye los tamaños de poros y el volumen de penetración de líquido.

La cantidad de agua que absorba la tableta depende de la capacidad hidrofílica del fármaco/ excipientes. Para estos tipos de desintegrantes es necesario tener una estructura porosa y baja tensión interfacial hacia el fluido acuoso para promover la disgregación mediante la formación de una red alrededor de las partículas hidrofílicas del fármaco.

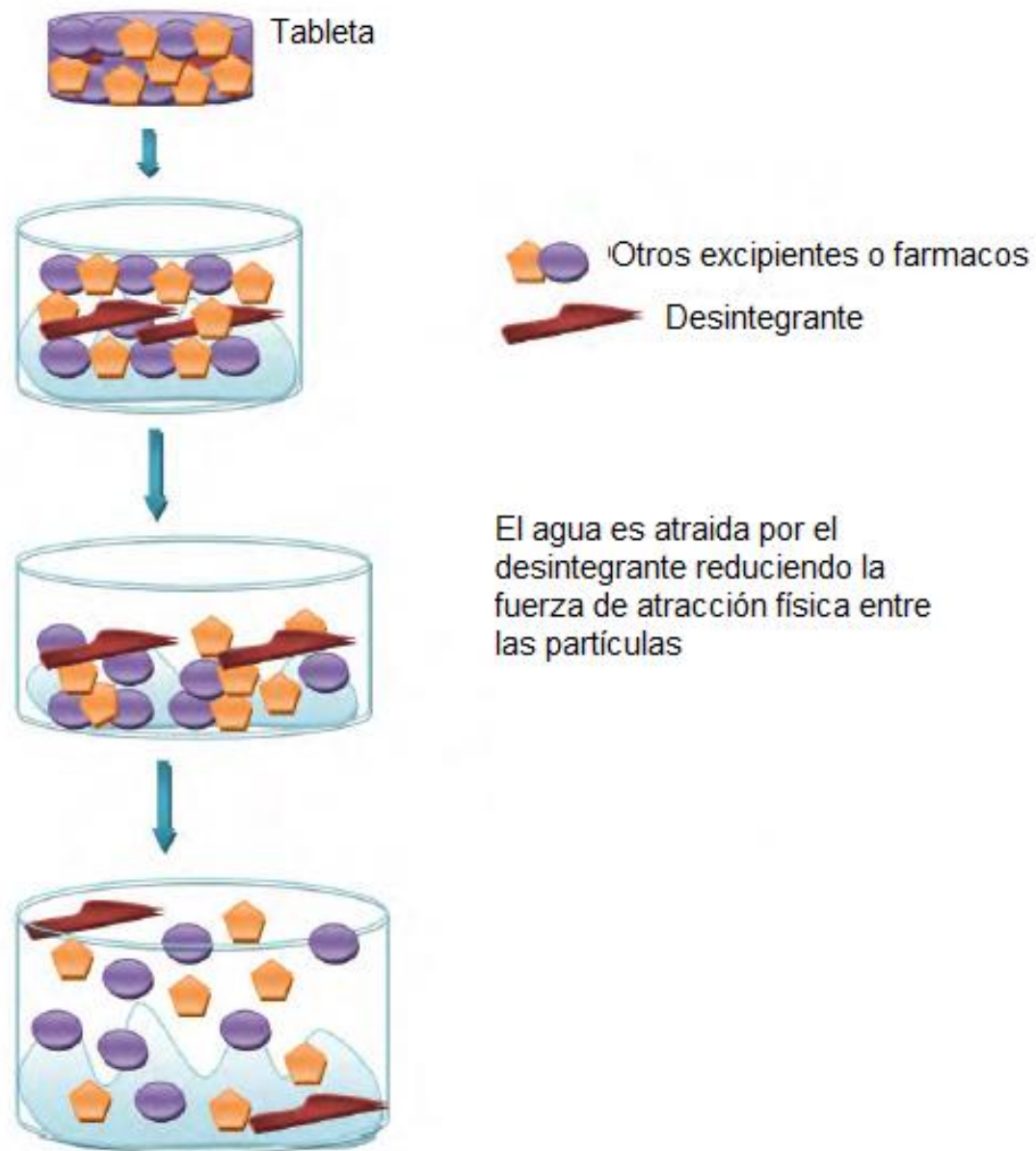


Figura 7 Mecanismo de acción de porosidad y acción capilar obtenida de Debjit Bhowmik, Chiranjib.B, "Emerging Trends of Disintegrants used in Formulation os Solid Dosage Form". Scholars Research Library, Der Pharmacia Lettre, 2010,495-504

3.6.3.1.2 Hinchamiento

La penetración es el primer paso para la desintegración. El hinchamiento es el mecanismo de acción más aceptado para la desintegración de las tabletas. Las partículas de los desintegrantes se hinchan al entrar en contacto con un medio acuoso adecuado y se desarrolla una fuerza de hinchamiento que conduce a la ruptura de la tableta.

La capacidad de hinchamiento de un desintegrante depende de varios factores y algunos de los factores más comunes son la estructura química y el grado de reticulación. La porosidad de la tableta también contribuye para el rendimiento de los desintegrantes de hinchamiento. Una tableta porosa con grandes espacios vacíos podría amortiguar la acción de hinchamiento de los desintegrantes e impedir su eficiencia en su desintegración. Por el contrario, las tabletas de baja porosidad presentan fuerzas de compresión muy altas podrían dificultar la entrada de líquido y prolongar el tiempo de desintegración o provocar la falta de desintegración. Por lo tanto, las tabletas deben prepararse con la porosidad óptima para proporcionar una integridad mecánica adecuada sin comprometer la desintegración. Los comportamientos de hinchamiento y de porosidad son inversamente proporcionales entre sí.

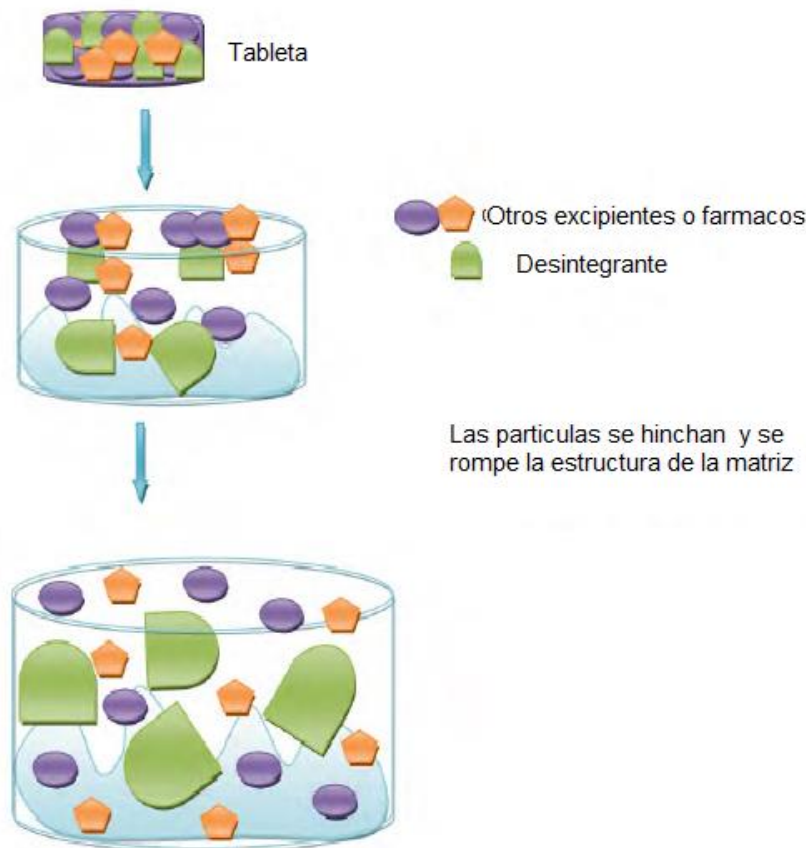


Figura 8 Mecanismo de acción de Hinchamiento obtenida de Debjit Bhowmik, Chiranjib.B, "Emerging Trends of Disintegrants used in Formulation os Solid Dosage Form". Scholars Research Library, Der Pharmacia Lettre, 2010,495-504

3.6.3.1.3 Fuerzas repulsivas entre partícula-partícula.

Las fuerzas repulsivas entre partícula-partícula pueden considerarse como uno de los fenómenos más importantes para la ruptura de la tableta.

Las fuerzas intermoleculares se consideran el tipo de enlace predominante en la formación de la tableta. Uno de los mecanismos de desintegración de tabletas propuesto son las fuerzas repulsivas entre partícula-partícula cuando una tableta entra en contacto con medio de desintegración o líquido gastrointestinal.

Este es un mecanismo en el cual la desintegración de las tabletas se explica por medio de desintegrantes “no hinchables”. Guyot-Herman ha propuesto una teoría de repulsión de partículas la cual establece que una tableta hecha de partículas “no hinchables” también causan desintegración. El agua penetra en la tableta a través de los poros hidrofílicos y rompe los enlaces de hidrogeno con las otras fuerzas.

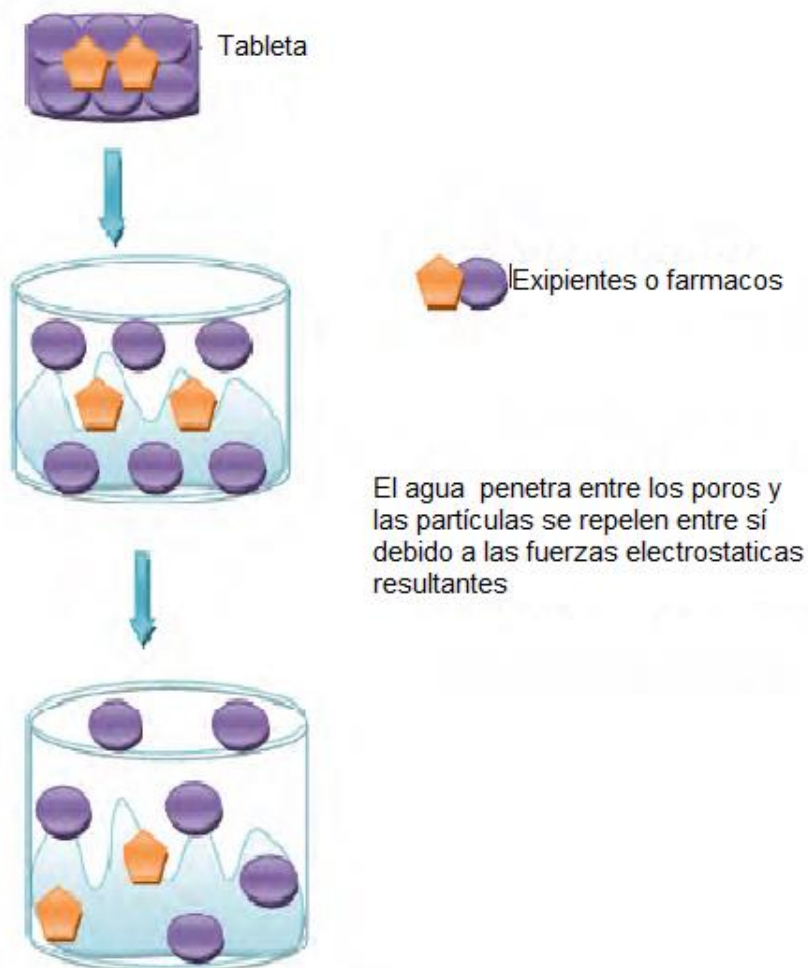


Figura 9 Mecanismo de acción de fuerzas repulsivas entre partícula-partícula obtenida de Debjit Bhowmik, Chiranjib.B, “Emerging Trends of Disintegrants used in Formulation os Solid Dosage Form”. Scholars Research Library, Der Pharmacia Lettre, 2010,495-504

3.6.3.1.4 Recuperación de la forma

Durante la fabricación de las tabletas, los componentes de la tableta están sujetos a una alta fuerza de compresión, dentro del espacio limitado disponible entre la matriz y los punzones. Durante la compactación, las partículas se deforman y se forjan enlaces interparticulares. La recuperación de la forma es el proceso de deformación viscoelástica reversible. Según esta teoría cuando los desintegrantes compactados entran en contacto con los medios acuosos, la activación mecánica de las cadenas de los polímeros desintegrantes ayuda a recuperar parcialmente sus formas originales. El medio de desintegración también podría plastificar los polímeros desintegrantes y ayudar a las cadenas de polímeros a adoptar las posiciones energéticamente más favorables. La fuerza de compresión generada durante este proceso cinético podría provocar la desintegración de la tableta. Bajo esta condición, el proceso de recuperación de la forma será unidireccional y en la dirección opuesta a la fuerza de compactación ejercida. La relajación y recuperación de las partículas estresadas dan lugar a movimientos rápidos y expansión de volumen, provocando la ruptura de enlaces y la ruptura de la tableta.

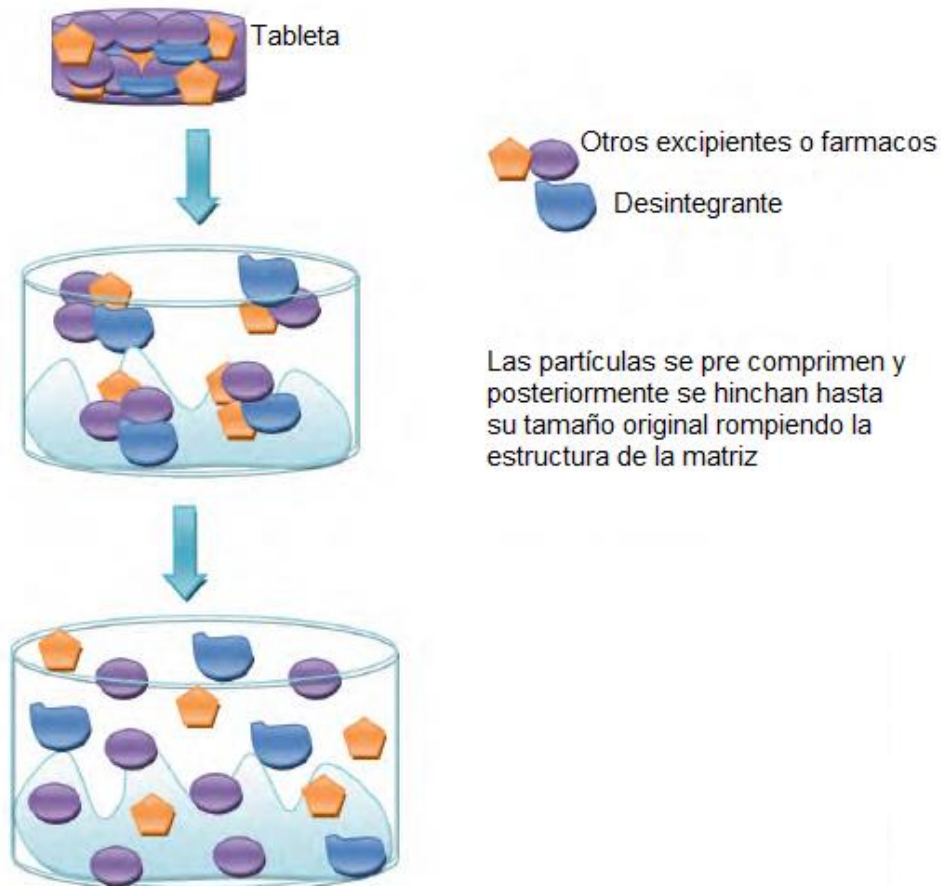


Figura 10 Mecanismo de acción de recuperación de la forma obtenida de Debjit Bhowmik, Chiranjib.B, "Emerging Trends of Disintegrants used in Formulation of Solid Dosage Form". Scholars Research Library, Der Pharmacia Lettre, 2010,495-504

3.6.3.1.5 Calor de Interacción

Las interacciones exotérmicas (generación de calor) o endotérmicas (absorción de calor) se manifiestan por materiales en interacción con el agua. Se observan propiedades exotérmicas cuando los desintegrantes interactúan con los medios acuosos. El calor generado puede causar estrés localizado con la expansión del aire retenido en la tableta y esto puede ayudar a la desintegración de la tableta. Sin embargo, algunos investigadores sugieren que la cantidad de calor generado por la humectación es bastante pequeña y puede no ser lo suficientemente significativo como para causar una expansión efectiva del aire atrapado en la tableta y provocar su ruptura. Lowenthal también opinó que, si la generación de calor fuera un mecanismo importante de desintegración de la tableta, entonces la ruptura se habría producido durante la compactación o expulsión, ya que se produjo un calor significativo durante el ciclo de compresión. Hasta la fecha, la literatura actual y el trabajo de investigación no han probado sustancialmente este mecanismo de acción.

3.6.4 Lubricantes, antiadherentes y deslizantes^{32,33}.

Los lubricantes tienen como función principal reducir o eliminar la fricción entre la mezcla para comprimir con la superficie de las matrices y punzones, lo que facilita la expulsión de las tabletas de la máquina y, por lo tanto, se le asocia una acción antiadherente debido a que reduce el desgaste de los punzones durante el proceso de compresión. También se agregan como deslizantes cuando se usan para aumentar el flujo del polvo al reducir la fricción entre las partículas.

El estearato de magnesio es el lubricante más usado en la industria, posteriormente se utilizan las sales metálicas de ácidos grasos, como el estearato de calcio, y el estearato de zinc, los ácidos grasos como el ácido esteárico, talco, PEG, tensoactivos, monoestearato de glicerilo, dibehenato de glicerilo y el monoestearato de sorbitán.

Aunque los lubricantes tienen una importancia inmensa en la preparación de formulaciones estos presentan varias incompatibilidades. El ácido esteárico es el lubricante de ácidos grasos más utilizado con una concentración óptimo que va 0.5% a 2.0%. Se ha demostrado que reduce la actividad de ciertos medicamentos como las tetraciclinas y el cloranfenicol y reacciona con la aspirina.

El estearato de magnesio es un lubricante en polvo de uso común en formulaciones farmacéuticas de tabletas y cápsulas que se puede utilizar en concentraciones óptimas de 0.2–2.0%. Es incompatible con agentes oxidantes fuertes, ácidos fuertes, álcalis y sales de hierro. Las impurezas químicas del estearato de magnesio incluyen óxido de magnesio (MgO), ácido palmítico y palmitato de magnesio. La cantidad de impurezas varía entre lotes, lo que conduce a una variación en las propiedades físicas del estearato de magnesio. El estearato de magnesio tiene propiedades hidrofóbicas y, por lo tanto, provoca una reducción en la liberación del fármaco de la formulación.

Los deslizantes mejoran las características de flujo del polvo al reducir la fricción y la cohesión entre partículas, disminuyendo la carga superficial y corrigiendo la irregularidad de la superficie. Estos generalmente se agregan en estado seco, antes de la compresión. Los deslizantes se usan en combinación con lubricantes, ya que no tienen la capacidad de reducir la fricción de los materiales con las paredes del mezclador. El dióxido de silicio coloidal, almidón de maíz son los deslizantes comúnmente utilizados en la preparación de formas de dosificación sólidas.

A los excipientes antedichos, son los fundamentales en la preparación de comprimidos, cabe añadir una serie de sustancias coadyuvantes, necesarias a veces en la fabricación de esta forma farmacéutica, a saber: humectantes, sustancias buffer, colorantes, aromatizantes, absorbentes y adsorbentes. Aunque generalmente su concentración en la tableta es baja por lo que su efecto sobre las propiedades de la tableta se considera mínima.

3.6.5 Saborizantes^{19,23}.

Los saborizantes son agentes de enmascaramiento los cuales se incorporan en una formulación para proporcionar un sabor más agradable o enmascarar un sabor desagradable de la tableta, en su mayoría el principio activo es el que cuenta con un sabor desagradable y por ello los pacientes no cumplen el tratamiento.

La incorporación de estos ingredientes ayuda a superar un sabor amargo y los sabores indeseables de algunos activos. Los aromas van acompañados de los sabores pueden ser naturales o sintéticos mejorando las características organolépticas de cualquier forma farmacéutica.

Tabla 19. Ejemplos de sabor que presentan algunos productos y que saborizantes se pueden emplear para enmascarar el sabor.

Sabor del producto	Saborizante que se puede utilizar
Amargo	Menta, cereza anís
Salado	Melocotón, albaricoque, regaliz
Ácido	Frambuesa
Excesivamente dulce	Vainilla

3.6.6 Edulcorantes^{19,34}

Sustancia que sirve para endulzar alimentos y medicamentos. Los edulcorantes se agregan a los medicamentos para hacerlos más aceptables, sobre todo en tabletas masticables y bucodispersables. Los edulcorantes pueden ser naturales como son azúcar, dextrosa y fructuosa o sintéticos o no nutritivos como el aspartame, la sacarina sódica, los alcoholes de azúcar y la sucralosa.

3.7 Excipientes Co-procesados^{35,36,37}

El coprocesamiento proporciona una sinergia funcional y oculta las propiedades indeseables de los componentes individuales. Las partículas del componente menor proporción se pueden incorporar en la superficie o dentro del núcleo de las partículas del otro excipiente. Este proceso requiere una homogeneidad previa de los excipientes, seguida de una etapa de coprocesamiento para potenciar la funcionalidad de ambos excipientes.

Los excipientes coprocesados proporcionan las siguientes ventajas en la preparación de una formulación.

- Proporcionan una sinergia funcional de excipientes combinados.
- Tienen un potencial de dilución relativamente mayor.
- Enmascaran las propiedades indeseables de los excipientes individuales.
- Enmascaran propiedades indeseables del API en uso como son flujo deficiente, pobre compresibilidad, entre otros.
- Tienen propiedades distintas, controladas, funcionales y físicas.
- Reducen la complejidad del desarrollo de la formulación (menos excipientes) y sea un proceso rentable.
- Actúan como un excipiente completo o un componente básico de la formulación.
- Propiedades físico-mecánicas como el flujo mejoran debido a que se tiene un control en el tamaño y distribución de partícula.
- Compresibilidad mejorada, debido a que se mejora el flujo y el excipiente formado es un diluyente-aglutinante.

En general un excipiente co-procesado deseable para la formación de tabletas es una combinación de un material plástico y un material de defromación por fractura. Se pueden usar muchos métodos de coprocesamiento, incluyendo el secado por pulverización, la granulación húmeda o en seco, la esferonización, entre los cuales el secado por aspersión es el más utilizado y exitoso, sin embargo estos métodos son patentados lo cual hace que los excipientes co-procesados tengan un alto costo reflejándose como la principal desventaja.

Tabla 20. Excipientes co-procesados a base de Celulosa Microcristalina (MCC)^{35,37,38,39,40}

Excipiente Co-procesado	Composición	Características	Fabricante
Prosolv®	MCC-98.0% Dióxido de silicio coloidal-2.0%	Mejor flujo, menos sensibilidad a la granulación húmeda y tabletas con buena resistencia a la ruptura.	JRS Pharma GmbH & co,USA
Prosolv® Easytab SP	MCC -96.5% Glicolato sódico de almidón -1.0% Estearil Fumarato de sodio-0.5% Dióxido de silicio coloidal-2.0%	Compresión directa, alta fluidez y compresibilidad. Contiene aglutinante, diluyente, deslizante, desintegrante y lubricante.	JRS Pharma GmbH & co,USA
Panexea™ MHC 300G	MCC Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) Crospovidona	Compresión directa Alta fluidez y compresibilidad Contiene diluyente, aglutinante y superdesintegrantes.	Avantor performace material INC., USA
Panexea™ MC 200G	MCC-89.0% Hidroxipropilmetilcelulosa-2.0 % Crospovidona-9.0%	Compresión directa con velocidad de tableteado alta.	Avantor performace material INC.,USA
Avicel CE 15	MCC -85.0 % Goma Guar -15.0%	Sensación cremosa en la boca. Menos arenosa.	FMC Biopolymer, USA
Avicel HFE 102	MCC- 90.0% Manitol -10.0%	Compresión directa. Maximiza la compresibilidad con un alto nivel de lubricante.	FMC Biopolymer, USA
Ceolus™ RC	MCC Carboximetilcelulosa de sodio (CMC-Na)	MCC coloidal. Estabiliza la suspensión y mejora la granulación.	Asahi Kasel América Inc.
RanExplo™ C	MCC Dióxido de silicio coloidal Crospovidona	Compresión directa Fluidez mejorada Superdesintegrante.	RanQ Pharmaceutical, India
RanExplo™ S	MCC Dióxido de silicio coloidal Glicolato sódico de almidón	Fluidez mejorada Superdesintegrante	RanQ Pharmaceutical, India

Tabla 21. Excipientes co-procesados a base de Lactosa^{36,37,38}.

Excipiente Co-procesado	Composición (%)	Características	Fabricante
StarLac®	Lactosa-85.0% Almidón de Maíz-15.0%	Compresión directa Alta fluidez Desintegrante	Meggle Gmbh Alemania
Cellactose®	α-Lactosa Monohidratada-75.0% Celulosa 25.0%	Compresión directa Alta compresibilidad	Meggle Gmbh Alemania
RetaLac®	α-Lactosa monohidratada-50.0% Hidroxipropilmetilcelulosa tipo K (HPMC-K4M)-50.0%	Compresión directa Preparación de la solución acuosa basada en HPMC	Meggle Gmbh Alemania
Pharmatose® DCL-40	Lactosa-95.0% Lactitol-5.0%	Alta compresibilidad	DMV, Alemania
Ludipress®	Lactosa monohidratada 93.4% Kollidon® 30 (Polivinilpirrolidona) 3.2% Kollidon® CL (Crospovidona) 3.4%	Compresión directa Alta fluidez del polvo Desintegración y buena funcionalidad en resistencia a la ruptura	BASF, Alemania.
Ludipress® LCE	Lactosa-96.5% Kollidon® (Polivinilpirrolidona)-3.5%	Compresión directa Puede usarse para la fabricación de tabletas masticables	BASF, Alemania
MicroceLac® 100	MCC-25.0% Lactosa monohidratada-75.0%	Compresión directa Alta fluidez	Meggle GmbH, Alemania
CombiLac®	A-Lactosa Monohidratada -70.0% Celulosa Microcristalina 20.0% Almidón de Maíz-10-0%	Compresión Directa Alta Fluidez del polvo Desintegración rápida	Meggle GmbH, Alemania

El costo de producción, el costo total de fabricación de las ODT's puede ser comparable con las tabletas convencionales. Con bajo costo de desarrollo y riesgos del mercado. El ciclo de vida va dirigido a las compañías farmacéuticas que beneficiadas por la diferenciación del producto proporcionado por las ODT's, es ideal

para hacer una línea de extensión para los fármacos existentes ya propios de la compañía, o para fármacos que no tienen protección de patente.

Más del 90% de las formulaciones disponibles en el mercado son formas farmacéuticas sólidas, conformado por tabletas siendo estas el principal volumen. El reciente interés en la demanda de proceso de manufactura y ser el centro en sistemas alternativos de liberación, son dirigidos a incrementar las demandas para un rango especialmente de excipientes, colectivamente se conocen como excipientes multifuncionales

Tabla 22. Otros excipientes co-procesados^{38,39,41,42}

Excipiente Co-procesado	Composición (%)	Características	Fabricante
Ludiflash®	Manitol 90% Kollidon® CL-SF 5% Kollicoat® 5%	Rápida desintegración y estable mecánicamente en las tabletas.	BASF, Alemania
Prosolv® ODT	MCC -15.0-30.0% Manitol - 60.0-75.0% Fructuosa - <10.0% Crospovidona- 5.0%	Matriz de tabletas de desintegración oral.	JRS Pharma GmbH & co,USA
PEARLITOL® flash	Manitol 78.0-82.0% Almidón de maiz18.0-22.0%	ODT	Roquete Pharma, Francia
Pharmaburst® 500	Manitol- 85.0% Crospovidona-5.0% Dióxido Silíca Coloidal- <10.0% Sorbitol- <10.0%	Rápida desintegración y propiedades organolépticas superiores.	SPI Pharma
Captisol®	Ciclodextrina Modificada. Sulfobutileter β ciclodextrina	API soluble en agua Potenciador	CyDex Pharmaceuticals Inc., USA
LYCATAB® MineralCC190	Carbonato de calcio Almidón	Para tabletas masticables.	Roquete Pharma,Francia

GalenIQ™ 721	Glucopiranosil sorbitol Glucopiranosil manitol Relación 3:1	Alta estabilidad química y enzimática. Alta compresibilidad Tamaño de partícula 180µm	Beneo Platinit, Alemania.
GalenIQ™ 981	Glucopiranosil sorbitol Glucopiranosil manitol Relación 3:1	Agente de recubrimiento en recubrimientos de azúcar. Tamaño de partícula 770 µm	Beneo Palatinit, Alemania.
Plasdone® S-630	Vinilacetato -40.0% N-vinil-2pirrolidona - 60.0%	Aglutinante. Aumenta la compresibilidad de otros ligantes y excipientes de relleno.	International Speciality Products, USA
Di-Pac®	Sucralosa-97% Maltodextrina-3%	Compresión directa	Domino
Xylitab® 200	Xilitol-98% Carboximetilcelulosa de sodio -2%	Compresión directa	Danisco

3.8 Fármacos Utilizados para ODT's^{7,10,18,43,44}

Para la fabricación de una ODT se deben tener en cuenta varios factores al seleccionar el fármaco o fármacos candidatos para la administración de estas formas farmacéuticas. Con la formulación de ODTs se puede intuir que existen niveles plasmáticos altos, esto puede ser evidencia de que se ha evitado el metabolismo de primer paso, y que por lo tanto la absorción fue a nivel del tracto gastrointestinal pre gástrico, sin embargo, se puede absorber a nivel gástrico o post gástrico, por eso se dice que los perfiles farmacocinéticos de las ODT's son variables. Sin embargo, las ODT's que se comercializan requieren ser evaluadas por cuestiones de seguridad y eficacia del medicamento. Un ejemplo claro de ello son los medicamentos que tiene la capacidad de difundir y de absorberse en la cavidad oral y en un segmento del epitelio gastrointestinal, debido a que tienen un coeficiente de partición ($\log P > 1$ o preferible > 2) que es suficiente para penetrar los tejidos de la mucosa oral, por lo que se consideran ideales para la formulación de las ODT's. Los fármacos con una vida media corta y de administración frecuente, son candidatos para formularse en ODT's. Se han formulado ODT's para diversas categorías de medicamentos utilizados para terapias en las que se requiere una rápida concentración plasmática máxima para lograr la respuesta farmacológica deseada.

Dentro de estos se encuentran medicamentos cardiovasculares, analgésicos, antialérgicos, antiepilépticos, ansiolíticos, sedantes, hipnóticos, diuréticos, anti-párkinson, agentes antibacterianos, neurolépticos, antiinflamatorios y para disfunción eréctil.

Los pacientes con síndrome de Sjögren o de sequedad de la boca debido a la disminución de producción de saliva; los pacientes que toman medicamentos anticolinérgicos no pueden ser los mejores candidatos para estos medicamentos. Por otra parte, los fármacos que poseen un sabor amargo o inaceptable al gusto porque su sabor no se puede enmascarar o que non de liberación sostenida no son ideales para formularse en ODT's, pese a que actualmente ya existen enmascarantes de sabor y potenciadores de sabor no todos los activos se pueden enmascarar los sabores.

Tabla 23. Medicamentos disponibles comercialmente como ODT's^{10,18,21,32,43}

Categoría de Medicamentos	API's
AINE's	Acetaminofén, Ibuprofeno, Nimesulida, Piroxicam, Valdecoxib, Aloxiprim, Fenoprofen, Ketoprofeno, Ketorolaco-
Antihistamínico	Difenhidramina, Fexofenadina Desloratadina, Loratadina, Cetrizina, Cetirizina
Inhibidor de COX-2	Rofecoxib
Antiemético	Ondansetron, Mosaprida, Cisaprida
Antipsicótico	Olanzepina, Aripiprazol, Clozapina, Risperidona
Antidepresivo	Mirtazapina, Maleato de trimetoprima, Amoxapina.
Antiácido	Domperidona, Lansoprazol, Famotidina
Adiabáticos.	Glibenclamida, Tolbutamida, Glipzida, Glicazida, Clorpropamida.
Antiespasmódico	Loperamida, Hiosciamina
Antihelmínticos	Albendazol, Oxantel, Prazicuantel, Mebendazol
Anticoagulantes	Glibenclamida, Tolbutamida
Anti-epilépticos	Carbamazepina, Primidona
Anti-fúngicos	Nitrato de Butoconazol, Clotrimazol
Anti-hipertensivos	Benidipino, Nifedipino, Amlodipino, Carvedilol, Prazosin HCl, Minoxidil
Anti-muscarinicos	Atropina, Tropicamida
Ansiolíticos, sedantes hipnóticos y neurolépticos	Alprazolam, Diazepam, Droperidol, Lorazepam, Oxazepam, Midazolam, Clozapina.

Corticoesteroides	Acetato de cortisona, Hidrocortisona, Prednisona, Betamesona
Diuréticos	Furosemida, Espironolactona, Clortiazida, Ácido Etacrinico, Almilorida
Anti-Parkinsonianos	Mesilato de Bromocriptina
Gastrointestinal	Cimetidina, Famotidina, Ranitidina, Omeprazol, Ondasetron HCl.
Neuromusculares	Piridostigmina
Reguladores lipídicos	Probucol, Fenofibrato
Nutraceuticos	Vitamina A, B2,D, E,K, Betacarotenos
Estimulantes SNC	Anfetaminas
Anestésicos locales	Lidocaína

3.9 Loratadina^{45,46,47}

Fabricante: Quimica Sintetica S.A.

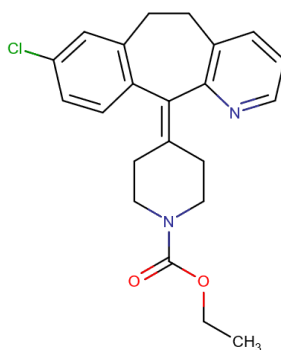
Nombre Químico: Etil 4-(8-cloro-5,6-dihidro-11H- benzo (5,6) ciclohepta (1,2-b) piridin- 11-ilidina)-1-piperidinecarboxilato.

Formula Molecular: C₂₂H₂₃N₂ClO₂

Masa Molecular: 382.883 g/mol

Número CAS: 79794-75-5

Formula estructural



Descripción: Polvo fino de color blanco e inodoro.

Solubilidad: Insoluble en agua, pero soluble en sustancias orgánicas como alcoholes y cosolventes como por ejemplo Polietilenglicol, Propilenglicol.

Perdida por secado: No más que 0.5 % (0.18 %)

Residuos de Ignición: No más que 0.1 % (0.04 %)

Densidad aparente: 0.05-0.35 g/mL (0.21g/mL)

Densidad compactada: 0.10-0.45 g/mL (0.30 g/mL)

Tamaño de partícula:

- ✓ D (v,0.5): no más que 10 μ m (3 μ m)
- ✓ D (v,0.9): no más que 20 μ m (7 μ m)
- ✓ D (v,0.1): no más que 1.5 μ m (0.9 μ m)

3.9.1 Indicaciones Terapéuticas

- ✓ Se usa para controlar los síntomas de rinitis alérgica. (Estornudos, Rinorrea y Prurito)
- ✓ Alivio de síntomas de conjuntivitis alérgica (Lagrimeo, Escozor de ojos)
- ✓ Alergias estacionales (Ojos llorosos, secreción nasal y estornudos)
- ✓ Formación de Ronchas
- ✓ Urticaria
- ✓ Otras afecciones alérgicas dermatológicas.

3.9.2 Farmacodinamia y Farmacocinética

La Loratadina es un medicamento aprobado por la FDA, es un Antihistamínico tricíclico de acción prolongada con propiedades selectivas para los receptores periféricos de Histamina H1. La Loratadina trabaja selectivamente para inhibir los receptores H1 ubicados principalmente en las células del musculo liso respiratorio, las células endoteliales vasculares, el tracto gastrointestinal y las células inmunes. La Loratadina es un antagonista competitivo de la Histamina que no atraviesa la barrera hematoencefálica, por lo tanto, no afecta las neuronas del sistema nervioso central(SNC), evitando así la somnolencia o la sedación durante el día. La Loratadina se une a los Receptores H1 en diferentes células y causan una disminución de la permeabilidad vascular evitando el edema y enrojecimiento, disminuye el tono del musculo liso(Broncodilatación) y disminuye la actividad de los receptores nociceptivos periféricos (Disminuye el dolor y el prurito). A altas concentraciones, los antihistamínicos de segunda generación, como la Loratadina, pueden inhibir la liberación de histaminas de los mastocitos y basófilos, disminuyendo así las expresiones de ICAM-1 en las células epiteliales de inhibiendo las reacciones de hipersensibilidad de tipo 1 por ejemplo fiebre, urticaria, prurito edema).

La Loratadina es absorbida por completo después de ser administrada (acción rápida) por vía oral; tiene un efecto antihistamínico en un lapso de 1 a 3 horas, y su efecto máximo es dentro de 8 a 12 horas prolongándose hasta por 24 horas y la eliminación es a través de las vías fecales y renales en un 40%. El metabolismo se encuentra principalmente en el hígado en su metabolismo activo, descarboetoxi-Loratadina a través de la vía CYP3A4.

En pacientes con insuficiencia renal crónica (depuración de creatinina < 30 mL/min), los niveles plasmáticos de Loratadina y su metabolismo aumentan en un 75% y 120%, respectivamente, en relación con pacientes con una función renal normal.

En sujetos con alteración crónica, la hemodiálisis no tiene ningún efecto en la farmacocinética de Loratadina o descarboetoxi-Loratadina. En pacientes con insuficiencia hepática, la eliminación de Loratadina y su metabolismo es de 24 y 37 horas, respectivamente, aumentando el tiempo según la gravedad de la alteración hepática.

3.9.3 Dosis y Vía de administración.

La dosificación de Loratadina es por tableta (masticable u ODT), cápsula, jarabe o solución. El medicamento puede administrarse por vía oral con o sin comidas.

Dos cucharaditas de LORATADINA (10 mL= 10 mg) una vez al día.

Para Rinitis alérgica:

- ✓ Adolescentes, adultos y geriátricos: 10 mg /día
- ✓ Pediatría: 2 a 6 años 5mg/día y en mayores de 6 años 10mg/día

Para la Urticaria

- ✓ Adolescentes, adultos y geriátricos: 10mg/día
- ✓ Pediatría; mayores de 6 años 10mg/día

Pacientes con insuficiencia renal (depuración de creatinina < 30 mL/min)

- ✓ Adultos: 10mg cada 2 días o 5 mg/día
- ✓ Niños de 2 a 6 años: 5mg cada 2 días
- ✓ Niños mayores de 6 años: 10mg cada 2 días o 5 mg/día

Pacientes con insuficiencia hepática

- ✓ Adultos: 10mg cada 2 días o 5 mg/día
- ✓ Niños de 2 a 6 años: 5mg cada 2 días
- ✓ Niños mayores de 6 años: 10mg cada 2 días o 5 mg/día

Acorde al peso del paciente.

- ✓ Peso corporal > 30Kg: 10mg/día
- ✓ Peso corporal < 30Kg: 5mg/día.
- ✓ Dosis ponderal: 0.2mg/Kg/día.

3.9.4 Efectos Adversos

Aunque la Loratadina es un medicamento relativamente seguro y efectivo para el tratamiento de la rinitis alérgica, sus principales efectos adversos incluyen cefalea, resequedad en la boca, mareos y molestias gastrointestinales como diarrea, dolor abdominal, náuseas y vómito. La Loratadina también puede causar sedación (efecto secundario raro), midriasis y xerostomía debido a los efectos anticolinérgicos.

Los pacientes no deben tomar Loratadina con otros depresores del sistema nervioso central (SNC) como la difenhidramina, el dextrometorfano o la pseudoefedrina, ya que pueden causar sedación relacionada con la dosis.

En pacientes de 6 a 12 años los efectos adversos (> 2%) más frecuentes son nerviosismo, sibilancias, fatiga, hipercinesia, dolor abdominal, conjuntivitis, disfonía y malestar.

En estudios clínicos de geriatría, y en adultos, se han reportado efectos adversos en todos los sistemas del organismo entre los que se incluyen: alteraciones de lagrimeo y salivación, hipoestesia, impotencia, sudoración y sed; edema angioneurótico, astenia, dolor lumbar, visión borrosa, dolor torácico, fiebre, calambres musculares, infección viral, aumento de peso; hipertensión, hipotensión, palpitaciones, taquiarritmias supraventriculares, síncope, taquicardia; blefarospasmo, disfonía, hipertonía, mareos, migraña, parestesias, temblores, vértigo; alteraciones gustatorias, anorexia, estreñimiento, diarrea, dispepsia, flatulencia, gastritis, hipo, aumento del apetito, estomatitis, odontalgia, vómito, artralgias, mialgias, agitación, amnesia, ansiedad, confusión, depresión, alteraciones de la concentración, insomnio, irritabilidad; mastalgia, dismenorrea, menorragia, vaginitis; broncoespasmo, tos, disnea, epistaxis, hemoptisis, laringitis, resequedad nasal, faringitis, sinusitis, estornudos; dermatitis, resequedad cutánea, reacciones de fotosensibilidad, prurito, púrpura, urticaria, retención urinaria, incontinencia urinaria; alteraciones de la función hepática: ictericia, hepatitis, necrosis hepática; anafilaxia, eritema multiforme, edema periférico y convulsiones.

3.9.5 Contraindicaciones

Las contraindicaciones para la Loratadina incluyen pacientes con hipersensibilidad documentada al medicamento o componentes de la formulación, con fuertes contraindicaciones en niños menores de 2 años debido a sus propiedades antihistamínicas, que pueden causar estimulación del SNC o convulsiones en pacientes jóvenes.

Este medicamento requiere un uso cauteloso para pacientes asmáticos o con EPOC debido a sus efectos anticolinérgicos, que pueden causar un brote.

Aunque el medicamento generalmente no es sedante, los pacientes que realizan actividades que requieren concentración, como maniobrar un vehículo motorizado, deben ser precavidos ya que pueden causar somnolencia.

Se recomienda a los pacientes diagnosticados con fenilcetonuria (PKU) que hablen con su médico de atención primaria antes de tomarla, ya que algunas de sus formulaciones por ejemplo las ODT's pueden contener fenilalanina, lo que puede exacerbar los síntomas de la PKU.

Los pacientes con enfermedad hepática o insuficiencia hepática se les recomienda que tengan cuidado ya que el hígado metaboliza ampliamente la Loratadina y los ajustes de dosis son necesarias según las pautas médicas. Del mismo modo, las personas con insuficiencia renal deben ser cautelosos ya que dichos pacientes tendrán concentraciones elevadas de Loratadina, lo que requerirá de ajuste de dosis.

Las madres que se encuentren en periodo de lactancia deberán consultar con su médico antes de usar, ya que el medicamento se excreta por la leche materna. Además, según el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos, la automedicación con Loratadina en mujeres embarazadas no es aconsejable específicamente durante el primer trimestre y no puede ser administrada en niños menores de 2 años.

Interacciones con otros medicamentos.

Se ha encontrado elevación de la concentración plasmática de Loratadina y descarboetoxiloratadina de 40% y 46%, respectivamente, con la administración concomitante de Eritromicina (500 mg cada 8 horas); de 103% y 6% con Cimetidina (300 mg por día) y de 307% y 63% con Ketoconazol (200 mg cada 12 horas).

No hubo efecto significativo en el intervalo QT ni reporte de sedación o síncope. Tampoco hubo efecto en las concentraciones plasmáticas de Cimetidina o Ketoconazol. La concentración plasmática de Eritromicina disminuyó en 15%. No parece haber un aumento en los efectos adversos en pacientes que reciben anticonceptivos orales y Loratadina

En pruebas de desempeño psicomotor, Loratadina no tiene efectos de potenciación cuando se administra con alcohol. No hay información que indique que el abuso o la dependencia ocurran con Loratadina.

3.10 Fichas Técnicas de los excipientes.

3.10.1 StarLac®⁴⁸

Fabricante: Meggle

Descripción: Polvo blanco casi inodoro.

Composición:

<i>Excipiente</i>	<i>Cantidad (%)</i>	<i>Función</i>
Monohidrato de alfa-Lactosa	85.0	Diluyente
Almidón de maíz.	15.0	Desintegrante, Aglutinante, Desintegrante

Tamaño de partícula:

- <32µm: NMT 15%
- <160µm: 35-65%
- <250µm: NLT 80%

Ángulo de reposo: 29°

Densidad aparente: 0.54 g/mL

Densidad compactada: 67 g/mL

Índice de Haussner: 1.24

Índice de Carr: 19.4%

Tiempo de vida: 36 meses

Solubilidad: Parcialmente soluble en agua fría y prácticamente insoluble en etanol (96%)

Ventajas del producto

- ✓ Excelente flujo
- ✓ Excelente compactabilidad
- ✓ Desintegración rápida del comprimido independientemente de su resistencia a la ruptura.
- ✓ Propiedades de compactación e hidratación independientes del tipo o nivel de lubricante hidrofóbico.

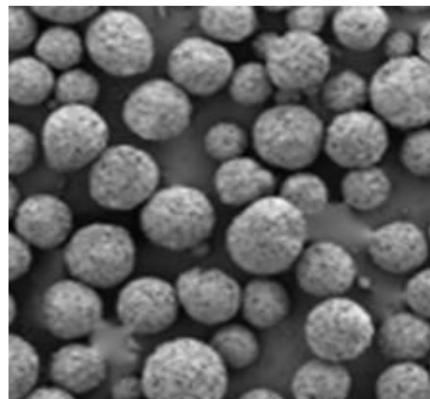


Figura 11 Micrografía electrónica de barrido StarLac® Tiene una forma casi esférica debido al proceso de fabricación de secado por co-aspersión. La morfología general de StarLac® reduce la segregación de mezcla y mejora la uniformidad de contenido de la forma de dosificación acabada.

Aspectos farmacéuticos y tecnológicos.

Lactosa y almidón son excipientes que se derivan de fuentes naturales y son utilizados con frecuencia para formulaciones de desintegración oral(ODT).

Para conseguir efectos sinérgicos, como mejorar resistencia a la ruptura del comprimido o desintegración rápida, se realizó el co-procesamiento de ambos excipientes, por la técnica de secado por aspersión uniendo lactosa y el almidón, y se obtiene StarLac®, excipiente co-procesado que puede ser utilizado en la compresión directa y desintegración rápida, que se hace independientemente de la resistencia a la ruptura y la cantidad de lubricante. Además, la fluidez de StarLac® mejoró significativamente en comparación con mezcla física correspondiente.

StarLac® fue diseñada principalmente para compresión directa: En comparación con si mezcla física correspondientes StarLac® proporciona mejores resultados de resistencia a la ruptura de la tableta, flujo superior y desintegración rápida.

La producción de tabletas es más robusta con StarLac®, ya que la cantidad de lubricante y fuerza de compresión mostraron tener menor impacto en el comportamiento de la desintegración de la tableta al igual que este excipiente se puede utilizar en la compactación con rodillos.

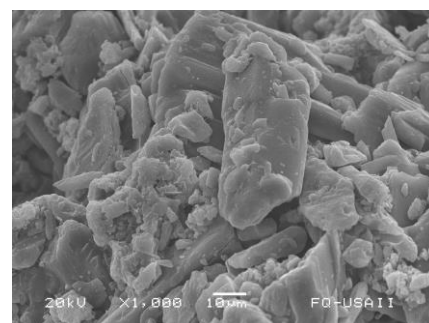
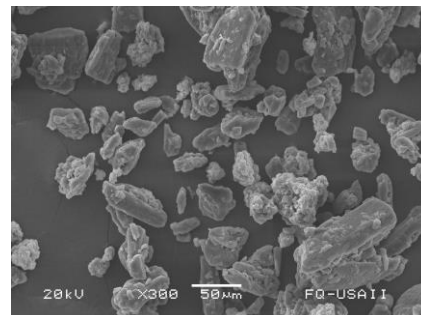
3.10.2 Ludiflash® 49

Fabricante: BASF

Descripción: Polvo blanco a blanquecino con buena fluidez.

Composición:

Excipiente	Cantidad (%)	Función
Manitol	90.0	Diluyente Edulcorante
Kollidon® CL-SF (Crospovidona)	5.0	Desintegrante
Kollicoat® (Acetato de Polivinilo)	5.0	Aglutinante Desintegrante



Tamaño de partícula:

- >400µm: Max 20%
- <200µm: Max 90%, Min 45%
- <63µm: Max 45% Min 15%

Ángulo de reposo: 38°

Densidad aparente: 0.42-0.58 g/mL

Densidad compactada: 0.50-0.65 g/mL

pH (5% en agua, parcialmente disuelto): 5.5-6.5

Solubilidad: Debido al contenido de Crospovidona y polivinilacetato el producto no se disuelve completamente en agua, ni es completamente soluble en solventes orgánicos.

Ventajas del producto

- ✓ Rápida desintegración
- ✓ Diseñado para desintegrarse fácilmente en la lengua con un a agradable sensación cremosa en la boca sin una sensación arenosa.

Figura 12 Micrografía electrónica de barrido de Ludiflash®

Aspectos farmacéuticos y tecnológicos.

Ludiflash® es un excipiente co-procesado para formas orales de rápida desintegración. Consta de 4 materiales compéndiales: Ludiflash consiste de D-Manitol, crospovidona, polivinilacetato y pequeñas cantidades de povidona. El polivinilacetato es incorporado dentro del sistema como Kollicoat®, la dispersión de polivinilacetato se estabiliza con Povidona. Este excipiente provoca rápida desintegración sobre la lengua con una agradable sensación cremosa sin sensación de ceniza o dulce.

Ludiflash® es capaz de emplearse en compresión directa para mezcla simple con el Ingrediente Activo Farmacéutico y un lubricante y esto es aplicable muy bien para un menor costo y eficiente producción.

Para conseguir formas de dosificación oral de rápida desintegración hace tabletas de alta porosidad permitiendo la penetración de agua rápidamente. El control de la fuerza de compresión es muy importante. Posteriormente a la manufactura de tabletas, el control de la humedad es importante, y puede ser considerado el uso de materiales de empaquetamientos resistentes al vapor para las tabletas terminadas.

3.10.3 PROSOLV® ODT⁵⁰

Fabricante: JRS Pharma

Descripción: Polvo de color blanco o casi blanco

Composición:

Excipiente	Cantidad (%)	Función
Manitol	60.0-75.0	Diluyente, Edulcorante
Fructuosa	<10.0	Edulcorante
Celulosa microcristalina	15.0-30.0	Desintegrante, aglutinante
Crospovidona	5.0	Aglutinante, desintegrante

Tamaño de partícula medio: 40-80 µm

Densidad aparente: 0.45-0.65 g/mL

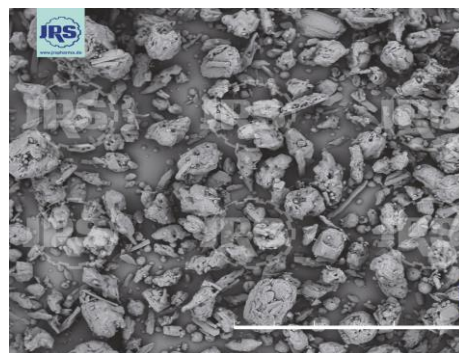


Figura 13 Micrografía electrónica de barrido de Prosolv® ODT

Ventajas:

- ✓ Excelente fluidez, lo que lleva a una mayor productividad.
- ✓ Altamente compactable.
- ✓ Buena sensación en la boca, que resulta en un excelente cumplimiento del paciente.
- ✓ Hidratación rápida, permitiendo una desintegración más rápida.
- ✓ No requiere de aglutinantes ni desintegrantes adicionales.
- ✓ Excelentes características de mezcla para mejorar la uniformidad del contenido.

Aspectos farmacéuticos y tecnológicos.

Es una innovadora matriz para tabletas de desintegración oral, su tecnología es una combinación única de ingredientes solubles e insolubles manufacturados usando tecnología de co-procesamiento de la compañía JRS-PHARMA. Tiene robustez funcional para soportar los cambios requeridos para manufactura de tabletas a alta velocidad. La experiencia de los pacientes con Prosolv® ODT es una tableta de agradable sensación en la boca y rápida desintegración en la cavidad oral sin necesitar agua. Cuenta con materiales compéndiales por lo que no necesita licencia ni requiere derechos agregados, Prosolv® ODT está listo para usarse por formuladores y fabricantes de industria farmacéutica.

Prosolv® ODT está libre de carbohidratos, fibras, grasas y ácidos grasos. Tampoco proteína y aminoácidos. Prosolv® ODT está compuesto de Almidones y derivados de almidón (ningún tipo de mono o disacáridos como azúcar, lactosa glucosa, maltosa, fructuosa etc., sabores basados en azúcar; alcoholes basados de azúcar como sorbitol, manitol). Manitol, fructuosa, celulosa microcristalina, Crospovidona, dióxido de sodio coloidal.

Prosolv ODT es libre de impurezas: Dioxina, Látex, Catalizadores de metal y Pesticidas.

Irradiación: Prosolv no contiene materiales irradiados, no es irradiado de ninguna manera durante el proceso de manufactura y el proceso de empaquetado.

3.10.4 Pharmaburst® 500 ⁵¹

Fabricante: SPI Pharma

Descripción: Polvo blanquecino

Composición:

Excipiente	Cantidad (%)	Función
Manitol	85.0	Diluyente, Edulcorante
Crospovidona	5.0	Desintegrante, Aglutinante
Sorbitol	<10.0	Desintegrante
Dióxido de Silicio Coloidal	<10.0	Adsorbente (mejora el flujo)

Tamaño de partícula: 110-115 µm

Basado en D₅₀

Solubilidad: Agua

Ventajas:

- ✓ Desintegración rápida en la boca en 30 segundos o menos.
- ✓ Rentable: extiende el ciclo de vida de un medicamento
- ✓ Procesos de fabricación con bajo costo.
- ✓ Flexibilidad para desarrollar sus propias formulaciones de “Rápida disolución” a un costo razonable.
- ✓ Desarrollado específico para ODT's

Aspectos farmacéuticos y tecnológicos:

Pharmaburst es un excipiente co-procesado con excipientes específicos, que permiten rápida desintegración y baja adhesión a las caras de los punzones. Se compone de: Manitol, Almidón, Crospovidona, Croscarmelosa de sodio, Sílica coloidal. Pharmaburst es un sistema de liberación de “Rápida Disolución”. Incorporas tu API en una mezcla seca y comprime directamente en la tableteadora.

Pharmaburst es: Altamente compatible, soporta alta carga en pequeñas tabletas. Da sensación cremosa en la boca, soporta temperatura, humedad y equipo estándar, es robusto. Tiene rápida desintegración, tiene una buena relación costo beneficio, presenta propiedades organolépticas superiores, alta capacidad de compactación, es una matriz soluble, fácil de usar y cuenta con tecnología de propiedad exclusiva

Pharmaburst 500

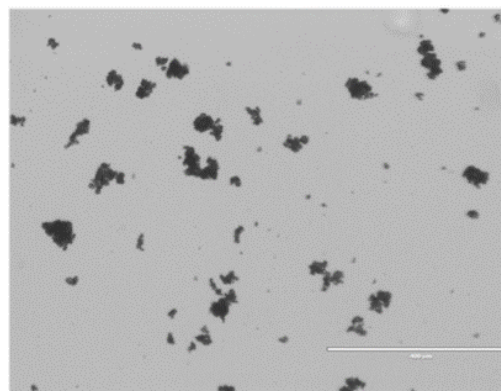


Figura 14 Morfología de Pharmaburst® 500

3.10.5 CombiLac®⁵²

Fabricante: Meggle

Descripción: Polvo inodoro blanco o casi blanco

Composición:

Excipiente	Cantidad (%)	Función
α- Lactosa Monohidratada	70	Diluyente
Celulosa Microcristalina	20	Desintegrante, Aglutinante
Almidón de maíz	10	Diluyente, Aglutinante

Tamaño de partícula:

- <32µm: NMT 15%
- <160µm: 35-65%
- <250 NLT 85%

*Ángulo de reposo:*30°

Densidad aparente: 0.45 g/mL

Densidad compactada: 0.540 g/mL

Índice de Haussner: 1.19

Índice de Carr: 16 %

Tiempo de vida: 24 meses

Solubilidad: Parcialmente en agua fría

Ventajas:

- ✓ Excelente compresibilidad
- ✓ Excelente flujo
- ✓ Desintegración rápida, independiente de la resistencia a la ruptura para la liberación eficaz del activo
- ✓ Baja Friabilidad
- ✓ Superación de las limitaciones de compactabilidad de ingredientes individuales o limitaciones en la manipulación.

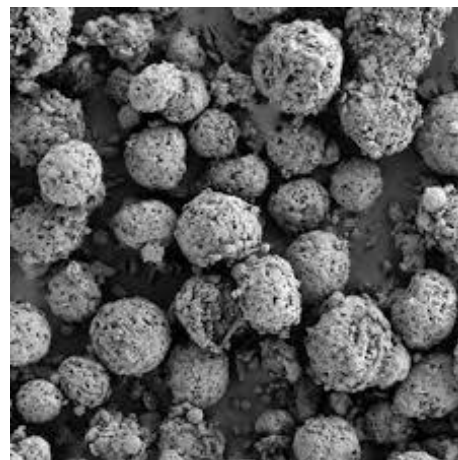


Figura 15 Micrografía electrónica de barrido CombiLac® Tiene una forma esférica y porosa.

Aspectos farmacéuticos y tecnológicos:

El excipiente de alta funcionalidad, CombiLac®, es un co-procesado integrado y basado en Lactosa, especialmente diseñado para ayudar en el desarrollo de formas farmacéuticas orales sólidas. Está compuesto por tres ingredientes los cuales se integran en una estructura monoparticulada que impide la separación de los componentes por medios físicos.

CombiLac® presenta propiedades de compactación mejoradas en comparación con la mezcla de los ingredientes individuales, proporcionando tabletas resistentes con friabilidad mínima. Asegura desintegración rápida e independiente de la resistencia a la ruptura para una liberación del API efectiva, y con características de flujo necesaria para aumentar uniformidad del peso de las formas de dosificación y rendimiento en la compresión directa (DC)

CombiLac® está diseñado para DC y puede usarse en otros enfoques de desarrollo de formulaciones, como la granulación en seco. En comparación con una mezcla física de componente individuales, CombiLac® proporciona propiedades de compactación mejoradas, así como el rendimiento del flujo necesario para aumentar las tasas de producción y disminuir la variación de peso. SI el desarrollo robusto y que ahorra tiempo de los ingredientes de la formulación de uso frecuente es una prioridad.

Un proceso de producción bien definido genera una morfología esférica y porosa. Aunque triple en composición, es una estructura monoparticulada.

CombiLac® demuestra la conversión de las partículas de Lactosa MCC y almidón de maíz de forma irregular en un sistema integrado altamente esférico (figura 15): Los componentes individuales no pueden separarse en medios físicos. El rendimiento del flujo y compactación mejoran con una simple mezcla física de los ingredientes individuales.

3.10.6 PEARLITOL® Flash⁵³

Fabricante: Roquete

Descripción:

Polvo blanco inodoro y sabor dulce.

Composición:

Excipiente	Cantidad (%)	Función
Manitol	78.0-82.0	Diluyente
Almidón	18.0-22.0	Desintegrante, Aglutinante

Tamaño de partícula:

- <100µm 80% Min
- <315µm 20% Máx.

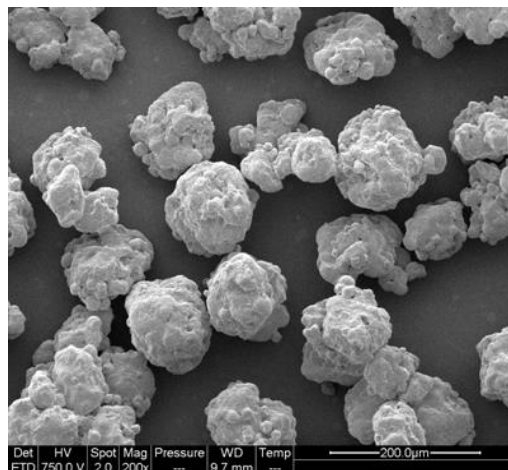


Figura 16 Micrografía electrónica de barrido de PEARLITOL® Flash

Tiempo de vida: Fecha de fabricación + 3 años en su envase sin abrir.

Almacenamiento: Conservar en su envase original sin abrir, preferiblemente protegido de grandes variaciones de temperatura y humedad.

Ventajas:

Buena humectabilidad lo cual le permite una buena formulación para ODT sin la necesidad de agregar un superdesintegrante.

Aspectos farmacéuticos y tecnológicos:

PEARLITOL®Flash ha sido desarrollado como un compuesto de manitol autodesintegrable para la formulación de ODT por compresión directa. Gracias a su composición específica, se necesita un nivel muy bajo de lubricante (0.4%). Para las tabletas hechas exclusivamente con PEARLITOL®Flash, el tiempo de desintegración in vivo previsto (inferior a 30 segundos) no depende de la fuerza de compresión y la resistencia a la ruptura. Para mejorar la robustez de la formulación y obtener una mayor flexibilidad de producción, se puede agregar a la formulación un aglutinante de compresión como la celulosa microcristalina sin un impacto significativo en el tiempo de desintegración. PEARLITOL®Flash facilita la formulación de ODT.

3.10.7 Sacarina Sódica⁵⁴

Fabricante: Química Barsa S.A de C.V

Nombre químico: 1,2-Benzisotiazolin-3-ona 1,1- dióxido.

Formula química: $C_7H_4NNaO_3S$

Peso Molecular: 205.16 g/mol

Formula estructural

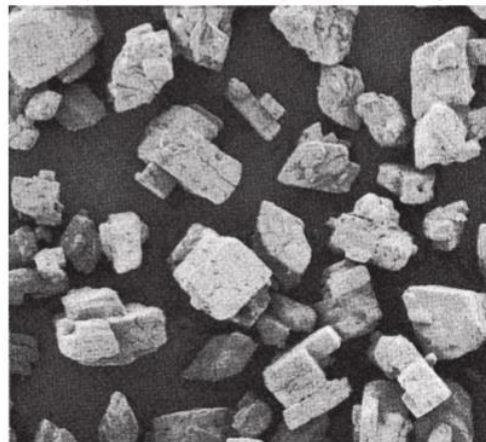
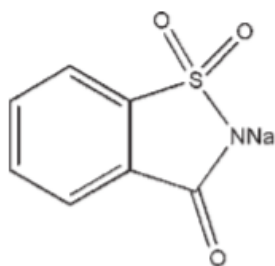


Figura 17 Micrografía electrónica de barrido Sacarina sódica aumento 35x

Categoría funcional: agente edulcorante

Descripción: Es un polvo cristalino blanco, inodoro o ligeramente aromática, eflorescente. Tiene un sabor intensamente dulce, con un sabor metálico o amargo.

Acidez/Alcalinidad: pH= 6.6 (Solución acuosa al 10% w/v)

Densidad: 0.8-1.2 g/mL

Contenido de Humedad: 5.5% w/w

Solubilidad: Agua, Propilenglicol, medianamente soluble en etanol y prácticamente insoluble en 2-propanol.

Superficie específica: 0.25 m²/g

Aspectos farmacéuticos y Tecnológicos

La sacarina sódica es un agente edulcorante utilizado en bebidas, productos alimenticios, formulaciones farmacéuticas como tabletas, polvos, suspensiones, líquidos, geles, enjuagues bucales y en preparaciones vitamínicas. Su poder edulcorante es aproximadamente de 300-600 veces mayor que el de la sacarosa.

Se puede utilizar en las siguientes concentraciones.

Uso	Concentración (%)
Pasta dental / gel	0.12-0.3
Inyección IM o IV	0.9
Solución oral	0.075-0.6
Jarabe oral	0.04-0.25

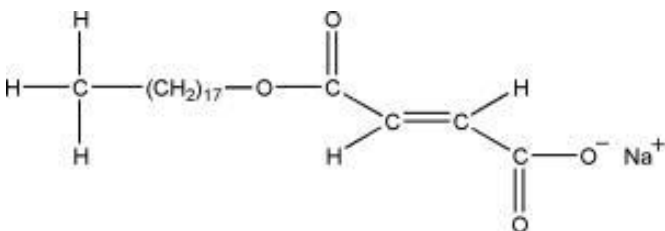
3.10.8 PRUV® (Estearil Fumarato de Sodio)⁵⁵

Fabricante: JRS PHARMA

Descripción: Polvo fino, blanco con aglomerados de partículas planas, de forma circular.

Nombre químico y número de registro CAS: ácido 2-butenodioico, monooctadecil éster, sal de sodio [4070-80-8]

Estructura química:



Fórmula química: C₂₂H₃₉NaO₄

Peso molecular: 390.5 g/mol

Categoría funcional: Lubricante de capsulas y tabletas.

Acidez/ alcalinidad: pH= 8.3 para un 4% w/v en solución acuosa a 90°C

Densidad: 1.107 g/mL

Densidad (aparente): 0.2-0.35 g/mL

Densidad (compactada) 0.3-0.5 g/mL

Punto de fusión: 224-245°C (con descomposición)

Solubilidad en agua: 1 en 20,000 a 25°C

Superficie específica: 1.2-2.0m²/g

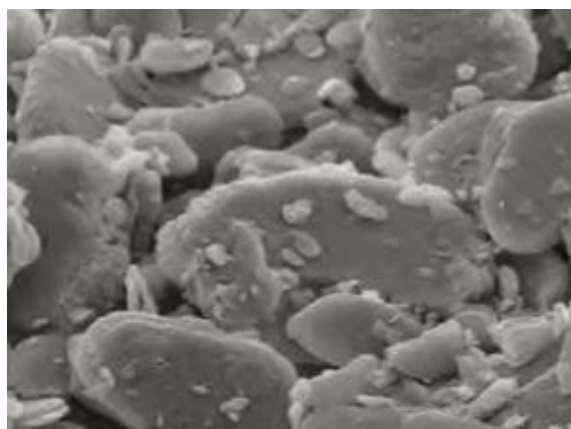


Figura 18 Micrografía electrónica de barrido Estearil Fumarato de Sodio Aumento 100X

Aplicaciones farmacéuticas y tecnológicas

El estearil fumarato de sodio se utiliza como lubricante en formulaciones de capsulas y tabletas entre 0.5-2.0% de w/w de concentración.

Ofrece las siguientes ventajas:

No tiene efecto adverso sobre la disolución

La robustez a la lubricación excesiva.

Alto grado de compactabilidad, ayuda a acelerar el desarrollo de productos.

El sistema operativo adecuado para compresión directa de tabletas a alta velocidad.

Se puede utilizar en diferentes procesos de fabricación como son granulación húmeda, granulación seca, hot melt extrusión.

El estearil fumarato de sodio tiene propiedades de antiadherente, un tamaño de partícula controlado, y presenta una estructura laminar.

CAPÍTULO 4 METODOLOGÍA

4.1 MATERIALES

- **Loratadina**
Lote: 11511013
Proveedor: CHEMO
- **Ludiflash®**
Lote:26770388Q0
Proveedor: BASF
- **StarLac®**
Lote:04AA
Proveedor: MEGGLE
- **Prosolv® ODT**
Lote: Q1X090211
Proveedor: JRS PHARMA
- **Pharmaburst™ 500**
Lote:09J014
Proveedor: SPI Pharma
- **CombiLac®**
Lote: 83512
Proveedor: MEGGLE
- **PEARLITOL® Flash**
Lote: E029F
Proveedor: ROQUETTE
- **Sabor uva polvo GL**
Lote: 60016/900-009
Proveedor: Aceites y esencias
- **PRUV® (Estearil Fumarato de Sodio)**
Lote:506
Proveedor: JRS PHARMA
- **Sacarina Sódica**
Lote: 20091129
Proveedor: QUIMICA BARSA

4.2 EQUIPOS E INSTRUMENTOS

Figura 19. Balanza digital “Sartorius” PB 310P

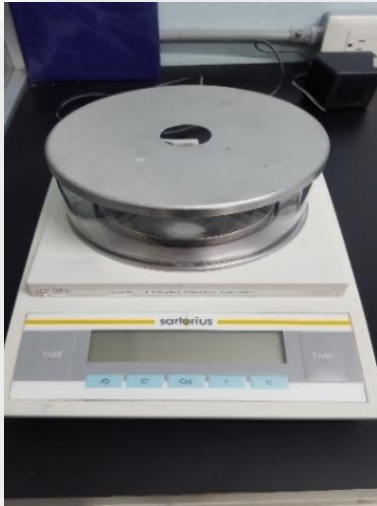


Figura 20. Cronometro digital



Figura 21. Balanza analítica “Mettler PK-36” Modelo D-72336



Figura 22. Charola de acero inoxidable 20 x 20 cm, con un cilindro de vidrio y un tapón de hule para determinar el ángulo de reposo.



Figura 23. Termobalanza “Kern”



Figura 24. Balanza analítica “Oertling”



Figura 25. Flujometro E-108



Figura 26. Tamizador Retsch AS200 y juego de tamices



Figura 27. Determinador de densidad compacta “Erweka”



Figura 28. Motor “ERWEKA” AR400 y Base para motor Erweka



Figura 29. Fragilizador TEMSA



Figura 30. Tableteadora “RIVA-Piccola”



Figura 31. Durómetro “Schleuniger”



Figura 32. Vernier



Figura 33. Desintegrador Mayasa DMT38-1



Figura 34. Desintegración alterna integrado por un vaso de precipitados el cual contiene una malla No. 20 con un agitador magnético y agua purificada.

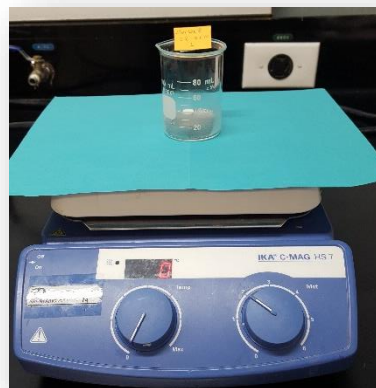
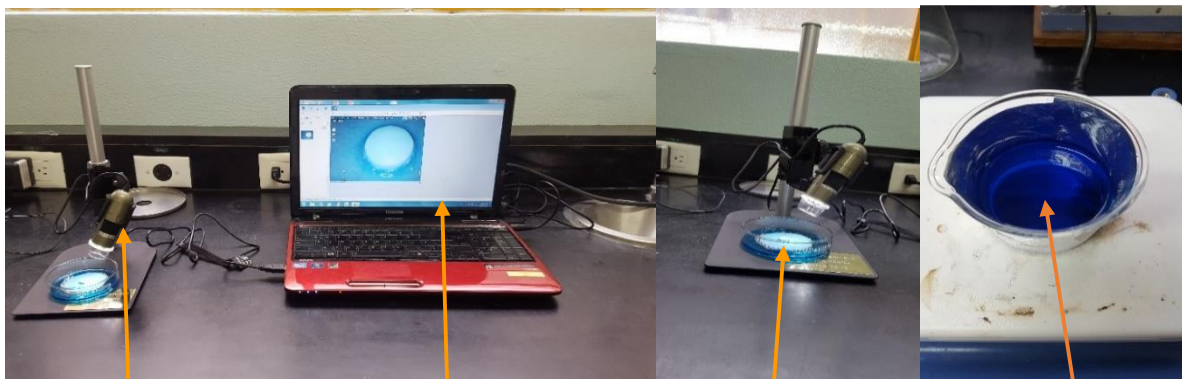


Figura 35. Equipo para la determinación de contenido de agua en tabletas, Microscopio para sólidos



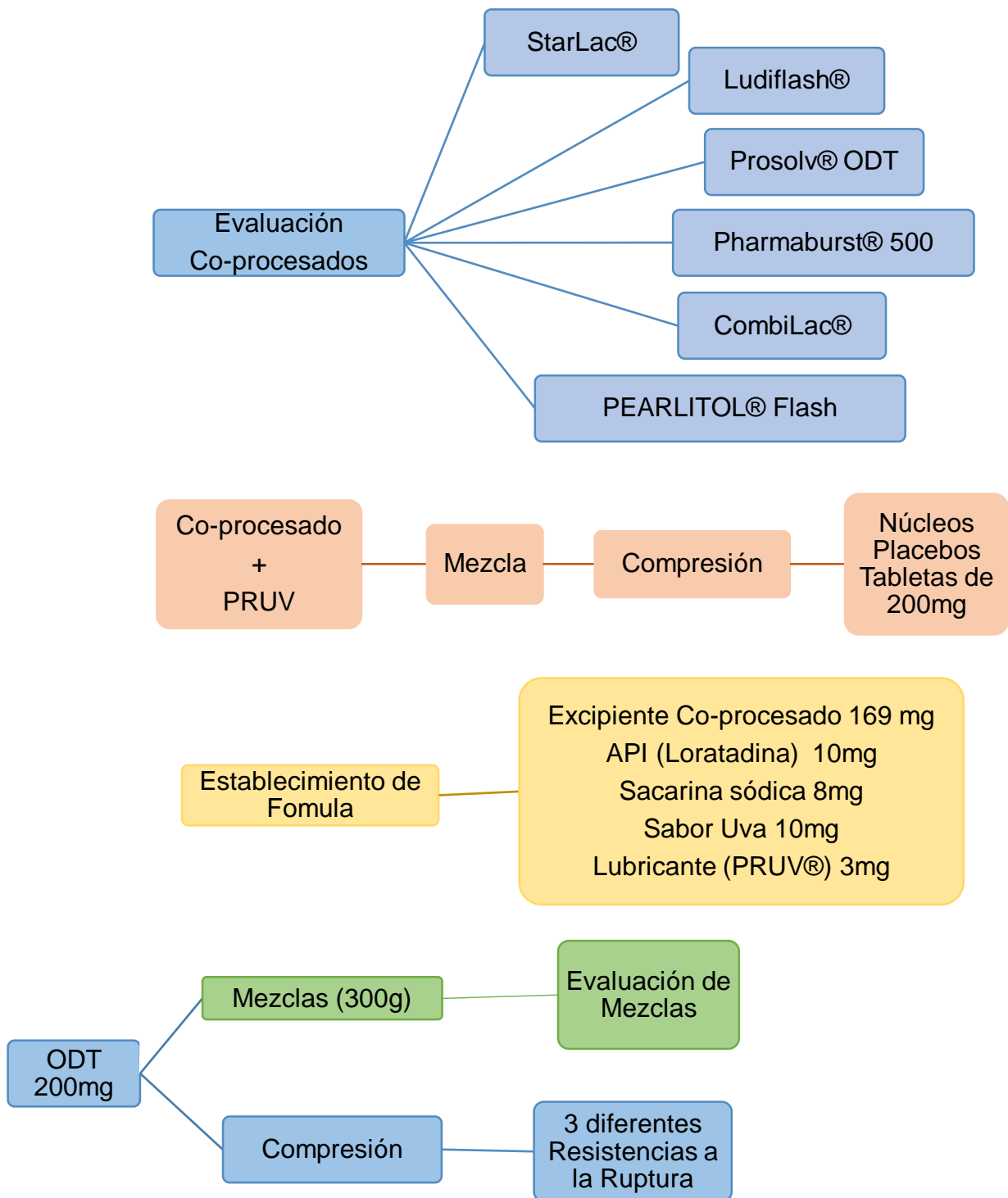
Microscopio para Sólidos

Computadora con Software Dinocapture 2.0

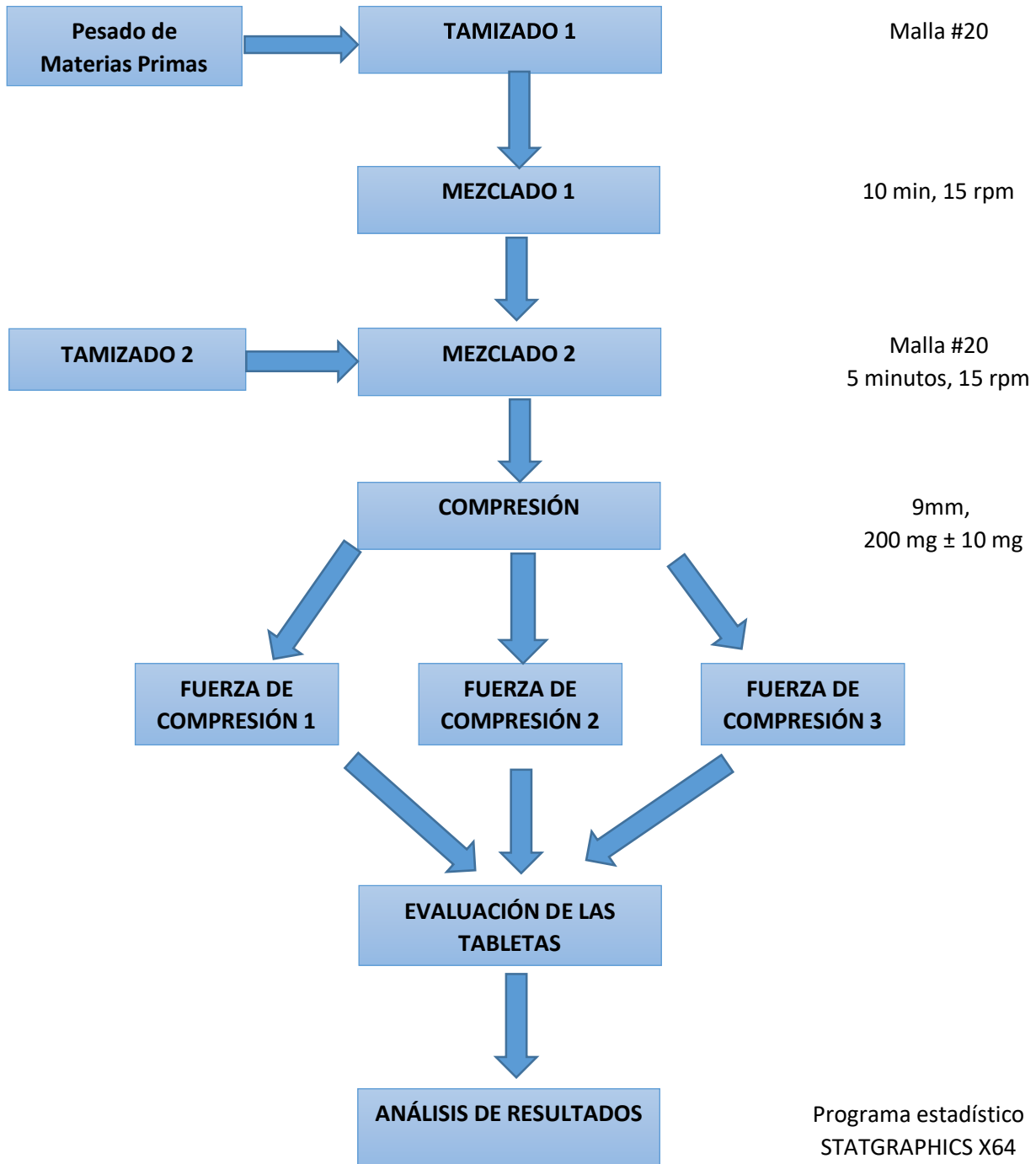
Sistema de la Tableta

Solución Colorida al 1% m/v

4.3 Diagrama general de trabajo



4.4 Diagrama del Proceso para la Fabricación de Tabletas de Loratadina Orodispersables.



4.5 Metodología Empleada

Se evaluaron las propiedades reológicas de los excipientes co-procesados, posteriormente se realizaron pequeñas muestras de aproximadamente 100 g (Co-procesado +Lubricante) con el fin de determinar el peso de las tabletas, punzones, matrices y la tableteadora utilizar; con la finalidad de obtener tabletas con un buen aspecto y que se alcanzaran diferentes resistencias a la ruptura durante el proceso de compresión con la mezcla final.

Posteriormente se define la formulación a utilizar en la cual únicamente cambió el excipiente co-procesado; se prepararon las mezclas y se fabricaron tabletas orodispersables de Loratadina por compresión directa manteniendo la masa de los comprimidos constante empleando diferentes fuerzas de compresión a fin de evaluar las tabletas resultantes. Estas tabletas fueron comprimidas en una tableteadora rotativa “Riva-Piccola” de 10 estaciones totales, con 5 estaciones ciegas y usando 5 estaciones funcionales con matrices y punzones cóncavos de 9mm ø.

4.5.1 Etapa 1 Evaluación de excipientes co-procesados.

Ángulo de reposo

Se utilizó una charola de acero inoxidable de 20cm x 20cm un cilindro de vidrio hueco y un tapón de plástico con radio conocido.

Se coloca el tapón de plástico en uno de los extremos del cilindro de vidrio hueco y se coloca al centro de la charola; se incorpora una cantidad de polvo sobre el cilindro quedando el polvo sobre el tapón; posteriormente se desmonta el cilindro del tapón de plástico quedando una montaña de polvo a la cual se le mide la altura (h) con ayuda de una regla graduada (de la superficie del tapón a la punta de la montaña de polvo formada)

La fórmula para calcular el ángulo de reposo es la siguiente:

$$\text{Ángulo de reposo } (^\circ) = \tan^{-1} \left(\frac{h}{r} \right)$$

Tabla 24 Propiedades de flujo y ángulo de reposo correspondiente ⁵⁶

Propiedades de Flujo	Angulo de Reposo (°)
Excelente	25 – 30
Bueno	31 – 35
Justo	36 – 40
Regular	41 – 45
Pobre	46 – 55
Muy pobre	56 – 65
Muy, muy pobre	>66

Velocidad de flujo

Se pesaron tres vasos de precipitados de 250 mL y se identificaron con los números del 1 al 3 (m_i), posteriormente se vertió el polvo en la tolva del flujometro, se accionó el equipo y se midió el tiempo (t) en pasar de la tolva al vaso de precipitados con la ayuda de un cronometro.

Se determinó la masa del vaso de precipitados con el polvo (m_f).
La determinación se realiza por triplicado para cada excipiente co-procesado.
La velocidad de flujo se calculó con la siguiente formula:

$$\text{Velocidad de flujo } \left(\frac{g}{s}\right) = \frac{(m_{f(g)} - m_{i(g)})}{t_{(s)}}$$

Densidad aparente y compactada.

Se pesaron 2 probetas graduadas de 100 mL vacías(P_i) identificadas con los números 1 y 2; se colocaron en el equipo compactador de polvos, una vez fijadas al equipo, con la ayuda de un embudo se llenaron ambas probetas a un volumen aproximado de 100 y se registró el volumen sin asentamientos (V_0), posteriormente se programó el equipo para diferentes asentamientos y en cada uno de ellos se fue registrando el volumen de cada probeta el número de asentamientos con el que se trabajó fueron $V_0, V_{50}, V_{100}, V_{200}, V_{300}, V_{500}, V_{1000}$.

Una vez concluidos los 1000 asentamientos se retiraron las probetas del equipo y se pesaron con la ayuda de una balanza (P_f)

Y se calcularon con las siguientes ecuaciones:

Densidad aparente:

$$\rho_a \left(\frac{g}{mL}\right) = \frac{P_{f(g)} - P_{i(g)}}{V_0}$$

Densidad compactada:

$$\rho_c \left(\frac{g}{mL}\right) = \frac{P_{f(g)} - P_{i(g)}}{V_{1000}}$$

Índice de Carr (% Compresibilidad)

$$I.C(\%) = \left[\frac{\rho_c - \rho_a}{\rho_c} \right] 100$$

Índice de Haussner

$$I.H. = \frac{\rho_c}{\rho_a}$$

Tabla 25 Escala de Fluidez⁵⁶

Propiedades de Flujo	Índice de Carr (% Compresibilidad)	Índice de Hausner
Excelente	≤ 10	1.00-1.11
Bueno	11-15	1.12-1.18
Justo	16-20	1.19-1.25
Pasable	21-25	1.26-1.34
Pobre	26-31	1.35-1.45
Muy pobre	32-37	1.46-1.59
Muy, muy pobre	>38	>1.60

Contenido de humedad (Pérdida por secado)

Se encendió la termobalanza y se ajusta a una temperatura máxima de 90°C, se colocó una charola de aluminio y se taró la termobalanza hasta que dio un valor de cero, posteriormente se colocaron 3 gramos de muestra aproximada, se tapó la Termobalanza y se dio inicio al ciclo respectivamente hasta que finalizó y dio el resultado de la cantidad de humedad.

Se registrarón los resultados y se retiró la charola con la muestra de la termobalanza, para realizar una nueva determinación, esta operación se realizó por triplicado para cada excipiente co-procesado.

Tamaño de partícula

Una partícula se define como la unidad discreta más pequeña y la colección de las partículas se pueden describir por su grado de asociación como conglomerados, aglomerados, laminares, esfirulitas. Un agregado es una masa de partículas adheridas, los aglomerados se fusionan o cementan en una pila de placas, los conglomerados son una mezcla de dos o más tipos de partículas y las esfirulitas son grupos radiales.

Se seleccionaron los tamices a utilizar y se limpiaron con aire comprimido. Los tamices utilizados fueron:

Tamiz No. Malla	Apertura de la malla (µm)
20	850
30	590
40	420
60	250
80	177
100	149
200	74
Base	--

Se pesó cada tamiz en la balanza analítica “Mettler PK-36” y se registró el peso (m_i), se colocaron los tamices en el Tamizador Retsch AS200 y en el tamiz número 20 se colocaron aproximadamente 50 gramos de muestra, se coloca la tapa, se aprieta el equipo y se enciende el equipo durante 10 minutos verificando el tiempo con un cronómetro, posteriormente se llevó el juego de tamices al área de pesado y se coló un pedazo de papel sobre la balanza analítica “Mettler PK-36” y se pesó cuidadosamente cada tamiz con la muestra de polvo retenida registrando el peso de cada tamiz (m_f).

El porcentaje retenido de polvo en cada tamiz se determinó con la siguiente fórmula.

$$\% \text{ Retenido} = \left(\frac{m_f - m_i}{\text{Peso de la muestra}} \right) * 100$$

La Farmacopea de los Estados Unidos de América USP (United States Pharmacopeia) nos da una clasificación de los polvos acorde a su tamaño de partícula.

Tabla 26 Clasificación de polvos por finura de la USP⁵⁶

Categoría	Tamaño de partícula (μm)
Gruoso	>355
Moderadamente fino	180-355
Fino	125-180
Muy fino	≤ 125

4.5.2 Etapa 2 Pre-Mezclas de placebos

Se pesó el excipiente co-procesado StarLac®, Pharmaburst® 500 y Ludiflash® (99.0g) correspondiente a cada fórmula y se pesó el Lubricante Pruv® (estearil fumarato de sodio) (1.0g); posteriormente se tamizaron y se incorporaron en el mezclador de pantalón y se mezclaron a 25 rpm durante 10 minutos, la mezcla final se recibió en una bolsa identificada.

Posteriormente se realizaron pruebas de compresión en la Tableteadora Riva-Piccola de las fórmulas de Pharmaburst® 500, Ludiflash® y StarLac®, en las cuales las tabletas presentaron buen aspecto, por lo tanto, se definió que el peso de las tabletas sería de 200 ± 10 mg de 9mm de diámetro.

4.5.3 Etapa 3 Establecimiento de la Formulación

Una vez determinado el peso, máquina, punzones y matrices a ocupar, se estableció la fórmula base, en la cual único cambio que existe es el excipiente co-procesado y los demás componentes no cambian.

Componente	mg/Tableta	%Tableta
Excipiente co-procesado *Ludiflash® *StarLac® *Prosolv® ODT *Pharmaburst® 500 *CombiLac® *PEARLITOL® flash	169	84.5
API (Loratadina)	10	5
Sacarina sódica	8	4
Saborizante Uva	10	5
Lubricante (PRUV®)	3	1.5

4.5.4 Etapa 4 Preparación y Evaluación de Mezclas

Procedimiento.

Se pesaron las materias primas y se identificaron en el área de pesadas.

Se llevaron al área de fabricación.

Se colocó el Mezclador de pantalón en el motor universal y se programó a 15rpm.

Se tamizaron a través de una malla No. 20 el excipiente co-procesado, Sabor uva, Loratadina (API) y la sacarina sódica.

Se incorporaron los materiales tamizados al mezclador de pantalón y se mezclaron a 15 rpm durante 10 minutos.

Se incorporó al mezclador de pantalón el PRUV® previamente tamizado por malla No. 20.

Se mezcló a 15 rpm durante 5 minutos.

Se recibió la mezcla en bolsas ziploc identificadas y se resguardaron en una caja de plástico la cual contenía un desecador para evitar que captaran humedad en lo que transcurría el tiempo para su compresión.

Se tomó una muestra que ayudo a realizarles evaluaciones reológica a las mezclas y ver su comportamiento frente a otros componentes.

Evaluaciones de las Mezclas.

A las mezclas se les realizaron las siguientes pruebas reológica que son:

- ❖ Ángulo de reposo
- ❖ Velocidad de flujo
- ❖ Contenido de humedad
- ❖ Densidad aparente y compactada

La metodología empleada se describe en la Etapa 1 Evaluación de excipientes co-procesados.

4.5.5 Etapa 5 Fabricación y Evaluación de Tabletas Orodispersables.

Procedimiento:

Se armó la tableteadora rotativa River-Piccola con punzones y matrices de 9mm, con 5 matrices ciegas y 5 matrices para uso.

Se colocó una porción de polvo en la tolva para realizar el ajuste en masa, y posteriormente en resistencia a la ruptura, verificando peso y resistencia a la ruptura en una balanza analítica y durómetro correspondiente.

Una vez realizado el ajuste se trabajó de manera automática la tableteadora dejando pasar las primeras 10 tabletas y se corroboran datos en peso y resistencia a la ruptura. Las tabletas generadas se recolectaron en un tamiz malla 20 aproximadamente para desempolvar y posteriormente se guardaron en una bolsa ziploc identificada con el nombre del excipiente co-procesado, peso de las tabletas, intervalos de resistencia a la ruptura, fecha de fabricación.

Para obtener las tabletas con diferentes resistencias a la ruptura se realizó un paro a la máquina y se ajusta el parámetro de resistencia a la ruptura con la precaución de no forzar el equipo, para cada lote se obtuvieron aproximadamente 200 tabletas.

La tableteadora se desempolva y se realiza una limpieza normal para comprimir la siguiente mezcla y generar las tabletas. Una vez que se termina de comprimir la última mezcla se realizó una limpieza exhaustiva al equipo y se desmontó la tableteadora para la limpieza de cada pieza.

Las tabletas una vez identificadas y selladas en las bolsas se colocaron en una caja de plástico en la cual se colocó un desecador para evitar que las tabletas absorbieran humedad.

Tabla 27 Codificación de lotes fabricados con sus respectivos intervalos de resistencia a la ruptura.

Excipiente co-procesado	Lote	Intervalos de Resistencia a la Ruptura (Kp)
StarLac®	StarLac®1	1.0-2.0
	StarLac®2	2.5-3.8
	StarLac®3	4.2-6.0
Ludiflash®	Ludiflash® 1	2.0-4.0
	Ludiflash® 2	5.0-7.0
	Ludiflash® 3	10.0-13.0
PROSOLV® ODT	PROSOLV® ODT 1	2.0-4.0
	PROSOLV® ODT 2	5.0-7.0
	PROSOLV® ODT 3	10.0-13.0
Pharmaburst® 500	Pharmaburst® 500 1	2.0-4.0
	Pharmaburst® 500 2	6.0-8.0
	Pharmaburst® 500 3	10.0-13.0
CombiLac®	CombiLac® 1	2.0-4.0
	CombiLac® 2	6.0-8.0
	CombiLac® 3	10.0-13.0
PEARLITOL® Flash	PEARLITOL® Flash 1	2.5-3.8
	PEARLITOL® Flash 2	4.2-6.0

Evaluación de las tabletas

Masa: Se pesaron 10 tabletas una por una en una balanza analítica, registrado los pesos de las tabletas las cuales deben de tener un peso de 200 mg \pm 5 %.

Dimensiones (Diámetro y Espesor): Empleando un vernier se determinó el espesor y diámetro de 10 tabletas al azar obtenidas en cada proceso.

Resistencia a la ruptura (kp): Se realizó mediante un durómetro, en el cual se colocó la tableta de forma diametral entre las dos platinas y al aumentar la presión de forma continua hasta que se logró la ruptura de la tableta, La medición se realizó con 10 tabletas y entre cada medición se limpiaron las platinas del durómetro eliminando los fragmentos de las tabletas antes de realizar una nueva medición. Los resultados se expresan como el valor promedio y registrar el valor mínimo y máximo.

Los resultados se pueden expresar en N, kg o kp, donde $1\text{kp} = 1\text{kgF} = 9.807\text{N}$.

Friabilidad: (prueba Oficial) Es una prueba farmacopeica, la cual se utiliza para tabletas comprimidas no recubiertas. La medición de la friabilidad de la tableta complementa otras medidas de fuerzas físicas como la resistencia a la ruptura de la tableta (Resistencia a la ruptura).

La prueba de friabilidad se efectúa empleando el aparato y los métodos que a continuación se describen en la siguiente figura 36.

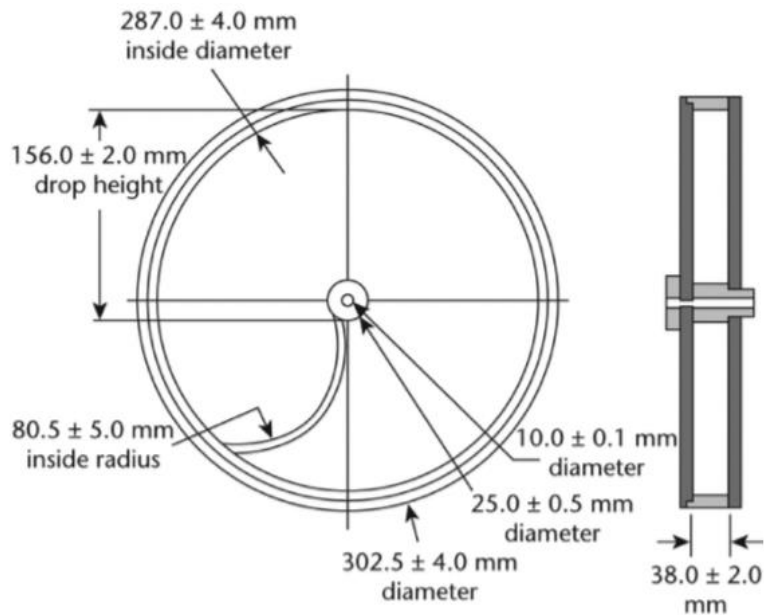


Figura 36. Aparato para friabilidad de las tabletas obtenido de la Farmacopea de los Estados Unidos de América USP 41 NF 36 <1216>, 7634

Se usa un tambor con un diámetro interno entre 283 y 291 mm y una profundidad entre 36 y 40mm, de polímero sintético transparente con superficies internas pulidas, y sujetas a una acumulación estática mínima. Un lado del tambor es extraíble. Las tabletas se hacen girar en cada vuelta del tambor mediante una proyección curva con un radio interior de entre 77.5 y 85.5 mm que se extiende desde el centro del tambor hasta la pared del exterior. El diámetro exterior del anillo central es de entre 24.5 y 25.5mm. El tambor está unido al eje horizontal de un dispositivo que gira a 25 ± 1 rpm. Por lo tanto, en cada giro las tabletas ruedan o se deslizan y caen sobre la pared del tambor o una sobre la otra.

Para tabletas con un peso unitario o menor a 650 mg, toma una muestra de tabletas enteras que correspondan lo más cercano posible a 6.5 g. Para tabletas con un peso unitario de más de 650 mg, toma una muestra de 10 tabletas enteras. Las tabletas deben desempolvarse cuidadosamente antes de la prueba. Pese con precisión la muestra de las tabletas y coloque las tabletas en el tambor. Gire el tambor 100 veces y retire las tabletas. Elimine el polvo suelto de las tabletas antes y pese con precisión. La prueba se ejecuta una vez, pero si hay tabletas rotas, cortadas o fragmentadas después de la caída, la muestra no pasa la prueba.

Si los resultados son difíciles de interpretar o si la pérdida de peso es mayor que el valor objetivo, la prueba debe de repetirse dos veces y determinar la media de las tres pruebas. Una pérdida de peso media máxima de las tres muestras de no más de 1.0% se considera aceptable para la mayoría de los productos.

Metodología empleada: La friabilidad se realizó en un friabilizador, de acuerdo a la USP 41 se registró el peso inicial de las tabletas desempolvadas (P_i) equivalente a 6.5 g posteriormente se colocaron en el friabilizador, se acciono el instrumento a 25rpm por 4 minutos, al término de las vueltas, se desempolvaron las tabletas y se pesaron, se registró el peso final (P_f), a partir de estos dos pesos se determinó la friabilidad con la siguiente formula:

$$Friabilidad = \left(\frac{P_i - P_f}{P_i} \right) * 100$$

Tiempo de desintegración USP (Prueba Oficial)

Este método se basa en el tiempo requerido por una forma farmacéutica sólida, para desintegrarse en un medio líquido y un tiempo determinado, bajo condiciones de operación preestablecidas. Esta determinación no se lleva a cabo en tabletas masticables, trociscos y tabletas de liberación modificada.

La desintegración no implica la solubilización completa de las tabletas o aun, de sus principios activos. La desintegración completa se define como la condición en el cual no quedan más residuos solubles de la unidad, excepto fragmentos de revestimiento insoluble o cubierta de cápsula, que permanecen en la malla del aparato o se adhiere a la superficie inferior del disco, si se usa, es una masa suave sin núcleo palpable.

La prueba de tiempo de desintegración se efectúa empleando el aparato y los métodos de la Farmacopea de los Estados Unidos de América (USP) capítulo <701>.

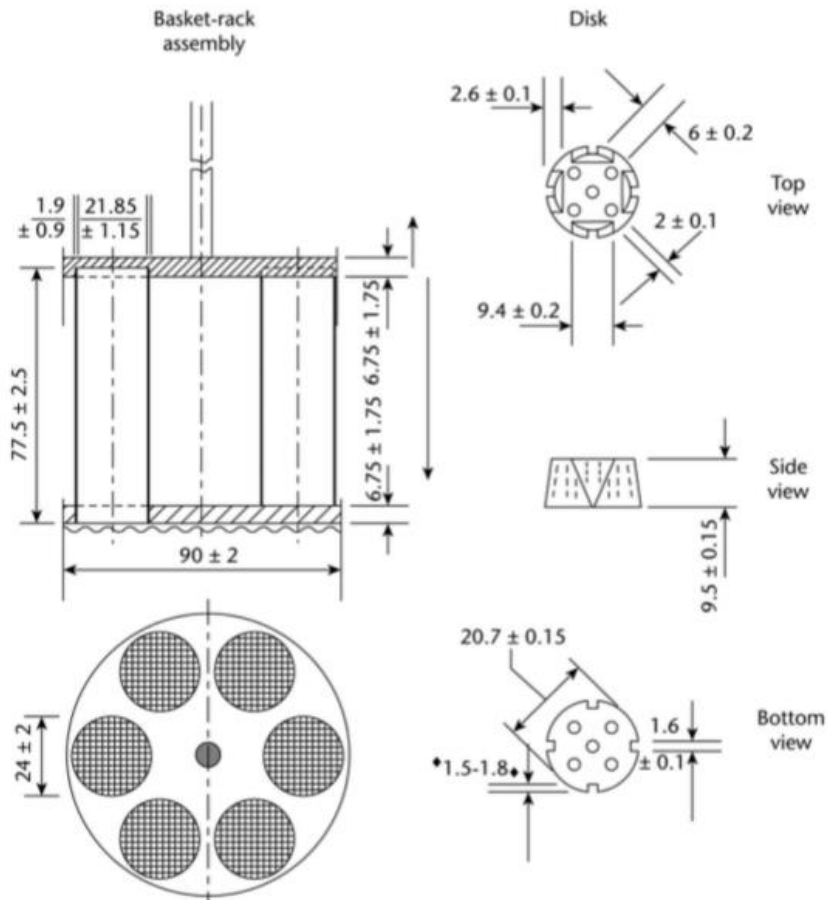


Figura 37 Aparato de desintegración (todas las dimensiones se expresan en mm), obtenido de la Farmacopea de los Estados Unidos de América USP 41 NF 36 <701>, 6455.

El aparato consiste de una canastilla con cilindros y mallas; y contiene un termostato para calentar el líquido entre 35°C y 39°C, y un dispositivo para subir y bajar de la cesta en el líquido a una frecuencia constante entre 29 y 32 ciclos por minuto a través de una distancia de 53 mm y 57 mm.

El aparato se coloca preferentemente en un vaso de precipitados de 1000 mL. El volumen de líquidos que se vierte en el vaso de precipitados tal que, cuando la canastilla está en la posición más elevada, la malla de alambre permanece al menos 15 mm por debajo de la superficie del líquido y por lo menos 25 mm del fondo del vaso, mantenido los extremos superiores de los tubos abiertos por debajo de la superficie del líquido.

Se coloca 1 unidad de dosificación en cada uno de los 6 tubos de la canastilla; opera el equipo utilizando agua o el medio especificado manteniendo a una temperatura de $37\pm 2^{\circ}\text{C}$. Al final del tiempo especificado se levanta la canastilla y se observa que todas las tabletas se desintegraron. Si 1 o 2 tabletas no se desintegraron por completo se repite la prueba con 12 tabletas; la prueba cumple cuando las 6 tabletas han desintegrado, y cuando se adicionan 12 tabletas más a las pruebas el requisito es que al menos 16 de las 18 tabletas se desintegren.

Metodología empleada: EN cada uno de los 6 tubos de la canastilla del equipo de desintegración, se depositó una tableta, se utilizó como medio de inmersión agua destilada a $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ (700 mL), la cual se colocó en un vaso de precipitados con capacidad de 1 L, se determinó el tiempo en que las tabletas se desintegraron.

Tiempo de Desintegración alterna

En un vaso de precipitados de 100 mL se coloca un agitador magnético y encima una malla #20 a una altura de 1 cm, este sistema se colocó a su vez sobre una parrilla de agitación constante.

Posteriormente se colocó la tableta sobre la malla con el agitador en movimiento debajo, y se adicionaron 30 mL de agua destilada a $37^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$, se contó el tiempo de desintegración a partir de que el agua cubría completamente la tableta. La Prueba antes descrita se realizó por cuadruplicado para obtener un valor promedio de los datos.

Tiempo de Humectación y Absorción de agua. (prueba alterna)

- ✓ Se colocó dentro de una caja Petri 10 mL de una solución al 1% m/v de colorante azul a $37^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$, encima de la solución se colocó un papel filtro Watman sobre una malla #20 de aproximadamente de 5.5 cm de diámetro.
- ✓ Se dejó humectar el papel filtro con la malla #20 y se pesó este sistema (Peso Inicial del sistema).
- ✓ Se pesó la tableta a utilizar (Peso de la tableta inicial)

- ✓ Se colocó la tableta sobre el sistema malla-Papel filtro Watman e inmediatamente se contó el tiempo en que la tableta se impregnaba completamente hasta la superficie de solución colorida.
- ✓ Una vez impregnada la tableta con solución colorida se pesó nuevamente el sistema Malla-Papel filtro Watman –Tableta Humectada (Peso total del sistema), para determinar el peso de la tableta húmeda.

Para obtener los videos de cada tableta se utilizó un microscopio para sólidos utilizando un Software DinoCapture Versión 2.0 en el cual primero se realizó el enfoque de la cámara en el sistema Malla- papel filtro Watman y se inició la grabación inmediatamente a que se colocó la tableta a utilizar; el video fue concluido una vez que la tableta fue cubierta totalmente por la solución colorida.

Esta prueba se realizó 10 veces para obtener datos y ver el comportamiento de cada lote fabricado.

Para el tiempo de Humectación al Borde, se revisó la grabación y se tomó el dato de tiempo en donde la solución colorida impregnó a la tableta en el borde o al centro de la superficie.

Para obtener el peso de la tableta húmeda de la tableta se calculó con la siguiente formula:

$$* \text{Peso de la tableta humeda (mg)} = (P_{T \text{ sistema(mg)}} - P_{I \text{ sistema(mg)}})$$

Donde:

$P_{T \text{ sistema(mg)}}$ = Peso Total del sistema Malla-Papel filtro- Tableta con solución colorida

$P_{I \text{ sistema(mg)}}$ = Peso Inicial del sistema Malla-Papel filtro con solución colorida

Para calcular el porcentaje de absorción de solución colorida en la tableta se calculó con la siguiente formula:

$$\text{Absorción de agua} = \frac{P_{\text{tableta Humeda(mg)}} - P_{\text{tableta inicial(mg)}}}{P_{\text{tableta seca(mg)}}} * 100\%$$

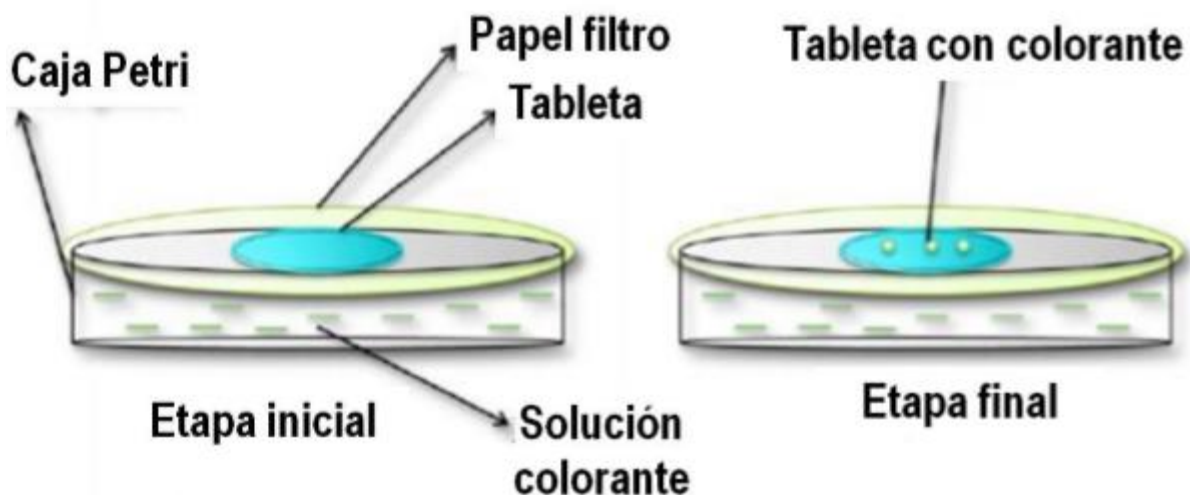


Figura 38 Esquema del método de humectación Imagen obtenida de + Garg y M.M: Gupta. Mouth dissolving Tablets a review, 2013

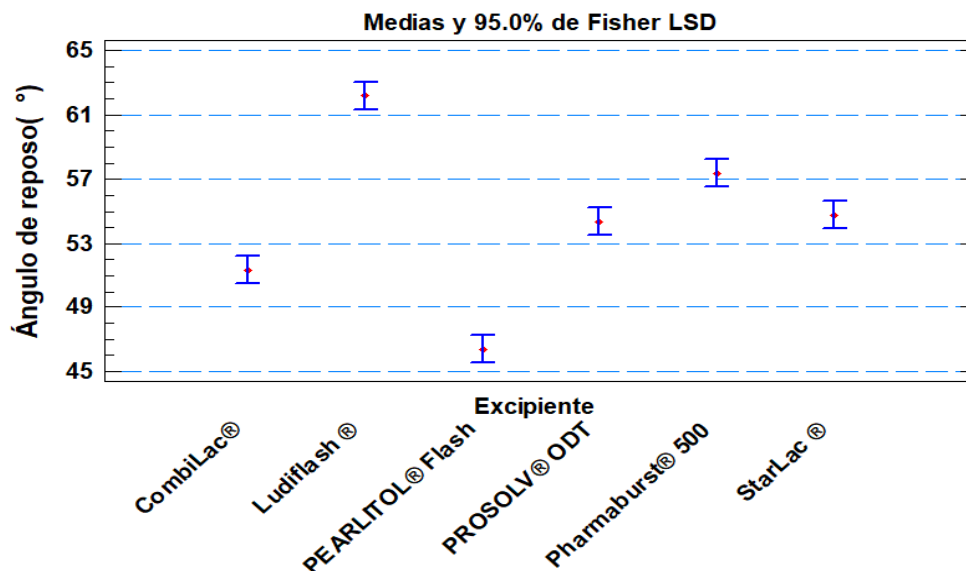
4.5.6 Análisis de resultados

Los resultados obtenidos en los experimentos se analizaron por métodos estadísticos con la ayuda del programa Statgraphics Centurion X64, para determinar cuál es la formulación óptima que cumpla con las especificaciones requeridas para una tableta ODT, además se obtuvieron videos de los tiempos de desintegración por la prueba alterna, y en los tiempos de humectación y absorción de agua en la caja Petri.

CAPÍTULO 5 RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

5.1 EVALUACIÓN DE EXCIPIENTES CO-PROCESADOS

5.1.1 Ángulo de reposo



Grafica 1. Ángulo de reposo de cada excipiente co-procesado.

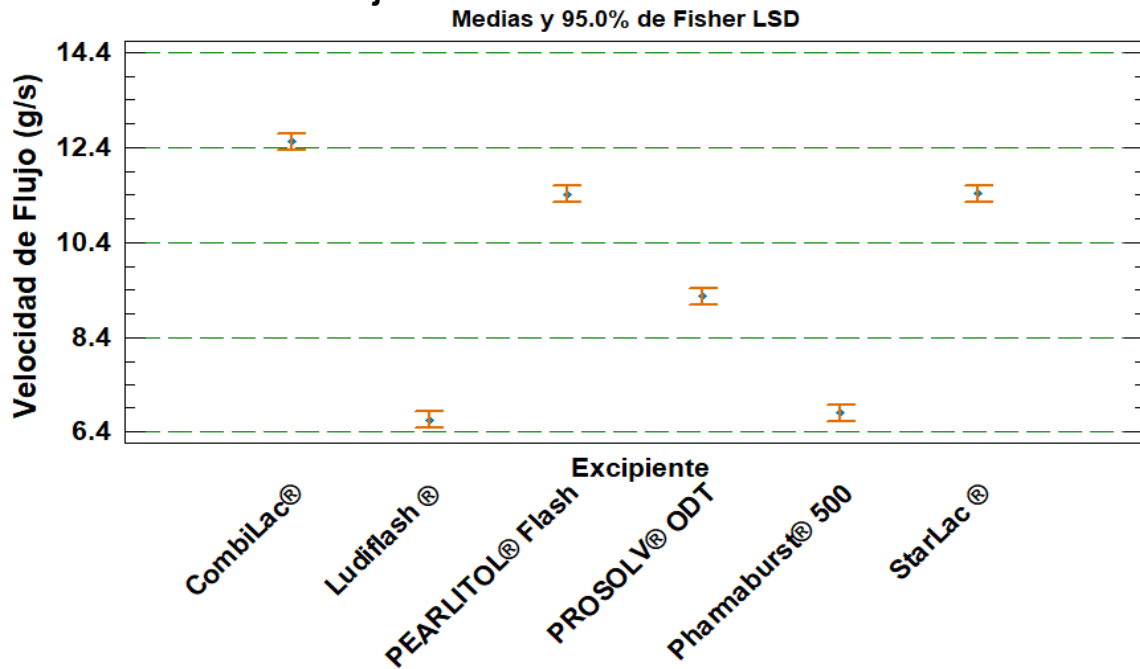
El ángulo de reposo es una medida relativa de la fricción y cohesividad entre partículas y a su vez influye el tamaño de partícula que presenta, así como también la medida indirecta del tipo de flujo de un polvo. Los valores del ángulo de reposo son por lo general altos para un polvo con características cohesivas y bajos para un polvo de libre flujo. En general, aquellos polvos con ángulos de reposo mayores a 60° son más cohesivos, mientras que aquellos con valores cercanos y menores a 25° presentan libre flujo, por lo tanto cuanto más pequeño es el ángulo más fácil fluye el polvo.^{35,42,48-56,57,58}

Una vez obtenidos los datos del ángulo de reposo de los diferentes excipientes co-procesados, se analizaron por medio de un análisis de varianza (ANOVA) (VER ANEXO 1) se encontró que evaluando los co-procesados por si solos, ninguno de ellos como característica inherente presentan un ángulo de reposo dentro de las propiedades de flujo de pobre a muy pobre (entre 46° – 65°) (Grafica 1). Los dos co-procesados con mejores características de ángulo de reposos son el PEARLITOL® Flash, y CombiLac®, por lo cual estadísticamente existe una diferencia significativa entre los co-procesado evaluados, de mayor a menor.

Ludiflash® > Pharmaburst® 500 > StarLac® = Prosolv® ODT > CombiLac® > PEARLITOL® Flash.

Para identificar cuáles son los excipientes que presentan diferencias significativas se realizó una prueba de Múltiples rangos con un intervalo del 95% de confianza. (VER ANEXO 2)

5.1.2 Velocidad de flujo



Grafica 2. Velocidad de flujo de cada excipiente co-procesado.

En la velocidad de flujo de un polvo influye la forma y tamaño de la partícula. Por lo que partículas pequeñas son más cohesivas que las partículas de mayor tamaño. En general, aquellas partículas superiores a un tamaño de los 250µm tienen un libre flujo, bajo los 100 µm son más cohesivas y bajo los 10 µm son extremadamente cohesivos y se resisten al flujo. En cuanto a la forma las partículas esféricas tienen un mínimo contacto interpartícula y buen flujo, mientras que las partículas de forma irregular tienen mayor área de contacto y un mal flujo^{37,42,48-58}.

Evaluando los co-procesados por sí solos en el parámetro de velocidad de flujo mediante una ANOVA (ver anexo 3), CombiLac®, StarLac® y PEARLITOL® Flash son los que presentan una mayor velocidad, mientras que Ludiflash® y Pharmaburst® 500 presentaron una velocidad de flujo menor derivado a las características de diseño del excipiente como son tamaño de partícula y densidad (Grafica 2), lo cual nos permite concluir estadísticamente existen diferencias significativas entre los co-procesados evaluados de mayor a menor. (ver anexo 4)

CombiLac® > StarLac® = PEARLITOL® Flash > Prosolv® ODT > Pharmaburst® 500 = Ludiflash®.

Por lo tanto, la correlación existente es que a menor ángulo de reposo la velocidad de flujo será mayor.

5.1.3 Densidad aparente, compactada, Índice de compresibilidad e Índice de Haussner

Tabla 28 Resultados de densidades y compresibilidades con su clasificación de las propiedades de flujo.

Excipiente	Densidad aparente (g/mL)	Densidad Compactada (g/mL)	Índice de Compresibilidad (%)	Índice de Haussner	Clasificación de escala de Fluidez
StarLac®	0.598	0.693	13.640	1.160	Bueno
Ludiflash®	0.500	0.609	17.975	1.220	Justo
PROSOLV® ODT	0.496	0.594	16.510	1.197	Justo
Pharmaburst® 500	0.422	0.504	16.185	1.185	Justo
CombiLac®	0.463	0.515	10.005	1.105	Excelente
PEARLITOL® Flash	0.532	0.568	6.315	1.067	Excelente

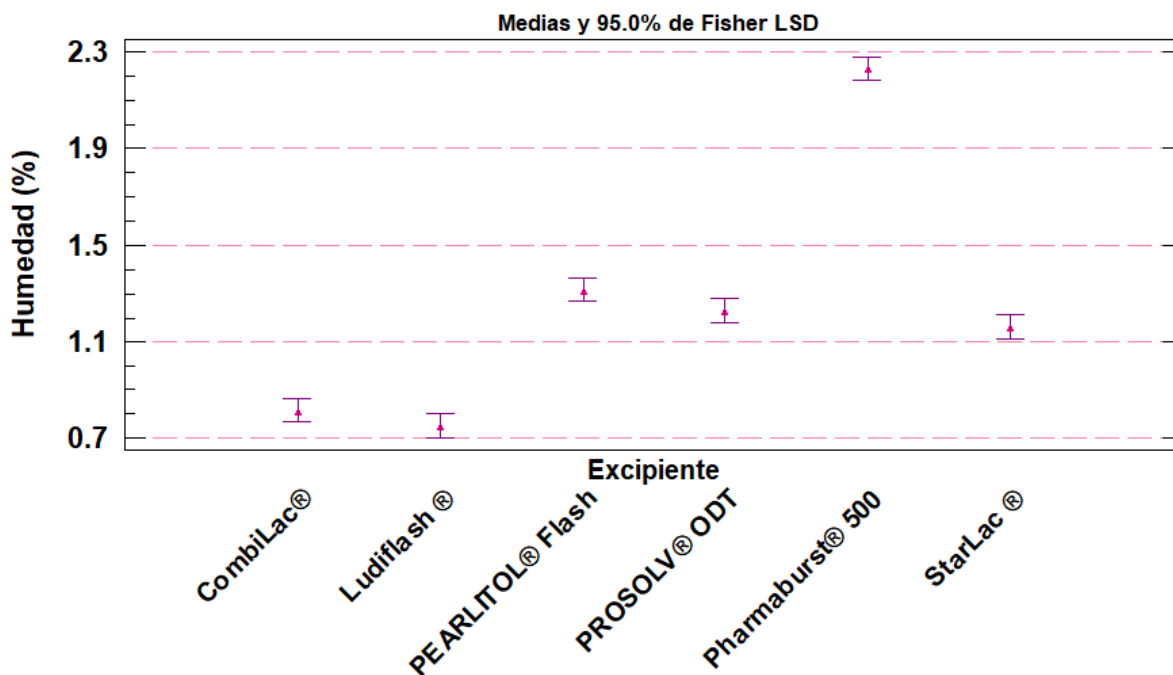
El índice de Compresibilidad se relaciona con la resistencia y estabilidad de los enlaces entre las partículas de polvo y el índice de Haussner con una medida de la fricción de las partículas. ^{35,37,42,48-58}.

El PEARLITOL® Flash es el Co-procesado en donde la relación de Densidad Aparente y Densidad compactada medida a través del índice de Carr o porcentaje de Compresibilidad, muestra un mejor resultado. Un valor menor a 7.0% indica que este puede ser de mayor utilidad para mejorar el porcentaje de compresibilidad en un polvo con propiedades pobres de compactabilidad. Después del PEARLITOL® Flash sigue el CombiLac® es el co-procesado con mejor índice (10%) ambos co-procesados se encuentran clasificados en propiedades de flujo como excelentes, en tercer lugar, el StarLac® (13.6 %) clasificado como bueno.

Para Pharmaburst® 500 y PROSOLV® ODT tienen valores muy similares para la índice compresibilidad por lo que se clasifican en Justo, por último, Ludiflash® es el que tiene el índice de carr o porcentaje de compresibilidad mayor por lo que no tiene buenas propiedades de flujo y se encuentra en la categoría de Justo (Ver tabla 28).

Respecto a la densidad de cada co-procesado StarLac® presentó la densidad más alta seguido de seguido PEARLITOL® flash, lo cual es coherente debido a que ambos excipientes co-procesados presentan una velocidad de flujo alta, seguido PROSOLV® ODT y Ludiflash® presentan una densidad muy similar, mientras que Pharmaburst® 500 presenta la densidad más baja lo que hace que su velocidad disminuya.

5.1.4 Determinación de humedad



Grafica 3 Determinación de Humedad de cada excipiente co-procesado.

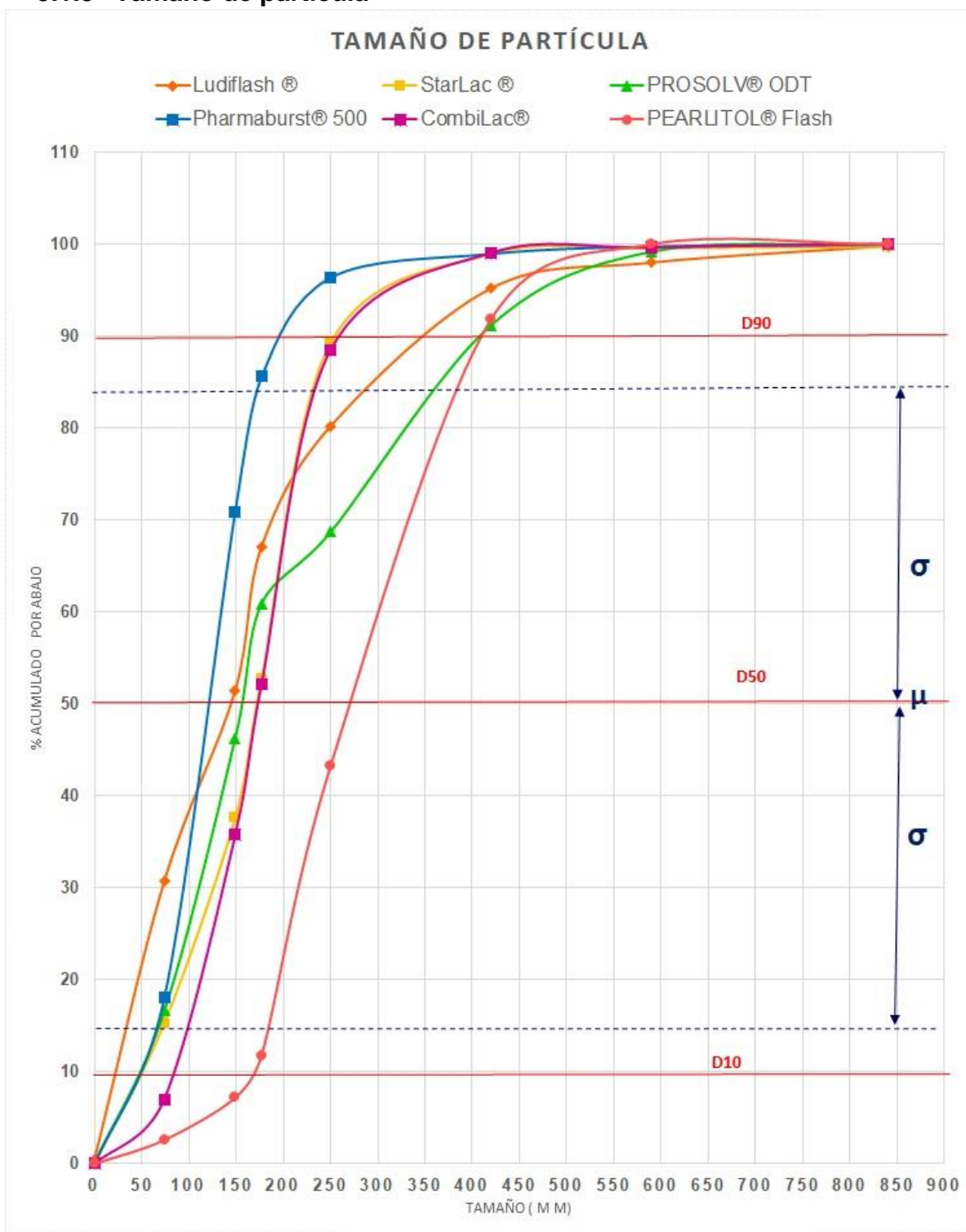
Para la determinación de humedad se realizó un análisis de varianza (ANOVA), determinando el valor de P es menor que 0.05, existe una diferencia estadísticamente significativa entre la humedad de los excipientes con un nivel de confianza del 95.0%. (VER ANEXO 5). Para determinar cuáles excipientes son significativamente diferentes de realizó la prueba de Múltiples rangos (VER ANEXO 6)

De los co-procesados evaluados quien tiene una humedad mayor es Pharmaburst® 500 con un 2.2% de humedad y quienes tienen menor humedad son CombiLac® y Ludiflash® (Grafica 3).

Por lo tanto, en la determinación de humedad los excipientes co-procesados se encuentran de mayor a menor:

Pharmaburst® 500 > PEARLITOL® Flash= Prosolv® ODT= StarLac® > CombiLac®=Ludiflash®

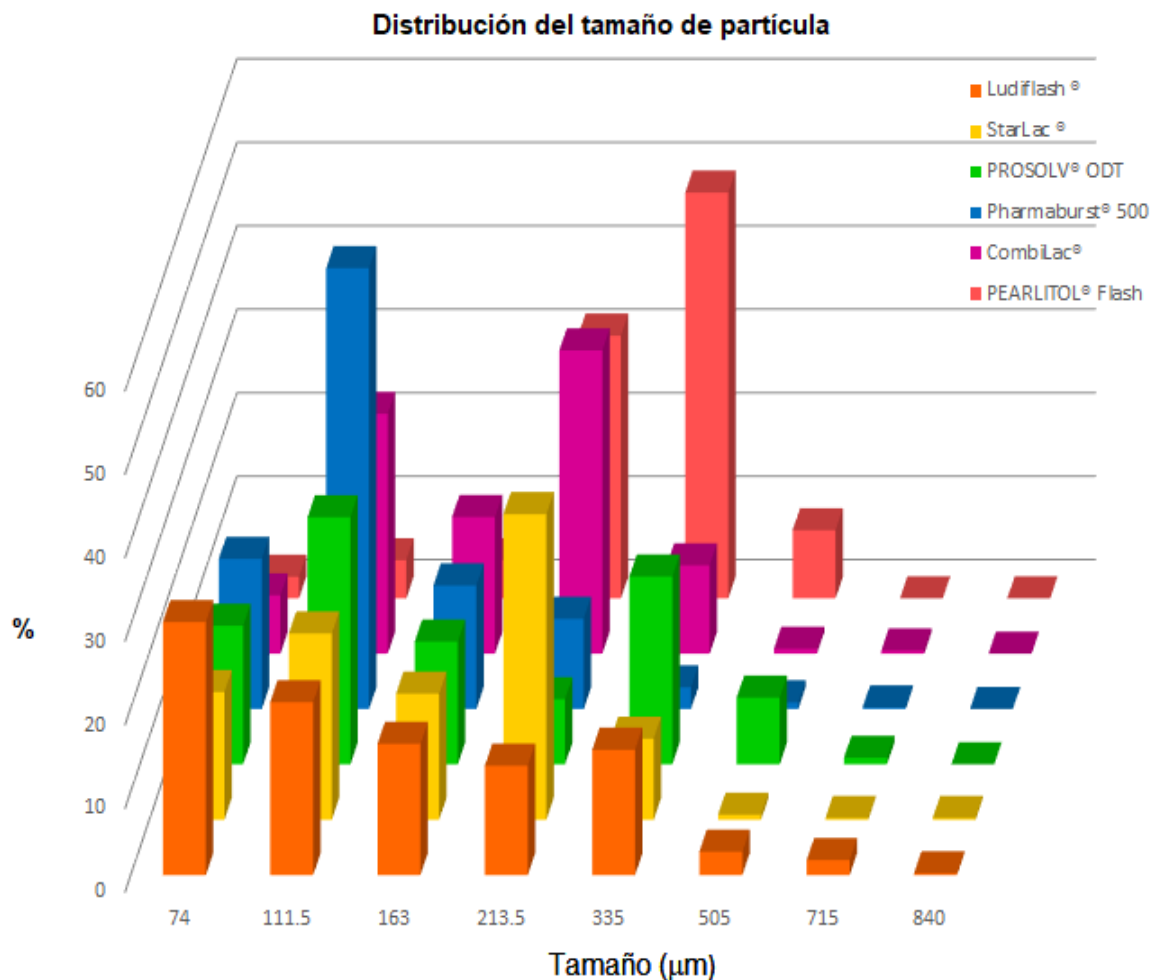
5.1.5 Tamaño de partícula



Gráfica 4 Tamaño de partícula acumulado por debajo de las mallas de los excipientes co-procesados.

Tabla 29 Resultados de los tamaños de partícula de cada excipiente co-procesado

Tamaño de Partícula (μm)						
	Ludiflash®	StarLac®	PROSOLV® ODT	Pharmaburst® 500	CombiLac®	PEARLITOL® Flash
D₁₀	38	60	50	60	90	170
σ_{16}	42	80	70	75	115	190
D₅₀ (μ)	145	165	160	115	175	270
σ_{84}	270	230	350	170	235	375
D₉₀	330	260	400	180	260	410



Grafica 5 distribución de tamaño de partícula de los excipientes co-procesados.

PEARLITOL® flash presentó el mayor tamaño de partícula seguido PROSOLV® ODT (Grafica 4), ambos excipientes tienen mayor cantidad de partículas gruesas, favoreciendo el flujo del polvo, lo cual es coherente debido a que su velocidad de flujo y densidad son altas.

Los excipientes co-procesados que tienen partículas con categoría moderadamente finas son en mayor cantidad PEARLITOL® flash seguido CombiLac® y StarLac® (Grafica 5), los cuales presentan velocidades de flujo altas, densidades altas, ángulos de reposo pobres a muy pobres, y favoreciendo sus propiedades con el índice de compresibilidad que son bajos lo cual hace que los polvos tengan buena fluidez.

Mientras que en la categoría de partículas finas a muy finas se encuentra Pharmaburst® 500 quien presentó mayor cantidad de partículas finas, lo cual se refleja en la disminución de su velocidad de flujo y en su densidad al ser la más pequeña; siguiendo Ludiflash® que al tener partículas desde muy finas hasta moderadamente finas hace que su velocidad de flujo sea más rápida y su ángulo de reposo sea mayor.

PROSOLV® ODT presentó una característica muy particular debido a que presentó partículas gruesas alrededor del 8%, sin embargo, la cantidad de Moderadamente finos es muy similar a la cantidad de partículas finas a muy finas logrando así que su velocidad de flujo se encuentre moderadamente lenta con un ángulo de reposo pobre y una densidad aparente cercana a 0.5 g/mL.

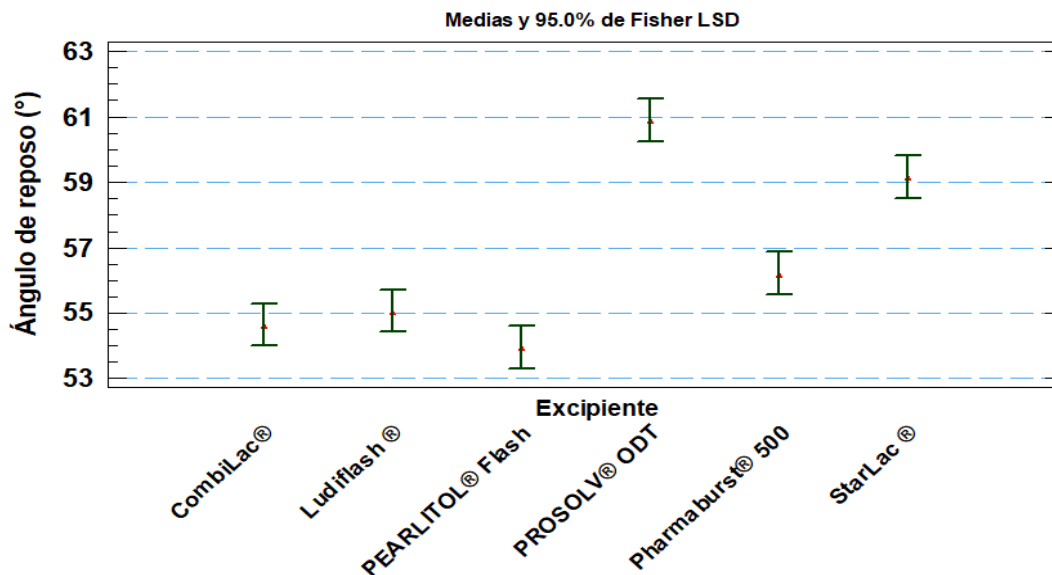
Comparando los datos obtenidos en la literatura y los datos experimentales en la mayoría de los excipientes co-procesados se cumplió con los intervalos reportados en la literatura a excepción de PROSOLV® ODT el cual reporto un valor de media de 40- 80µm y los datos que se obtuvieron fueron mayores; no se expresa el método implementado por el fabricante para realizar la determinación⁴⁸⁻⁵⁸.

5.2 Evaluación de mezclas

Las propiedades reológica evaluadas en las mezclas fueron afectadas por la incorporación de los excipientes como son la Sacarina sódica, el sabor uva, el estearil fumarato de sodio (Lubricante) y el principio activo (Loratadina), debido a cada uno posee diferentes funciones y propiedades fisicoquímicas.

El principio activo tiene un tamaño de partícula muy pequeño que va de los 0.9 µm a 7 µm dando partículas extremadamente cohesivas y resistentes al flujo, afectando la mezcla con los demás excipientes generando una disminución en el flujo.

5.2.1 Ángulo de reposo de mezcla completa.



Grafica 6 Determinación del ángulo de reposo de las mezclas

Los ángulos de reposo de las mezclas se clasificaron de pobres a muy pobres, debido a la incorporación de los demás excipientes y el API.

Las mezclas de los excipientes que se mantienen su clasificación como excipiente individual son: Pharmaburst® 500 con clasificación muy pobre en el cual su ángulo de reposo disminuyó; los excipientes que se mantienen en Pobre son CombiLac® y PEARLITOL® Flash en ambos casos su ángulo de reposo aumentó.

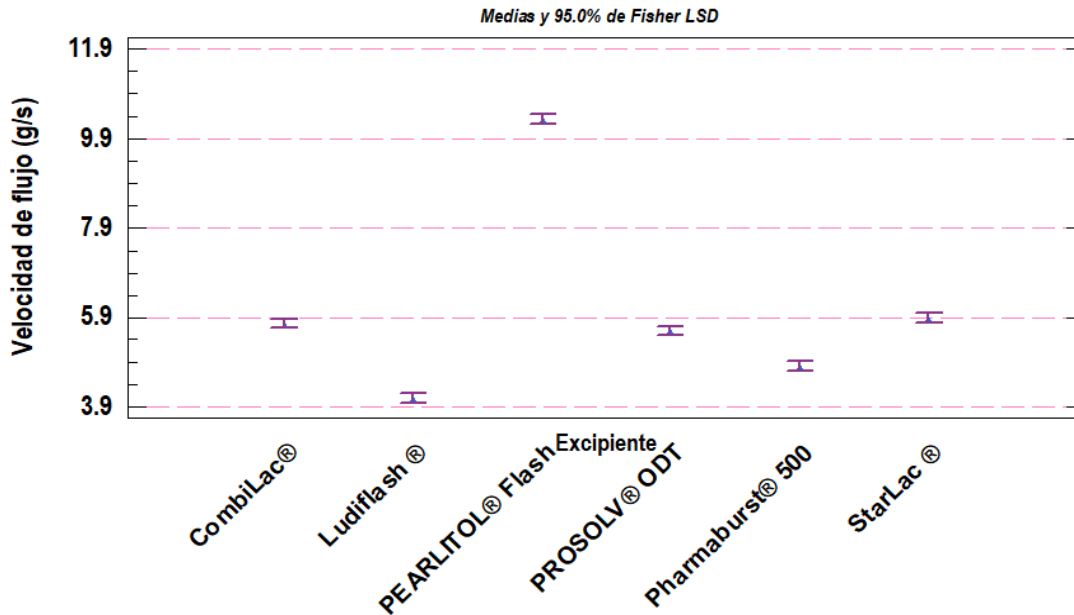
Los excipientes que fueron afectados al ser incorporados los demás excipientes y API de tener un ángulo de reposo pobre pasaron a clasificación de muy pobres son StarLac® y PROSOLV® ODT los cuales aumentaron su ángulo de reposo (Grafica 6), generando polvos más cohesivos.

Respecto a Ludiflash® mejoró su ángulo de reposo con los demás excipientes estando en una clasificación de muy pobre como excipiente individual y en la mezcla disminuyó su ángulo de reposo y pasa a una clasificación de pobre.

Con el análisis de varianza ANOVA se encontró que existen diferencias estadísticamente significativas (VER ANEXO 7) entre las mezclas de mayor a menor; posteriormente se realizó la prueba de múltiples rangos la cual nos indica que mezclas de los diferentes excipientes-procesados son diferentes o iguales con un intervalo de confianza del 95.0%(VER ANEXO 8), de mayor a menor. Por lo cual estadísticamente existe una diferencia significativa entre las mezclas de los excipientes co-procesado evaluados, de mayor a menor.

Prosolv® ODT > StarLac® > Pharmaburst® 500 = Ludiflash® = CombiLac® = PEARLITOL® Flash.

5.2.2 Velocidad de flujo de mezclas completas



Grafica 7 Determinación de la velocidad de flujo de las mezclas

La velocidad de flujo resultó menor en comparación con el excipiente co-procesado individual correspondiente, esto debido a que se incorporan los demás excipientes y el activo.

La mezcla que contiene el excipiente co-procesado PEARLITOL® Flash es quien presentó la mayor velocidad de flujo disminuyendo una unidad en comparación con el co-procesado individual, por lo tanto, es el único excipiente co-procesado que no se vio afectado en sus propiedades reológicas al incorporarle otros excipientes; la mezcla del excipiente co-procesado Pharmaburst® 500 disminuye en comparación del excipiente co-procesado individual (Grafica 7).

Las mezclas con los excipientes co-procesados más afectados en su velocidad de flujo son CombiLac® y StarLac® debido a que su velocidad de flujo disminuyó, esto debido a efectos de cohesión entre partículas por la incorporación del API y el Lubricante.

Las mezclas de los excipientes co-procesados que sufren un cambio moderado son PROSOLV® ODT y Ludiflash® en ambos casos su velocidad de flujo disminuyó.

Se realizó un análisis de varianza ANOVA (ver anexo 9) el cual nos indica que existe diferencia estadísticamente significativa entre las mezclas y para diferenciar entre que mezclas existe diferencia se realizó la prueba de múltiples rangos con un intervalo de confianza del 95.0% (ver anexo 10), de mayor a menor.

PEARLITOL® Flash > StarLac® = CombiLac® = Prosolv® ODT > Pharmaburst® 500 > Ludiflash®.

5.2.3 Densidad aparente, compactada Índice de compresibilidad e Índice de Haussner de las mezclas.

Tabla 30 Resultados de las mezclas de las propiedades de flujo con su respectiva clasificación

Excipiente	Densidad aparente (g/mL)	Densidad Compactada (g/mL)	Índice de Compresibilidad (%)	Índice de Haussner	Clasificación
StarLac®	0.549	0.670	17.995	1.220	Justo
Ludiflash®	0.474	0.602	21.280	1.270	Pasable
PROSOLV® ODT	0.514	0.635	18.995	1.230	Justo
Pharmaburst® 500	0.419	0.524	20.035	1.250	Justo
CombiLac®	0.381	0.441	13.605	1.160	Bueno
PEARLITOL® Flash	0.518	0.582	10.990	1.120	Bueno

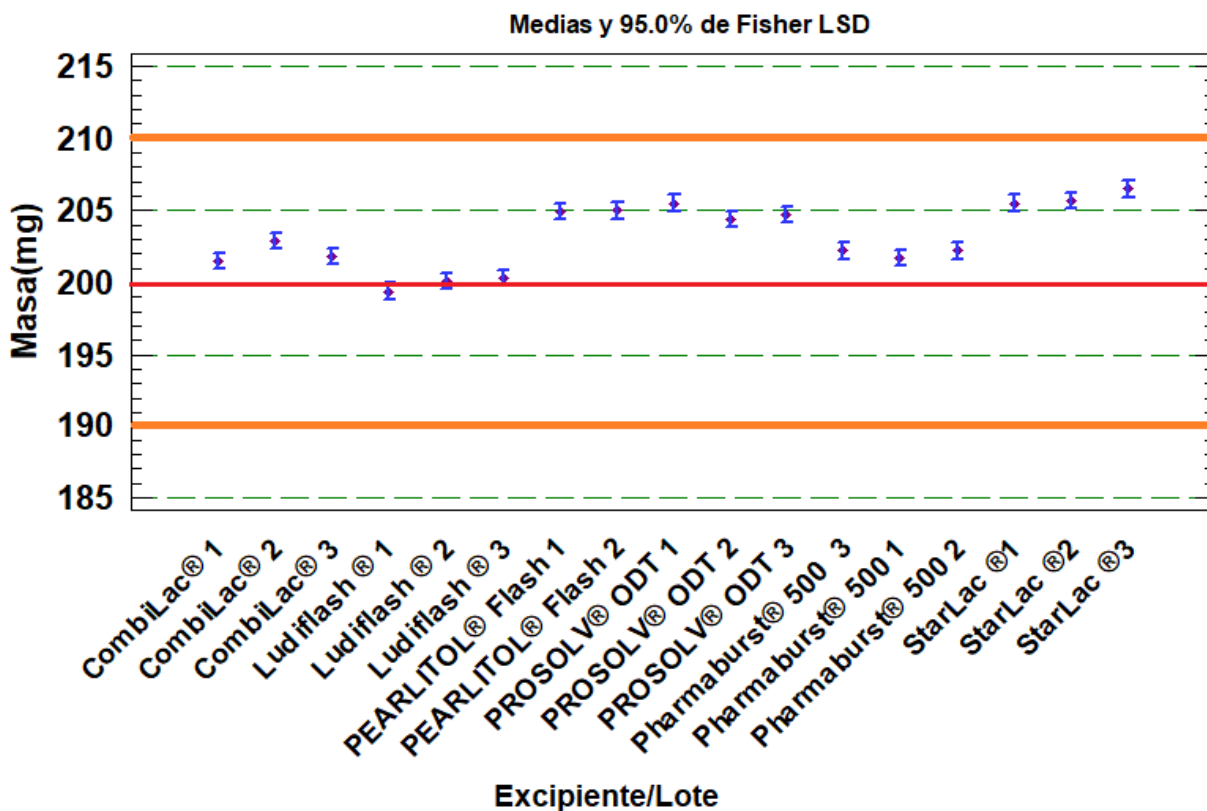
Al cambiar las propiedades de flujo de las mezclas debido a la incorporación de los demás componentes de la formulación, hay un cambio en sus densidades e índice de compresibilidad e índice de Haussner; en el cual los excipientes co-procesados que se mantienen dentro de la clasificación una vez incorporados los demás excipientes y API son PROSOLV® ODT aumentó su índice de compresibilidad e índice de Haussner; mientras que en la mezcla de Pharmaburst® 500 su densidad aparente prácticamente se mantuvo en comparación con el excipiente co-procesado individual, mientras que la densidad compactada, índice de compresibilidad e índice de Haussner hay un incrementó, sin embargo se mantuvieron en clasificación de justo.

Los excipientes que se ven afectados cambiando su clasificación son StarLac® que pasa de bueno a justo, el cual presentó la densidad más alta tanto en mezclas como en el excipiente co-procesado, sin embargo, en la mezcla su densidad disminuye lo cual es coherente debido a que su velocidad de flujo disminuyó; Ludiflash® es un excipiente que por sí solo no presentó buenas propiedades de flujo, por lo que en la mezcla solo mejoró su ángulo de reposo, su velocidad de flujo disminuye por lo que también disminuyen sus densidades mientras que el índice de compresibilidad e índice de Haussner son los porcentajes más altos pasando de una clasificación de justo a pasable(Ver tabla 30), por lo tanto este excipiente co-procesado no tiene buenas propiedades de flujo ni por si solo ni en mezcla, se tendría que buscar cómo mejorar su propiedades.

Con lo que respecta a PEARLITOL® flash y CombiLac® cambian de clasificación de tener propiedades de flujo excelentes a buenas, esto debido a que se modificó su velocidad de flujo disminuyendo en ambas mezclas sin embargo en la mezcla de CombiLac® fue la mayor diferencia entre el excipiente co-procesado por si solo y en la mezcla, por lo tanto en ambas mezclas sus densidades disminuyeron e incrementaron el índice de compresibilidad a índice de Haussner; y como mejor mezcla en cuanto a sus propiedades de flujo es el PEARLITOL® flash debido a que es el que tiene la velocidad de flujo más alta y aporta buenas propiedades de flujo tanto en excipiente co-procesado individual como en una mezcla incorporando más componentes.

5.3 EVALUACIÓN DE TABLETAS

5.3.1 Masa de las tabletas por excipiente



Grafica 8. Grafica de medias e intervalos de confianza de múltiples rangos para masa por excipiente con el método de Fisher LDS con 95.0% de confianza. Las líneas anaranjadas representan los límites de la especificación establecida para las masas (180 mg -220 mg) y la línea roja es la masa establecida para las tabletas.

En el análisis de masas de los diferentes lotes fabricados se realiza un análisis de varianza (ANOVA) la cual nos indica que existe una diferencia estadísticamente significativa con un intervalo de confianza del 95.0% (VER ANEXO11), la masa establecida para las tabletas es de 200mg \pm 5% en lo cual todos los lotes están dentro del intervalo establecido; los lotes de Ludiflash® son los que se encuentran más aproximados a la especificación de masa, para determinar entre que lotes existe una diferencia se realizó una prueba de Múltiples Rangos con un intervalo de confianza del 95.0% (VER ANEXO12); el lote con la masa promedio menor fue Ludiflash® 1 con 199.4 mg y quien presentó el promedio de masa mayor fue StarLac® 3 con 206.5 mg.

La Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos nos indica en la monografía de Loratadina Tabletas, que debe de contener no menos del 90.0% y no más del 110.0% de la cantidad indicada en el marbete.

La Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) nos indica que los términos “unidad” y “unidad de dosis” son sinónimos y se define como formas farmacéuticas que contiene una única dosis o parte de una dosis de un fármaco en cada unidad.

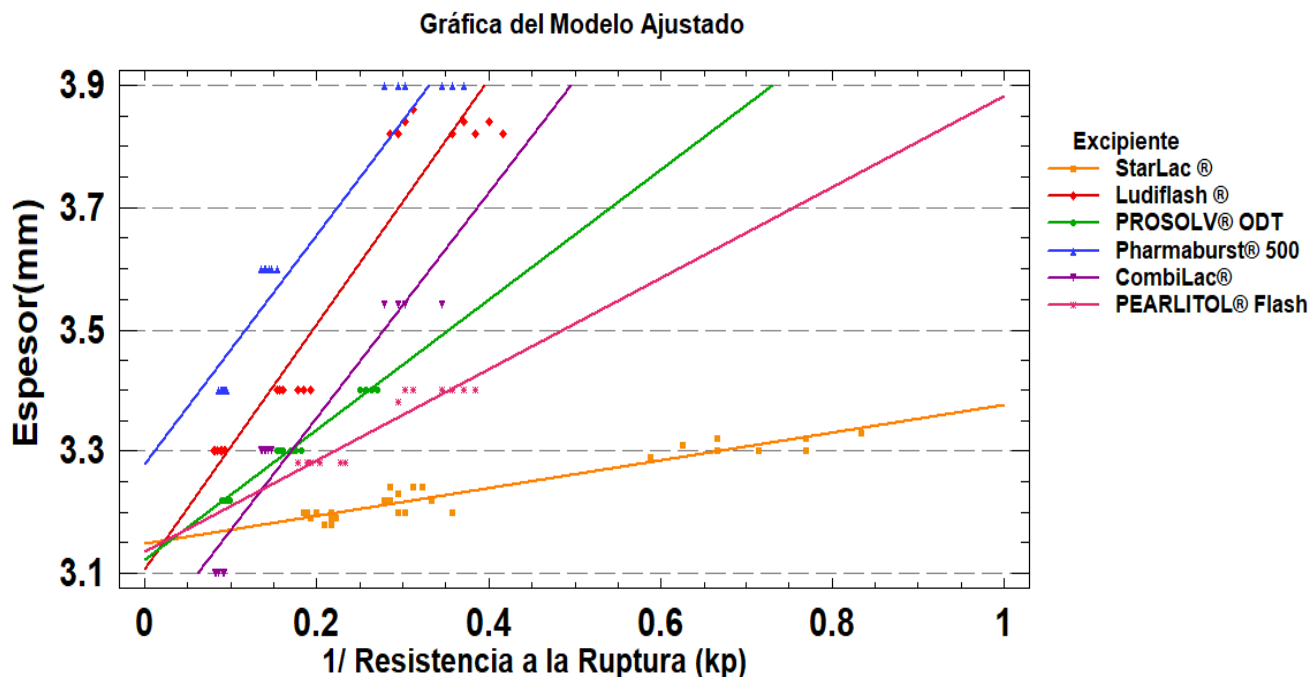
La uniformidad de dosis se puede demostrar por los métodos de Variación de masa o el de Uniformidad de contenido. Los requisitos aplican individualmente para cada ingrediente activo del producto tanto en unidades de dosis que contienen un solo ingrediente activo o que contengan dos o más ingredientes activos, a menos que se especifique otra cosa en la monografía individual.

El método de Variación de masa se basa en la medición de la masa individual de las unidades de dosis en prueba y el cálculo de la variación entre ellas, relacionada al contenido del principio activo, y suponiendo una distribución homogénea.

El método de Uniformidad de contenido se basa en la determinación cuantitativa del contenido individual del principio activo en un cierto número de unidades de formas farmacéuticas de dosis única, para determinar si la variación de los contenidos individuales está dentro de los límites establecidos.

En este caso en la monografía de la FEUM de Loratadina Tabletas indica que las tabletas deben de contener no menos del 90.0% y no más del 110.0% de la cantidad indicada en el marbete y la Farmacopea de los Estados Unidos de América (USP) para las tabletas de desintegración oral de Loratadina nos indica que deben de contener no menos del 95.0% y no más del 105.0% por lo que el intervalo de contenido es más cerrado en la USP, sin embargo, tomando el teóricamente el método de variación de masa y que en la distribución fue homogénea en las tabletas se encontraron en un intervalo de masa de 190.0 mg -210.0mg siendo este una diferencia del $\pm 5\%$ de la masa establecida (200.0mg) se puede asegurar que el contenido de Loratadina para las tabletas cumple con el criterio establecido de ambas farmacopeas.^{5,56-58}.

5.3.2 Espesor



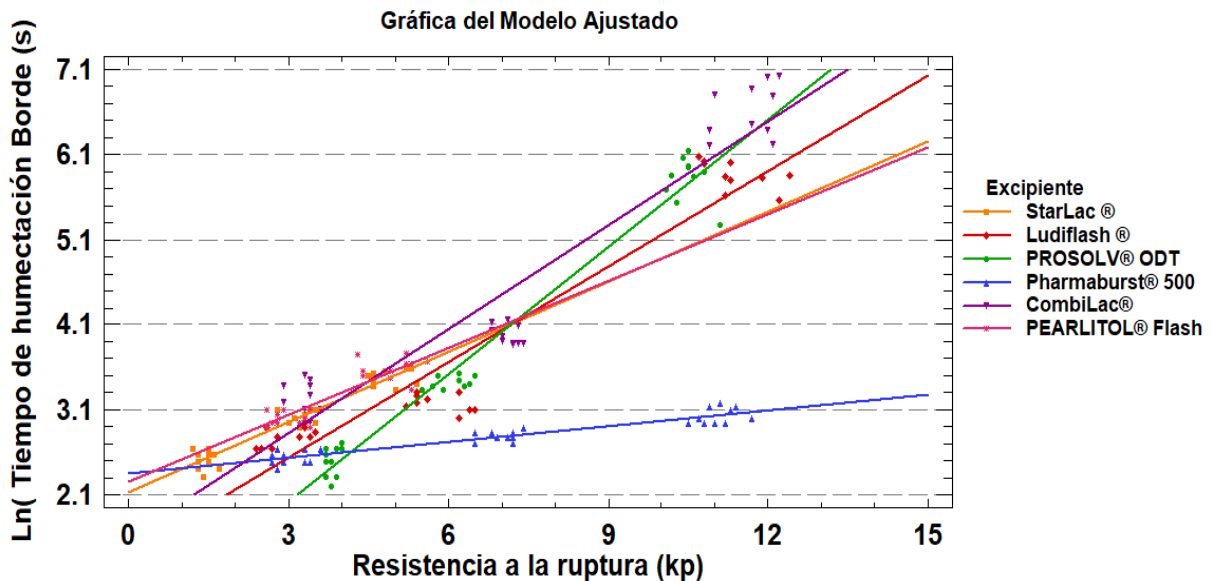
Grafica 9. Grafica de modelo ajustado para espesor en función del inverso de la resistencia a la ruptura de las tabletas evaluadas, acorde a cada excipiente co-procesado.

Una vez obtenidos los datos de espesor de cada lote de ODT's, el mejor modelo que se ajusta para los 17 lotes fabricados con la utilización de 6 excipientes co-procesados es el inverso de la resistencia a la ruptura en función del espesor con una $R^2= 95.7754\%$, en el cual StarLac® es el excipiente co-procesado que presenta resistencias a las rupturas más bajas, por otro lado Pharmaburst® 500 tiene resistencias a las rupturas más alta y en todos los excipientes co-procesado el espesor se ve disminuido conforme incrementa la resistencia a la ruptura (Grafica 9); debido a que el volumen de la tableta disminuye por la fuerza ejercida a través de los punzones, lo que genera que el aire entre las partículas se expulsa y/o elimina de la tableta generando una tableta con baja porosidad y su densidad aumenta. Se realizó un análisis de varianza (VER ANEXO 13) en el cual nos indica que las pendientes e interceptos de las líneas de regresión son menos que 0.01, existen diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes excipientes co-procesados con un nivel de confianza del 99. %por lo tanto el espesor de las tabletas resultó dependiente de la presión aplicada

5.3.3 Tiempo de Humectación al borde y Tiempo de Humectación Total

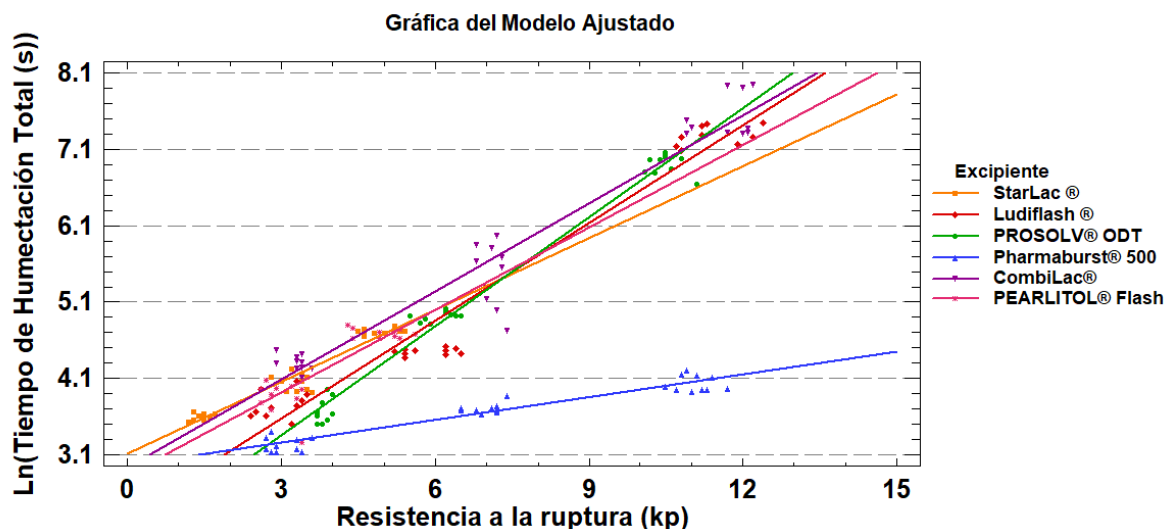
De acuerdo a los resultados obtenidos, el mejor modelo ajustado para los tiempos de humectación es el Ln del tiempo de humectación al borde (Grafica 10) y Ln del tiempo de humectación total (Grafica 11) en función de la resistencia a la ruptura, en ambos casos cuando se incrementa la resistencia a ruptura el tiempo de humectación incrementa debido a que la presión ejercida va incrementando y se expulsa el aire entre las partículas (disminuye su porosidad de la tableta) en el cual nos indica que a mayor fuerza de ruptura el tiempo de humectación va incrementando, sin embargo los tiempos de humectación al borde son más cortos y los tiempos de humectación total son más largos debido a que la tableta debe de cubrirse por completo con la solución colorida^{59,60}.

El tiempo de humectación para las ODT's se relaciona con el ángulo de contacto, el cual es necesario para dar idea de las propiedades de desintegración de las tabletas, un tiempo de humectación implica una desintegración más rápida.



Grafica 10. Grafica de modelo ajustado siendo Ln (Tiempo de humectación al borde) en función de la resistencia a la ruptura de las tabletas evaluadas, acorde a cada excipiente co-procesado.

Una vez obtenidos los resultados del tiempo de desintegración al borde de cada lote de las ODT's el modelo que mejor se ajusta es el logaritmo natural para el tiempo de desintegración al borde (s) en función de la resistencia a la ruptura con una $R^2=94.8208\%$ (VER ANEXO 14) en el cual Pharmaburst® 500 es quien presenta los tiempos más bajos y quien presentó el mayor tiempo de humectación al borde fue CombiLac®; sin embargo en el análisis de regresión múltiple el valor de P en Pharmaburst® 500 es de 0.2021 y en PEARLITOL® Flash 0.6521 por lo que en estos dos excipientes co-procesados no hay diferencias estadísticamente significativas, debido a que si el valor es menor que 0.05 existe diferencia estadísticamente significativa que se da en el resto de los excipientes co-procesado dado que el valor de P es de 0.0000.



Grafica 11. Grafica de modelo ajustado siendo Ln (Tiempo de humectación total) en función de la resistencia a la ruptura de las tabletas evaluadas, acorde a cada excipiente co-procesado.

En el análisis estadístico de comparación de líneas de regresión da una $R^2=96.7595\%$, y su ANOVA da un valor de P de 0.0000, el cual indicó que existen diferencias estadísticamente significativas. (VER ANEXO 15); para determinar entre que excipientes co-procesados existen diferencias se realizó un análisis de regresión múltiple en el cual el valor de P debe de ser menor o igual a 0.05% para que sean estadísticamente significativos, sin embargo, en este caso los excipientes que no son estadísticamente significativos son Pharmaburst® 500 con una $P=0.3166$, CombiLac® con una $P=0.2262$ y PEARLITOL® Flash con una $P=0.2438$, el resto de los excipientes co-procesados da un valor de $P=0.0000$.

Pharmaburst® 500 presentó intervalos de resistencia a la ruptura de 6-0-8.0kp y de 10.0-13.0kp en los cuales los tiempos de humectación son muy cercanos entre si y son los lotes con los tiempos de humectación más bajos tanto humectación al borde como en humectación total, y el caso contrario el tiempo de humectación mayor con resistencia a la ruptura altas son los lotes de CombiLac®.

Respecto a StarLac® los tiempos de humectación al borde o total son bajos debido a que las tabletas presentaron bajas resistencias a la ruptura, por lo tanto, el tiempo de Humectación se ve afectado por la resistencia a la ruptura de las tabletas, tanto en humectación al borde como humectación total de la tableta. (Ver figura 39- 42).

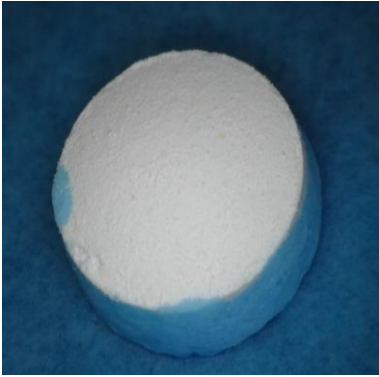

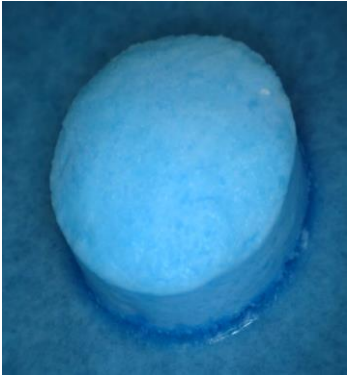

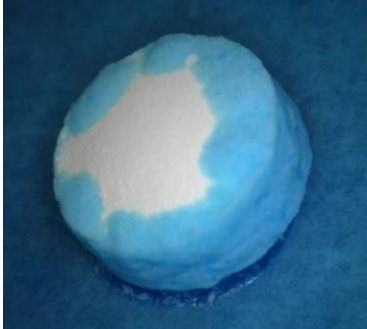
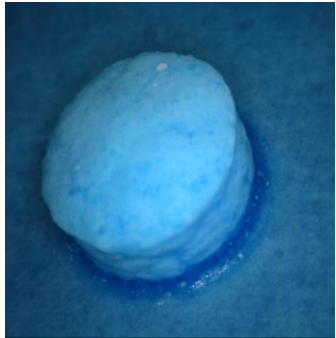



Pharmaburst® 500 1	 <p data-bbox="358 636 545 674">12 segundos</p>	 <p data-bbox="781 636 967 674">19 segundos</p>	 <p data-bbox="1170 636 1357 674">26 segundos</p>
Pharmaburst® 500 2	 <p data-bbox="367 1167 537 1205">17 segundos</p>	 <p data-bbox="786 1136 959 1173">22 segundos</p>	 <p data-bbox="1175 1121 1349 1159">45 Segundos</p>
Pharmaburst® 500 3	 <p data-bbox="358 1667 545 1705">22 segundos</p>	 <p data-bbox="781 1667 967 1705">43 segundos</p>	 <p data-bbox="1170 1667 1357 1705">58 segundos</p>

Figura 39. Imágenes del tiempo de humectación al borde y total de las tabletas fabricadas en las diferentes resistencias a las rupturas de Pharmaburst® 500.





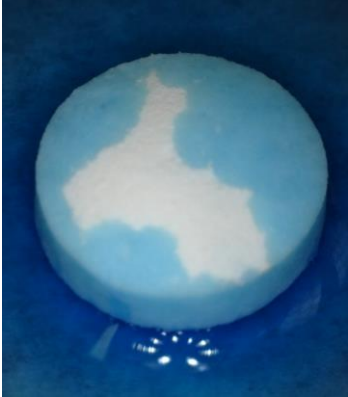
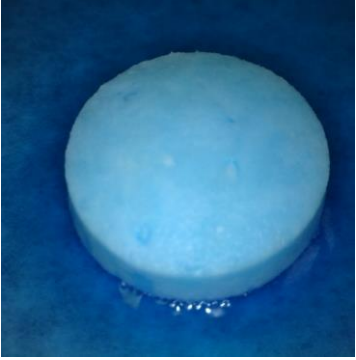



Ludiflash® 1	 <p data-bbox="354 632 539 667">16 segundos</p>	 <p data-bbox="776 632 961 667">24 segundos</p>	 <p data-bbox="1175 646 1360 682">26 segundos</p>
Ludiflash® 2	 <p data-bbox="358 1182 531 1218">23 segundos</p>	 <p data-bbox="781 1157 953 1192">60 segundos</p>	 <p data-bbox="1175 1148 1347 1184">87 Segundos</p>
Ludiflash® 3	 <p data-bbox="337 1732 553 1768">356 segundos</p>	 <p data-bbox="760 1749 976 1785">750 segundos</p>	 <p data-bbox="1154 1766 1370 1801">1472 segundos</p>

Figura 40. Imágenes del tiempo de humectación al borde y total de las tabletas fabricadas en las diferentes resistencias a las rupturas de Ludiflash®







Excipiente Co-procesado	LOTE 1	LOTE 2	LOTE 3
StarLac®	 <p data-bbox="363 1056 532 1087">11 segundos</p>	 <p data-bbox="756 1062 925 1094">28 segundos</p>	 <p data-bbox="1179 1056 1347 1087">60 segundos</p>
PrROSOLV® ODT	 <p data-bbox="363 1623 532 1654">11 segundos</p>	 <p data-bbox="756 1602 925 1633">42 segundos</p>	 <p data-bbox="1179 1623 1347 1654">289 segundos</p>

Figura 41. Imágenes del tiempo de humectación al borde y total de las tabletas fabricadas en las diferentes resistencias a las rupturas.



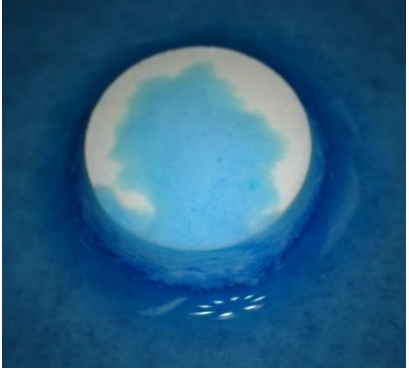


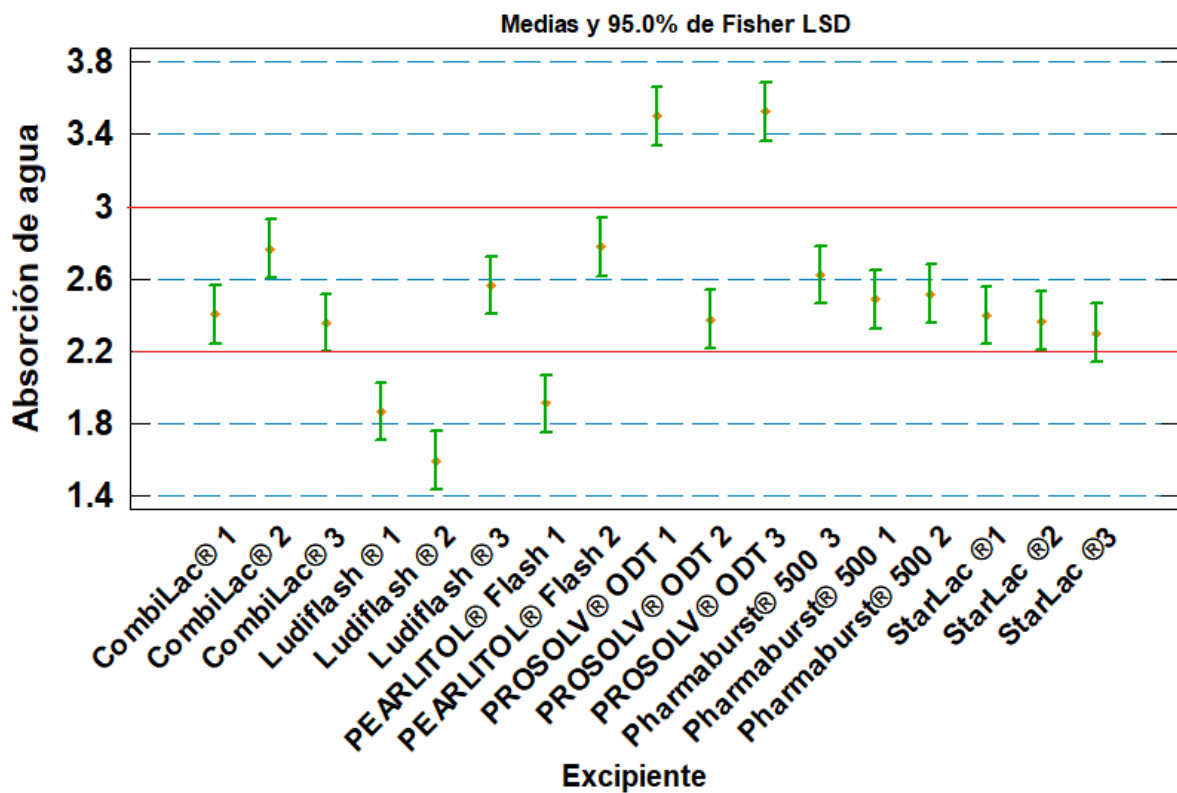
Excipiente Co-procesado	LOTE 1	LOTE 2	LOTE 3
CombiLac®	 <p data-bbox="370 953 542 989">32 segundos</p>	 <p data-bbox="808 919 1003 955">114 segundos</p>	 <p data-bbox="1240 932 1442 968">1225 segundos</p>
PEARLITOL® Flash	 <p data-bbox="370 1465 542 1501">16 segundos</p>	 <p data-bbox="818 1503 990 1539">36 segundos</p>	

Figura 42. Imágenes del tiempo de humectación al borde y total de las tabletas fabricadas en las diferentes resistencias a las rupturas.

Absorción de agua



Grafica 12. Medias e intervalos de confianza de múltiples rangos para absorción de agua en función de cada lote de tabletas por excipiente, con el método de Fisher LDS con un 95.0% de confianza.

Evaluando las tabletas fabricadas de cada excipiente co-procesado en el parámetro de absorción de agua encontramos que las tabletas absorben agua entre 1.4 y el 3.8 veces más de su peso inicial de la tableta. Se realizó nuevamente un análisis de ANOVA (Grafica 12), se encontró que existen diferencias significativas entre los valores obtenidos de la cantidad de agua absorbida respecto al tipo de excipiente (VER ANEXO 16).

Posteriormente se realizó la prueba de Múltiples rangos (VER ANEXO 17) para identificar que lotes son los que presentan una diferencia estadísticamente significativa, por lo tanto podemos clasificar los lotes en 3 grupos, en el primer grupo se encuentra Ludiflash® 2 el cual presentó la menor cantidad de agua absorbida; posteriormente se encuentran Ludiflash®1 y PEARLITOL® Flash 1 ambos lotes con baja resistencia a la ruptura respecto al excipiente utilizado; el segundo grupo absorbe agua entre 2.2 y 3.0 veces más de su peso inicial en el cual se encuentran la mayoría de los lotes y en el grupo 3 se encuentran los lotes de PROSOLV® ODT 1 y PROSOLV® ODT 3 los cuales son los que absorben mayor cantidad de agua los cuales absorben más de 3.4 veces más de su peso inicial.

Para las tabletas de StarLac® y de Pharmaburst® 500 no hay efecto significativo de la resistencia a la ruptura sobre la absorción de agua; respecto a PROSOLV® ODT el lote 1 y 3 son los que absorbieron mayor cantidad de agua y el lote 2 absorbió una menor cantidad, por lo que es independiente la resistencia la ruptura y la absorción de agua es afectada a su composición debido a que contiene celulosa microcristalina la cual es prácticamente insoluble en agua, por el contrario CombiLac® nos indicó que lote 1 y 3 absorben menor cantidad de agua mientras que el lote 2 el cual tiene resistencias a la ruptura intermedias absorbió mayor cantidad de agua por lo que no hay relación alguna entre la resistencia la ruptura y la absorción de agua, por lo que se atribuye a su composición del excipiente co-procesado compuesto por celulosa microcristalina(Insoluble en agua) y Lactosa un material fragmentable y soluble en agua.

En las tabletas de Ludiflash® el lote 2 fue quien absorbió la menor cantidad de agua sin embargo, para el lote 1 de Ludiflash® y lote 1 de PEARLITOL® Flash absorbieron menor cantidad de agua y el lote 3 de Ludiflash® y lote 2 de PEARLITOL® Flash quienes presentaron una resistencia a la ruptura más alta absorbieron mayor cantidad de agua, debido a que ambos excipientes co-procesados contienen Manitol un excipiente que actúa como diluyente y un material fragmentable en la mayor proporción, logrando así que las tabletas lograron absorber mayor cantidad de agua.

En esta etapa los lotes fabricados presentaron diferentes características para la absorción de agua debido a que en la composición de excipientes co-procesados tiene un diluentes en diferentes proporciones y la cantidad de agua que absorben es una propiedad intrínseca de cada uno, por lo que no se puede hacer una relación entre la cantidad absorbida y la resistencia a la ruptura, solo se puede decir que dependerá del volumen de aire en la tableta que estará disponible para cierta cantidad de agua y la capacidad de absorción de agua de cada excipiente co-procesado.

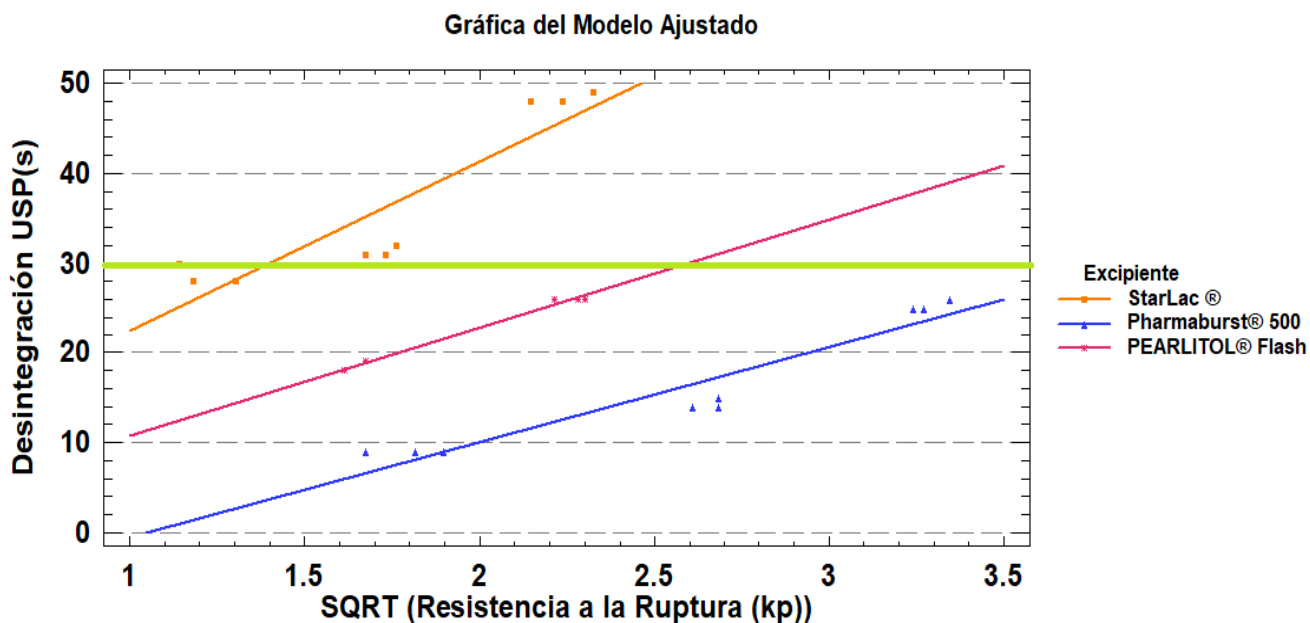
5.3.4 Desintegración USP y alterna

En relación con el tiempo de desintegración Oficial por método oficial USP 41 y método por prueba alterna, se observó que a mayor resistencia de ruptura mayor es el tiempo de desintegración. La principal diferencia entre estas pruebas es la cantidad de agua utilizada, que es aproximadamente 25 veces más en la prueba oficial que en la prueba alterna.

En la gráfica 13 se muestran el comportamiento de las tabletas de 3 excipientes (StarLac®, Pharmaburst® 500 y PEARLITOL® Flash), en la cual las tabletas de StarLac® 1 presentó resistencia a la ruptura más baja y el tiempos de desintegración cumplió con el criterio de USP (menor a 30s); PEARLITOL® Flash solo cuenta con 2 lotes y cumplen con el criterio de desintegración de USP siendo menores en comparación que StarLac®; las tabletas de Pharmaburst® 500

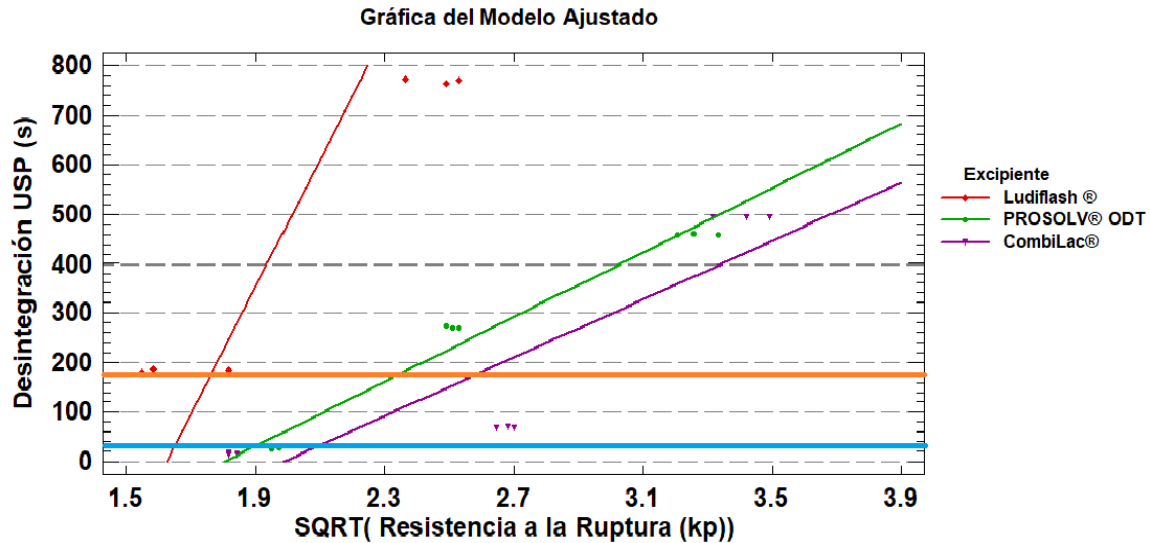
presentaron los tiempos de desintegración más rápidos en comparación con los otros dos excipientes del cual sus lotes están por debajo de 30 segundos.

El análisis estadístico ANOVA nos indicó que existe una diferencia estadísticamente significativa (VER ANEXO 18) con una R^2 del 94.84% entre la desintegración USP en función de la Resistencia a la ruptura.



Gráfica 13 Comparación de líneas de regresión del tiempo de desintegración USP(s) en función de la Resistencia a la ruptura (kp), ajustando los datos de resistencia a la ruptura a través del modelo matemático (SQRT)

En la gráfica 14 se encuentran los otros 3 excipientes co-procesados que son Ludiflash® PROSOLV® ODT y CombiLac®, debido a que los tiempos de desintegración no cumplieron para todos los lotes; Ludiflash® no cumple con el criterio que marca la USP en ninguno de sus tres lotes en la gráfica 14 únicamente se muestran 2 lotes debido a que el lote 3 quien presentó las resistencias a la ruptura más altas, sus tiempos de desintegración son alrededor de 2500 segundos; PROSOLV® ODT solo cumple el Lote 1 y se observó que un cambio muy drástico en los lotes 2 y 3 con un incremento en el tiempo de desintegración, mientras que para CombiLac® el lote 1 es el único que cumple con los requisitos, en el lote 2 no cumple debido a que sus tiempos están alrededor de 65-70 segundos en desintegrarse y el lote 3 muestra un incrementó radical en el tiempo de desintegración debido a que a su resistencia la ruptura es alta. De la misma forma se les realiza el análisis estadístico con una ANOVA dando como resultado una $R^2=95.63\%$ con un nivel de confianza del 95.0% (VER ANEXO 19).



Grafica 14 Comparación de líneas de regresión del tiempo de desintegración USP(s) en función de la resistencia a la ruptura(kp), ajustando los datos de resistencia a la ruptura a través del modelo matemático(SQRT)

Con lo que respecta al tiempo de desintegración alterna es una prueba que se realizó con una cantidad de agua pequeña (30mL) en el cual destacamos que los tiempos reportados son mayores o muy similares en comparación de los tiempos de desintegración USP. El movimiento era más lento o nulo en la tableta, solo el movimiento del agua por la agitación lo que permitió observar la desintegración, es decir, el fenómeno de capilaridad, posteriormente el hinchamiento en aquellas tabletas que ocurría este fenómeno. Se realizó un análisis estadístico ANOVA (VER ANEXO 20) el cual dio una $R^2 = 98.91\%$. El modelo matemático aplicado es logaritmo natural para los datos de resistencia a la ruptura y para el tiempo de desintegración alterno, por lo que las ecuaciones de los modelos son:

StarLac®

$$\text{Ln (Desintegración Alterna(s))} = 3.62232 + 0.276143 * \text{Ln (Resistencia a la ruptura(kp))}$$

Ludiflash®

$$\text{Ln (Desintegración Alterna(s))} = 4.23727 + 1.48172 * \text{Ln (Resistencia a la ruptura(kp))}$$

PROSOLV® ODT

$$\text{Ln (Desintegración Alterna(s))} = 2.20086 + 1.778353 * \text{Ln (Resistencia a la ruptura(kp))}$$

Pharmaburst® 500

$$\text{Ln (Desintegración Alterna(s))} = 2.08797 + 0.499521 * \text{Ln (Resistencia a la ruptura (kp))}$$

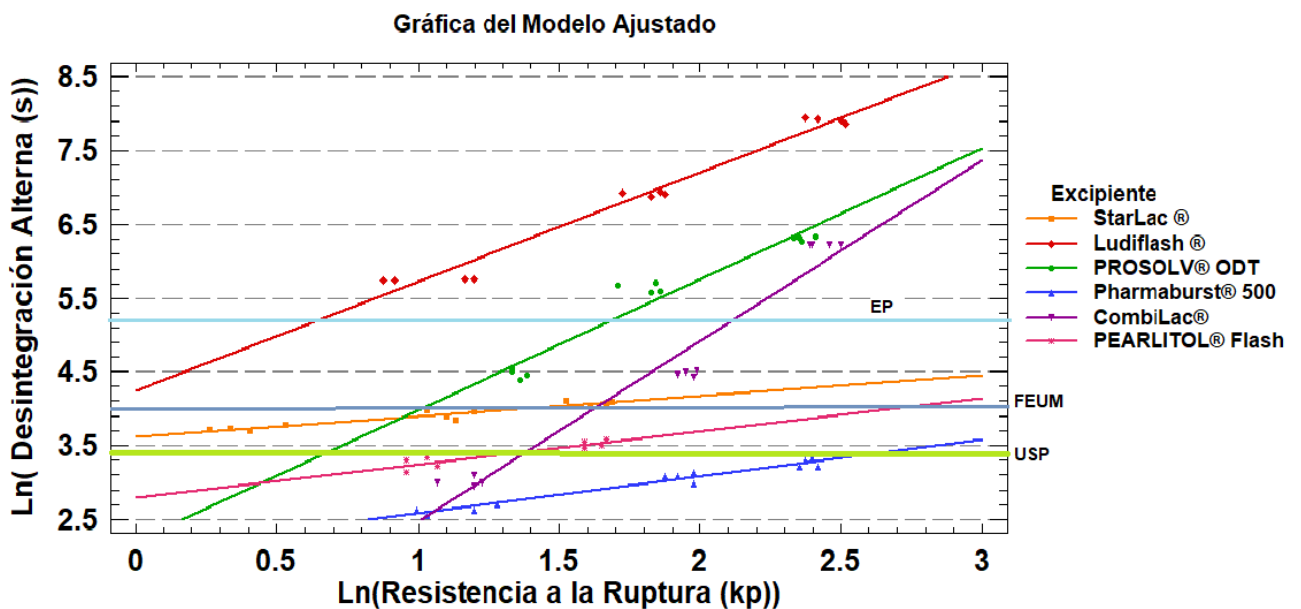
CombiLac®

$$\text{Ln (Desintegración Alterna(s))} = 0.02243 + 2.450003 * \text{Ln (Resistencia a la ruptura(kp))}$$

PEARLITOL® Flash

$$\text{Ln (Desintegración Alterna(s))} = 2.795476 - 0.653501 * \text{Ln (Resistencia a la Ruptura(kp))}$$

En esta prueba se observó el mismo comportamiento que en la prueba de desintegración oficial USP a mayor resistencia a la ruptura mayor es el tiempo de desintegración alterno, por lo que las tabletas fabricadas con Ludiflash® son las que se tardaron más en desintegrarse >3 minutos pese a que contiene Kollidon® CL-SF (5%) que ayuda a la desintegración y Kollicoat® un aglutinante soluble en agua y además se muestran cambios muy drásticos para este excipiente y para PROSOLV® ODT y CombiLac® con tiempos prolongados para desintegrarse, por el contrario StarLac®, PEARLITOL® Flash y Pharmaburst® 500 desintegran más rápido(Ver gráfica 15), este último se desintegra más rápida en ambas pruebas, lo cual es coherente debido a que sus pendientes son las más pequeñas.



5.4 RESUMEN DE RESULTADOS

Tabla 31 Comparación de todos los resultados promedio obtenidos en las tabletas ODT's con los diferentes excipientes co-procesados.

Excipiente	Lote	Peso (mg)	Resistencia a la ruptura (Kp)	Espesor(mm)	Absorción de agua (%)	Tiempo de Humectación al Borde (s)	Tiempo de Humectación total (s)	Desintegración USP (s)	Desintegración Alternativa (s)	Friabilidad (%)
StarLac®	1	205.50	1.43	3.31	240.01	12.30	36.30	28.67	41.75	2.41
	2	205.70	3.28	3.22	236.92	20.70	57.40	31.33	50.25	0.74
	3	206.50	4.86	3.19	230.38	32.50	110.80	48.33	59.25	0.24
Ludiflash®	1	199.40	2.97	3.83	186.58	16.20	43.30	182.67	315.00	0.91
	2	200.10	5.85	3.40	158.98	23.60	85.40	769.33	1007.50	0.46
	3	200.30	11.38	3.30	256.65	355.50	1479.60	2506.67	2721.50	0.25
PROSOLV® ODT	1	205.50	3.82	3.40	350.07	12.30	39.80	25.67	87.75	0.30
	2	204.40	6.07	3.30	237.97	30.60	136.20	270.33	282.75	0.26
	3	204.70	10.50	3.22	352.37	347.40	1007.20	460.00	550.25	0.11
Pharmaburst® 500	1	201.70	3.04	3.90	248.85	12.70	25.50	9.00	14.00	0.93
	2	202.20	7.00	3.60	251.77	16.30	40.90	14.33	21.75	0.48
	3	202.20	11.06	3.40	262.48	20.80	56.90	25.33	26.25	0.28
CombiLac®	1	201.50	3.29	3.54	242.98	25.50	73.50	14.33	20.25	0.44
	2	202.90	7.11	3.30	276.55	53.10	252.50	68.00	87.00	0.19
	3	201.80	11.66	3.10	236.05	776.40	1918.80	493.33	504.00	0.02
PEARLITOL® Flash	1	204.90	2.97	3.40	191.14	20.00	47.50	18.33	25.75	0.93
	2	205.00	4.95	3.28	278.04	36.30	108.70	26.00	34.00	0.82

En la tabla 31 se muestra un análisis comparativo de los resultados obtenidos en los 17 lotes fabricados de tabletas de desintegración oral, con la finalidad de identificar las formulaciones que cumplen con todas las especificaciones de ODT's. que son: Friabilidad < 1.0%, tiempo de desintegración <30 segundos, Tiempo de humectación total < 60 segundos.

Una vez hecha la comparación se obtuvo que los mejores lotes son: Pharmaburst® 500 1, Pharmaburst® 500 2, Pharmaburst® 500 3 y PEARLITOL Flash1 (sombreados en verde), de las cuales la opción más recomendada es Pharmaburst® 500 lote 2 el cual mantiene una friabilidad y resistencia a la ruptura intermedia, en segunda opción estaría Pharmaburst® 500 lote 3 con una resistencia a la ruptura alta pero cumple con el parámetro de desintegración y está cerca de límite superior, a su vez le favorece que su friabilidad es más baja en comparación con el lote 2, en tercera opción estaría Pharmaburst® 500 1 y PEARLITOL® Flash 1 los cuales presentan resistencia a la rupturas pequeñas y fiabilidades muy cercana al 1.0%, por lo que se estaría monitoreando para asegurar que cumplan con los parámetros requeridos.

En color anaranjado se encuentran lotes que no cumplen con un parámetro de lo establecido como es el tiempo de desintegración USP (StarLac® 1), Tiempo de desintegración alterna (PROSOLV® ODT 1) y el tiempo de Humectación total (CombiLac® 1).

Cabe mencionar que la mayoría de los lotes cumplió con la prueba de friabilidad, sin embargo, StarLac® 1 es el único lote que no cumplió con la prueba de friabilidad y la USP edición 41 nos indica que la prueba se realiza una vez y si las tabletas se encuentran rotas, cortadas o se quiebran después de la caída o los resultados son difíciles de interpretar o si la pérdida es mayor del 1.0% la muestra no pasa la prueba, por lo que debe de repetirse dos veces y determinar la media de las tres pruebas, sin embargo la prueba se repitió y en las tres determinaciones las tabletas se quebraron, al ser muy frágiles, para las demás tabletas no se encontró problema debido a que conforme se incrementa la resistencia a la ruptura de las tabletas la friabilidad disminuye.

CAPÍTULO 6 CONCLUSIONES

Se evaluaron las características intrínsecas de flujo de los excipientes co-procesados en el cual el cual PEARLITOL® Flash resulto el mejor debido a tiene la mayor cantidad de partículas gruesas favoreciendo el flujo del polvo debido a que su velocidad de flujo y densidades son altas.

CombiLac® fue clasificado como excelente, sin embargo, presentó partículas más pequeñas; StarLac® se encontró como bueno y en la categoría de justo se encontró a PROSOLV® ODT, Pharmaburst® 500 y Ludiflash® este último es quien presentó las peores características de flujo.

Se estableció la formula base de Loratadina en donde la única variable es el cambio del excipiente co-procesado y es el que se encuentra en mayor proporción. Se elaboraron las mezclas bajo los mismos parámetros de mezclado y posteriormente se realizaron las evaluaciones en las cuales solo dos excipientes co-procesados se mantuvieron dentro de la clasificación como excipiente co-procesado individual en la categoría de Justo que son Pharmaburst® 500 y PROSOLV® ODT, por lo que la incorporación de los demás excipientes y principio activo no tuvo impacto significativo en ellos.

En las mezclas de los cuatro excipientes restantes sus densidades disminuyeron y se afectaron sus propiedades de flujo en la incorporación del excipientes y principio activo con clasificaciones bueno (PEARLITOL® Flash, CombiLac®), Justo (StarLac®) y Pasable (Ludiflash®).

Se fabricaron tabletas de 9mm de diámetro, por compresión directa con masa total de 200mg \pm 5% conteniendo 10mg de principio activo (Loratadina), las cuales cumplieron con la especificación.

El espesor tiene efecto en las tabletas que nos indicó que a mayor resistencia a la ruptura(Kp) se disminuye el espesor, a su vez a mayor resistencia a la ruptura disminuye su friabilidad; en esta solo el Lote de StarLac® 1 no cumplió con la prueba de friabilidad debido a que las tabletas se quebraron y los mejores Lotes fueron los de Pharmaburst® 500.

La absorción de agua no se puede hacer una relación entre la cantidad de agua absorbida por las tabletas y la resistencia a la ruptura, debido a que la composición de los excipientes co-procesados tiene diluentes diferentes y en distintas proporciones, así que este parámetro solo dependerá de la cantidad de volumen de aire en la tableta disponible para cierta cantidad de agua y la capacidad de absorción de agua de cada excipiente co-procesado.

Las evaluaciones realizadas a los excipientes permitieron conocer sus propiedades de flujo y el efecto que tienen sobre las propiedades de las tabletas de desintegración

oral en las pruebas de tiempo de desintegración (USP 41 y Alterna) y tiempo de humectación.

La mejor formulación a utilizar con el excipiente co-procesado es Pharmaburst® 500 lote 2 el cual mantiene una friabilidad y resistencia a la ruptura intermedia, en segunda opción estaría Pharmaburst® 500 lote 3 con una resistencia a la ruptura alta pero cumple con el parámetro de desintegración, a su vez le favorece que su friabilidad es más baja en comparación con el lote 2, en tercera opción estaría Pharmaburst® 500 1 y PEARLITOL® Flash 1 los cuales presentan resistencia a la rupturas pequeñas y friabilidades muy cercana al 1.0%, por lo que se estaría monitoreando para asegurar que cumplan con los parámetros requeridos.

Recomendaciones o perspectivas

En el desarrollo del trabajo debido a que Ludiflash® no logró desintegrar se recomienda incorporar de 1-2% de desintegrante (preferentemente del que contiene el co-procesado) para mejorar su desintegración.

En el caso de los demás excipientes se puede incorporar desintegrante para mejorar el tiempo de desintegración en la elaboración de tabletas orodispersables.

Al ser un principio activo con dosis baja, se recomienda que en un estudio futuro se realice la uniformidad de contenido en las tabletas para corroborar que contienen la dosis indicada conforme lo indica la USP y FEUM.

CAPÍTULO 7 ANEXOS

7.1 ANEXO 1

Tabla 32. ANOVA del para Ángulo de reposo (°) por Excipiente individual

<i>Fuente</i>	<i>Suma de Cuadrados</i>	<i>Gl</i>	<i>Cuadrado Medio</i>	<i>Razón-F</i>	<i>Valor-P</i>
Entre grupos	428.655	5	85.731	93.35	0.0000
Intra grupos	11.0206	12	0.918383		
Total (Corr.)	439.675	17			

La tabla 32 permite concluir que existe una diferencia estadísticamente significativa entre los valores obtenidos del ángulo de reposo en los diferentes excipientes co-procesados, porque el valor de P para los grupos es menor que 0.05, con un nivel de confianza de 95.0%.

7.2 ANEXO 2

Tabla 33 Prueba de múltiples rangos para el ángulo de reposo por excipientes.

Método: 95.0 porcentaje LSD

<i>Excipiente</i>	<i>Casos</i>	<i>Media</i>	<i>Grupos Homogéneos</i>
PEARLITOL® Flash	3	46.3933	X
CombiLac®	3	51.3567	X
PROSOLV® ODT	3	54.3733	X
StarLac®	3	54.7767	X
Pharmaburst® 500	3	57.3567	X
Ludiflash®	3	62.1867	X

La tabla 33 nos indica que si la alineación de las X's se encuentran en una misma columna no existe diferencias estadísticamente significativas entre los ángulos de reposo de los excipientes co-procesados, con un intervalo de confianza del 95.0%

7.3 ANEXO 3

Tabla 34 ANOVA para Velocidad de Flujo (g/s) por Excipiente Individual

<i>Fuente</i>	<i>Suma de Cuadrados</i>	<i>Gl</i>	<i>Cuadrado Medio</i>	<i>Razón-F</i>	<i>Valor-P</i>
Entre grupos	95.8972	5	19.1794	507.69	0.0000
Intra grupos	0.453333	12	0.0377778		
Total (Corr.)	96.3506	17			

La tabla 34 permite concluir que existe diferencia significativa entre la velocidad de

flujo entre los excipientes co-procesados individuales debido a que el valor de P es menor a 0.05, con un nivel de confianza del 95.0%.

7.4 ANEXO 4

Tabla 35 Prueba de múltiples rangos para la Velocidad de flujo (g/s) por Excipiente.

Método: 95.0 porcentaje LSD

<i>Excipiente</i>	<i>Casos</i>	<i>Media</i>	<i>Grupos Homogéneos</i>
Ludiflash®	3	6.64333	X
Pharmaburst® 500	3	6.79	X
PROSOLV® ODT	3	9.27	X
PEARLITOL® Flash	3	11.4233	X
StarLac®	3	11.43	X
CombiLac®	3	12.53	X

La tabla 35 nos indica a través de la alineación de las X's que no existe diferencia estadísticamente significativa en la velocidad de flujo de los excipientes y aquellas X's que se encuentra desalineadas existe una diferencia estadísticamente significativa a través de la prueba de Fisher LSD con un intervalo de confianza del 95.0%.

7.5 ANEXO 5

Tabla 36 ANOVA para Humedad (%) por Excipiente Individual

<i>Fuente</i>	<i>Suma de Cuadrados</i>	<i>Gl</i>	<i>Cuadrado Medio</i>	<i>Razón-F</i>	<i>Valor-P</i>
Entre grupos	4.23749	5	0.847498	280.25	0.0000
Intra grupos	0.0362887	12	0.00302406		
Total (Corr.)	4.27378	17			

La tabla 36 indica que el valor de P es menor a 0.05, por lo que existe una diferencia estadísticamente significativa en la humedad (%) de los excipientes co-procesados, con un nivel del 95.0% de confianza.

7.6 ANEXO 6

Tabla 37 Prueba de Múltiples Rangos para Humedad (%) por Excipiente

Método: 95.0 porcentaje LSD

<i>Excipiente</i>	<i>Casos</i>	<i>Media</i>	<i>Grupos Homogéneos</i>
Ludiflash®	3	0.751	X
CombiLac®	3	0.814	X
StarLac®	3	1.16333	X
PROSOLV® ODT	3	1.23233	XX
PEARLITOL® Flash	3	1.31733	X
Pharmaburst® 500	3	2.23033	X

La tabla 37 nos indica a través de la alineación de las X's que no existe diferencia estadísticamente significativa en la Humedad de los excipientes y aquellas X's que se encuentra desalineadas existe una diferencia estadísticamente significativa a

través de la prueba de Fisher LSD con un intervalo de confianza del 95.0%.

7.7 ANEXO 7

Tabla 38 ANOVA para Ángulo de reposo (°) por Mezcla de cada Excipiente

<i>Fuente</i>	<i>Suma de Cuadrados</i>	<i>Gl</i>	<i>Cuadrado Medio</i>	<i>Razón-F</i>	<i>Valor-P</i>
Entre grupos	115.623	5	23.1246	42.78	0.0000
Intra grupos	6.486	12	0.5405		
Total (Corr.)	122.109	17			

La tabla 38 permite concluir que existe diferencia significativa entre el ángulo de reposo de las mezclas de los diferentes excipientes co-procesados individuales debido a que el valor de P es menor a 0.05, con un nivel de confianza del 95.0%

7.8 ANEXO 8

Tabla 39 Pruebas de Múltiple Rangos para Ángulo de reposo (°) por Mezcla de cada Excipiente

Método: 95.0 porcentaje LSD

<i>Excipiente</i>	<i>Casos</i>	<i>Media</i>	<i>Grupos Homogéneos</i>
PEARLITOL® Flash	3	53.9367	X
CombiLac®	3	54.63	X
Ludiflash®	3	55.0633	XX
Pharmaburst® 500	3	56.22	X
StarLac®	3	59.1667	X
PROSOLV® ODT	3	60.9	X

La tabla 39 nos indica a través de la alineación de las X's que no existe diferencia estadísticamente significativa en el ángulo de reposo de las mezclas de los excipientes co-procesados y aquellas X's que se encuentra desalineadas existe una diferencia estadísticamente significativa a través de la prueba de Fisher LSD con un intervalo de confianza del 95.0%.

7.9 ANEXO 9

Tabla 40 ANOVA para Velocidad de flujo (g/s) por Mezcla de cada Excipiente

<i>Fuente</i>	<i>Suma de Cuadrados</i>	<i>Gl</i>	<i>Cuadrado Medio</i>	<i>Razón-F</i>	<i>Valor-P</i>
Entre grupos	72.0967	5	14.4193	1031.59	0.0000
Intra grupos	0.167733	12	0.0139778		
Total (Corr.)	72.2644	17			

La tabla 40 permite concluir que existe diferencia significativa entre la velocidad de flujo de las mezclas entre los excipientes co-procesados individuales debido a que el

valor de P es menor a 0.05, con un nivel de confianza del 95.0%.

7.10 ANEXO 10

Tabla 41 Pruebas de Múltiple Rangos para Velocidad de flujo (g/s) por Mezcla de cada Excipiente

Método: 95.0 porcentaje LSD

<i>Excipiente</i>	<i>Casos</i>	<i>Media</i>	<i>Grupos Homogéneos</i>
Ludiflash®	3	4.08667	X
Pharmaburst® 500	3	4.81	X
PROSOLV® ODT	3	5.60333	X
CombiLac®	3	5.76333	XX
StarLac®	3	5.91333	X
PEARLITOL® Flash	3	10.3333	X

La tabla 41 nos indica a través de la alineación de las X's que no existe diferencia estadísticamente significativa la velocidad de flujo de las mezclas de los excipientes y aquellas X's que se encuentra desalineadas existe una diferencia estadísticamente significativa a través de la prueba de Fisher LSD con un intervalo de confianza del 95.0%.

7.11 ANEXO 11

Tabla 42 ANOVA para Masa(mg) por Excipiente

<i>Fuente</i>	<i>Suma de Cuadrados</i>	<i>Gl</i>	<i>Cuadrado Medio</i>	<i>Razón-F</i>	<i>Valor-P</i>
Entre grupos	791.894	16	49.4934	31.20	0.0000
Intra grupos	242.7	153	1.58627		
Total (Corr.)	1034.59	169			

La tabla 42 permite concluir que debido a que el valor de P es menor que 0.05% con un nivel de confianza del 95.0% existen diferencias estadísticamente significativas de las masas en función del nivel de un excipiente co-procesado y otro.

7.12 ANEXO 12

Tabla 43 Pruebas de Múltiple Rangos para Masa(mg) por Excipiente

Método: 95.0 porcentaje LSD

<i>Excipiente</i>	<i>Casos</i>	<i>Media</i>	<i>Grupos Homogéneos</i>
Ludiflash ® 1	10	199.4	X
Ludiflash ® 2	10	200.1	X
Ludiflash ® 3	10	200.3	X
CombiLac® 1	10	201.5	X
Pharmaburst® 500 1	10	201.7	X
CombiLac® 3	10	201.8	XX
Pharmaburst® 500 2	10	202.2	XX
Pharmaburst® 500 3	10	202.2	XX
CombiLac® 2	10	202.9	X
PROSOLV® ODT 2	10	204.4	X
PROSOLV® ODT 3	10	204.7	XX
PEARLITOL® Flash 1	10	204.9	XX
PEARLITOL® Flash 2	10	205.0	XX
StarLac ®1	10	205.5	XXX
PROSOLV® ODT 1	10	205.5	XXX
StarLac ®2	10	205.7	XX
StarLac ®3	10	206.5	X

La tabla 43 nos indica mediante la prueba de Fisher LSD con un intervalo del 95.0% entre que excipiente-Lote hay diferencias o similitudes estadísticamente significativas, mediante la última columna de grupos Homogéneos representados con X's y si las X's se encuentran alineadas se refiere a que no hay diferencias estadísticamente significativas.

7.13 ANEXO 13

Tabla 44 ANOVA Comparación de líneas de regresión de los lotes fabricados a diferentes resistencias a la ruptura (kp) sobre el Espesor (mm)de las tabletas

<i>Fuente</i>	<i>Suma de Cuadrados</i>	<i>Gl</i>	<i>Cuadrado Medio</i>	<i>Razón-F</i>	<i>Valor-P</i>
1/Resistencia a la ruptura(Kp)	0.521077	1	0.521077	261.14	0.0000
Interceptos	4.95691	5	0.991381	496.84	0.0000
Pendientes	1.66949	5	0.333897	167.34	0.0000
Modelo	7.14747	11			

La tabla 44 permite concluir que, debido, a que el valor de P para las pendientes es menor que 0.01, existen diferencias estadísticas entre las pendientes para los

distintos valores de Excipiente con un nivel de confianza del 99%. Dado el valor-P para los interceptos es menor que 0.01, existen diferencias estadísticamente significativas entre los interceptos para los diferentes valores de Excipiente con un nivel de confianza del 99%.

7.14 ANEXO 14

Tabla 45 ANOVA Comparación de líneas de regresión del Tiempo de Humectación al Borde en función de la resistencia a la ruptura de las tabletas fabricadas de los diferentes excipientes co-procesados.

<i>Fuente</i>	<i>Suma de Cuadrados</i>	<i>Gl</i>	<i>Cuadrado Medio</i>	<i>Razón-F</i>	<i>Valor-P</i>
Resistencia a la ruptura(Kp)	158.768	1	158.768	1872.34	0.0000
Interceptos	53.3035	5	10.6607	125.72	0.0000
Pendientes	33.2155	5	6.64309	78.34	0.0000
Modelo	245.287	11			

La tabla 45 permite concluir que, debido, a que el valor de P para las pendientes es menor que 0.01, existen diferencias estadísticas entre las pendientes para los distintos valores de Excipiente con un nivel de confianza del 99%. Dado el valor-P para los interceptos es menor que 0.01, existen diferencias estadísticamente significativas entre los interceptos para los diferentes valores de Excipiente con un nivel de confianza del 99%.

7.15 ANEXO 15

Tabla 46 ANOVA Comparación de líneas de regresión del Tiempo de Humectación Total en función de la Resistencia a la ruptura de las tabletas fabricadas de los diferentes excipientes co-procesados.

<i>Fuente</i>	<i>Suma de Cuadrados</i>	<i>Gl</i>	<i>Cuadrado Medio</i>	<i>Razón-F</i>	<i>Valor-P</i>
Resistencia a la ruptura(Kp)	176.135	1	176.135	2989.16	0.0000
Interceptos	75.1736	5	15.0347	255.15	0.0000
Pendientes	26.6895	5	5.33791	90.59	0.0000
Modelo	277.998	11			

La tabla 46 permite concluir que, debido, a que el valor de P para las pendientes es menor que 0.01, existen diferencias estadísticas entre las pendientes para los distintos valores de Excipiente con un nivel de confianza del 99%. Dado el valor-P para los interceptos es menor que 0.01, existen diferencias estadísticamente

significativas entre los interceptos para los diferentes valores de Excipiente con un nivel de confianza del 99%.

7.16 ANEXO 16

Tabla 47 ANOVA de absorción de agua (%) de los lotes fabricados con los diferentes excipientes co-procesados.

<i>Fuente</i>	<i>Suma de Cuadrados</i>	<i>Gl</i>	<i>Cuadrado Medio</i>	<i>Razón-F</i>	<i>Valor-P</i>
Entre grupos	39.0502	16	2.44064	18.41	0.0000
Intra grupos	20.2797	153	0.132547		
Total (Corr.)	59.3299	169			

La tabla 47 permite concluir que existe diferencia estadísticamente significativa entre los valores obtenidos de cantidad de agua absorbida (%) en función de cada excipiente porque el valor de P para los grupos es menor que 0.05, con un nivel de confianza del 95.0%

7.17 ANEXO 17

Tabla 48 Prueba de múltiples rangos para absorción de agua (%) por excipiente

Excipiente	Casos	Media	Grupos Homogéneos
Ludiflash ® 2	10	1.591	X
Ludiflash ® 1	10	1.866	XX
PEARLITOL® Flash 1	10	1.911	X
StarLac ®3	10	2.304	X
CombiLac® 3	10	2.36	X
StarLac ®2	10	2.36	X
PROSOLV® ODT 2	10	2.37	X
StarLac ®1	10	2.401	X
CombiLac® 1	10	2.408	X
Pharmaburst® 500 1	10	2.491	XX
Pharmaburst® 500 2	10	2.519	XX
Ludiflash ® 3	10	2.567	XX
Pharmaburst® 500 3	10	2.625	XX
CombiLac® 2	10	2.767	X
PEARLITOL® Flash 2	10	2.78	X
PROSOLV® ODT 1	10	3.501	X
PROSOLV® ODT 3	10	3.525	X

La tabla 48 nos indica mediante la prueba de Fisher LSD con un intervalo del 95.0% entre que excipiente-Lote hay diferencias o similitudes estadísticamente significativas, en la columna de grupos Homogéneos se representa con X's y si las X's se encuentran alineadas se refiere a que no hay diferencias estadísticamente significativas.

7.18 ANEXO 18

Tabla 49 ANOVA Comparación de líneas de regresión sobre el tiempo de desintegración(s) USP a diferentes resistencias a la ruptura (kp) de 3 excipientes co-procesados StarLac®, PEARLITOL® Flas y Pharmaburst® 500

<i>Fuente</i>	<i>Suma de Cuadrados</i>	<i>Gl</i>	<i>Cuadrado Medio</i>	<i>Razón-F</i>	<i>Valor-P</i>
SQRT(Resistencia a la ruptura(Kp))	0.013124	1	0.013124	0.00	0.9695
Interceptos	2814.27	2	1407.14	160.99	0.0000
Pendientes	73.7212	2	36.8606	4.22	0.0315
Modelo	2888.01	5			

La tabla 49 permite concluir que debido a que el valor de P es menor que 0.01 con un nivel de confianza del 99%, existe diferencias estadísticamente significativas entre las pendientes de los distintos valores de resistencia a las rupturas de los diferentes excipientes co-procesados con el tiempo de desintegración por la prueba Oficial USP en función de resistencia a la ruptura (kp).

7.19 ANEXO 19

Tabla 50 ANOVA Comparación de líneas de regresión sobre el tiempo de desintegración(s) USP a diferentes resistencias a la ruptura (kp) de 3 excipientes co-procesados Ludiflash®, PROSOLV® ODT y CombiLac®.

<i>Fuente</i>	<i>Suma de Cuadrados</i>	<i>Gl</i>	<i>Cuadrado Medio</i>	<i>Razón-F</i>	<i>Valor-P</i>
SQRT(Resistencia a la ruptura(Kp))	5.40885E6	1	5.40885E6	177.10	0.0000
Interceptos	5.95474E6	2	2.97737E6	97.49	0.0000
Pendientes	2.67407E6	2	1.33704E6	43.78	0.0000
Modelo	1.40377E7	5			

La tabla 50 permite concluir que debido a que el valor de P es menor que 0.01 con un nivel de confianza del 99%, existe diferencias estadísticamente significativas entre las pendientes de los distintos valores de los diferentes excipientes co-procesados con el tiempo de desintegración por la prueba Oficial USP en función de la resistencia a la ruptura (kp).

7.20 ANEXO 20

Tabla 51 ANOVA Comparación de líneas de regresión sobre el tiempo de desintegración(s) alterno a diferentes resistencias a la ruptura (kp) de los 6 excipientes co-procesados.

<i>Fuente</i>	<i>Suma de Cuadrados</i>	<i>Gl</i>	<i>Cuadrado Medio</i>	<i>Razón-F</i>	<i>Valor-P</i>
LOG(Resistencia a la ruptura(Kp))	41.0531	1	41.0531	1342.46	0.0000
Interceptos	103.535	5	20.7069	677.13	0.0000
Pendientes	10.9357	5	2.18715	71.52	0.0000
Modelo	155.524	11			

La tabla 51 permite concluir que debido a que el valor de P es menor que 0.01 con un nivel de confianza del 99%, existe diferencias estadísticamente significativas entre las pendientes de los diferentes excipientes co-procesados con el tiempo de desintegración alterna en función de la resistencia a la ruptura (kp).

CAPÍTULO 8 REFERENCIAS

- 1.-Venkatesh et al, ORALLY DISINTEGRATING TABLETS (ODTs)- A COMPREHENSIVE REVIEW, World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Vol 4, Issue 08, 2015
- 2.-Bowles,B.J.,Dziemidowicz, K., Lopez, F.L., Co-Processed Excipients for Dispersible Tablets –Part 1: Manufacturability, AAPS PharmaSciTech, Volume 19, Issue 6, 2018 págs 2598-2609.
- 3.-Ghale, G., Shimgé, K., Saruk, V., Fast Dissolving Tablets, Word Journal of Pharmaceutical Research, Volumen 7, Issue 16, 2018 págs. 427-438.
- 4.-Farmacopea Europea, 9ª. Edición European Pharmacopoeia Vol. 1. 2017Pág. 887
- 5.-Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM), Volumen 1.2014 Pág. 08
- 6.-Shaikh S., Khirsagar R.V., Quazi A. Fast disintegrating tablets: An Overview of Formulation and Technology. *Int J Pharmacy Pharm Sci. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. Vol 2, Issue 3, 2010 págs 9-15.
- 7.-Pawankumar Rai, A reviewe on: Oral Disersable Tablets, CSIR-indian Institute of Toxicological Research, Lucknow, Uttar Pradesh, India; Volumen 8, Issue 01, 2018 págs 414-433
- 8.-Gupta Dilip kumar, Bajpai Minakshi, Fast mouth dissolving and disintegrating tablet, A review, Int journal of research and devlopement in pharmacy and life science; vol.3, 2014 págs 949-958
- 9.-<https://lubrizolcdmo.com/blog/lyophilization-of-pharmaceuticals-an-overview/> 15/Nov/2019
- 10.- Nagasamy Venkatesh D, Kiran H.C, Shashikumar. S, Orally Disintegrating Tablets (ODTs)- A Comprehensive review, World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Volumen 4, Ussue 08, 2015
- 11.- P.A.Hannan, J.A Khan; Orodisersable system: A new approach in drug delivery system; Indian Journal of Pharmaceutical Sciences, Volumen 78, 2016, págs. 2-7
- 12.- Jorg Breitenbach , Melt extrusión: from process to drug delivery technology, Volumen 54, Issue 2, 2002, págs. 107-117.
- 13.- Satbir Sing, Fast Dissolving Drug Delivery Sistem: Formulation, preparation techniques and evaluation, Universal Jorunal of Pharmaceutical Research, India, Volumen 3 Issue 4, 2018
- 14.- <http://www.bakerperkinsgroup-es.com/content/1/632/extrusoras-de-doble-tornillo-para-aplicaciones-farmaceuticas.html> 17/nov/2019
- 15.- Rana. A., Khokra,S.L., Chndel.A.,Nanda, G.P., & Sahu.R.K , Overiew on roll compactation/dry granulation process. Pharmacologyonline, II 2011, págs. 286-298

-
- 16.- Larry L. Augsburger, Pharmaceutical Dosage Forms: Volumen 1: Operations and Mechanical Properties Tablets era Edición, Informa Heralthcare; USA, 2008 pásg. 555-561
- 17.- Chowdary, Recent Research on Orodispersable Tablets- A review, International Research Journal of Pharmaceutical and Applied Sciences, Volumen 4, 2014 págs 64-73
- 18.- Parijat Pandey, Mandeep Dahiya , Oral Disintegrating Tablets: A Review , International Journal of Pharma Research & Review, Volumen 5, Issue 01, 2016
- 19.-Aher Smita S., Saudagar R.B., Shinde Mayuri , Review: Fast Dissolving Tablet, International Journal of Current Pharmaceutical Research, Volumen 10, Issue 2, 2018
- 20.-<https://www.catalent.com/oral-dose/oral-technologies/orally-disintegrating-tablets/#>, 15Nov2019
- 21.-Vikas Anand Saharan Current Advances in Drug Delivery Through Fast Dissolving/ Disintegrating Dosage Forms, Editorial Bentham e Books, 1ra edición, India, 2017, págs.. 31-37, 50-55, 63, 64, 69-86, 100-132, 175-201, 318-333, 380-429
- 22.-<https://www.adarepharma.com/our-technologies/pharmaceutical-technologies/advatab> 16Nov2019
23. -Aulton, M.E, & Taylor,K.M. Aulton's Pharmaceutics The design and Manufacture of Medicines. (4 ta edicón. Edinburgh: Elsevier Ltd. 2013
24. - Subhashis Debnath, C. Navya Yadav, N. Nowjiya, A Review On Natural NBinders Used in Pharmacy, Asian Journal of Pharmaceutical Research, Vol. 09, Issue 01, 2019, págs. 55-60.
25. -Nagpal,N., Kaur,P. Kumar, R., Rahar, S.,Dhawan, R., & Arora,M., Pharmaceutical Diluents and Their Unwanted Effects: A review. Bulletin of Pharmaceuticañ Research, Vol. I Issue =2, 2016, Págs. 45-49.
26. -Owles, B.J., Dziemidowicz, K., Lopez, F.L. et al. Co-Processed Excipients for Dispersible Tablets–Part 1: Manufacturability. AAPS PharmSciTech 19, 2598–2609 , 2018
27. - Brahmaiah Bonthagarala, Prasanth Pasumarthi, Katta Vamsi Kiran, Formulation and evaluation of orodispersable Atenolol maleate Tablets: A comparative study on Natural Superdesintegrants and synthetics super disintegrants; International Journal Research Ayurveda Pharmaceutical, Vol 05, Issue 02, 2014.
- 28 . - Swapna Mane, Ritesh Bathe, A review on- Fast Disintegrating Drug Delivery System, IJSRST, Volumen 06, Issue 01, 2019, ISSN on line: 2396-602X.
- 29 .- Singh Vishwarath P., Kamboj Meenakshi, Fast Dissolving Tablets” An Opportunity in Novel Drug Delyvery System”, World Journal Of pharmaceutical Research, Volumen 8, Issue 8, 2019, Págs. 465-485.
- 30.-Parind Mahendrakumar D,Celine Valeria Liew, Paul Wan Sia Heng, Review of Disintegrants and the Disintegrations Phenomema, Jorunal of Pharmaceutical Sciences, 2016, Págs. 2545-2555.

31.- Debjit Bhowmik, Chiranjib.B, "Emerging Trends of Disintegrants used in Formulation of Solid Dosage Form". Scholars Research Library, Der Pharmacia Lettre, 2010,495-504.

32.- Hannan PA. Khan JA, Khan A, Safiullah S., Oral dispersible system: a new approach in drug delivery system, Indian Journal of Pharmaceutical Science, 2016; Volumen 78; Págs 2-7.

33.- Li,J., & Wu, Y., Lubricants in Pharmaceutical Solid Dosage Forms. Lubricants, II , 2014, págs.. 21-43

34.- Garg Ashish y Gupta M.M, Mouth dissolving tablets: A review. J of Drug Del. & Ther, Vol 03, 2013, Págs. 207-214

35.- B. Mamatha, D. Srilatha , C.H. Sivanarayani, Co-processed excipients: An Overview,World Journal of Pharmaceutical Research, Volume 06, Issue 15 , 2017. Págs. 224-237

36.- Harsha Kathpatia, Kishari, Jugi, Co-processed Excipients a review; World Journal of Pharmaceutical Research, Volume 03, Issue 2, 2014.

37.- SongTao Wang, JinZhi Li, Xiao Lin, Novel coprocessed excipients composed of lactose, HPMC, and PVPP for Tableting and its application, International Journal of Pharmaceutics, 2015.

38.- Maulin A. Patel, Prashany L. Pingale, Hing Functionality Coprocessed Excipients: A review, World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical sciences, Volumen 3, Issue 3, 2014. Págs. 795-806.

39.- Sreekanth B, Ajay K, Suman D. Co-processed excipients: a review. Int. J Curr Trends Pharm Res. Volumen 01, 2013, Págs. 205–214.

40.-https://www.irspharma.com/pharma_en/products-services/excipients/hfe/high-functionality-excipients.php Consultada el 15/Nov/2019

41.-<https://www.pharmatutor.org/articles/overview-of-co-processed-pharmaceutical-excipients-formulation-aspects?page=2%2C0> Consultado 17/Nov/2019

42.- Kampanart Huanbutta, Mohd. Fadli Asmani; Development and Evaluation of Diclofenac Sodium Oral Dispersible Tablet (ODT) Formulation using Different Types of Co-excipients; IJPS; Volume 14, 2018.

43.- K.P.R. Chowdary, K.Ravi, Recent Research on Orodispersible Tablets – A Review, International Research Journal of Pharmaceutical and Applied Sciences, Volume 4, Issue 01, 2014, Págs 64-73.

44.- Ashwin Shine, Vishal Yadav, Vinay Gaikwad; Fast Disintegration Drug Delivery System; A review; International Journal of Pharmaceutical Science and Research, 2017.

45.- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542278/> 19/Nov/2019

46.- <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00455> 19/Nov/2019

-
- 47.- http://www.facmed.unam.mx/bmnd/gi_2k8/prods/PRODS/Loratadina.htm 19/Nov/2019
- 48.- MEGGLE Excipients & Technology: Product Information:StarLac® Obtenido de: <https://www.meggle-pharma.com/es/lactose/14-starlac.html> 21/ Nov/2019
- 49.- BASF Technical Information: Ludiflash® Obtenido de: <https://pharmaceutical.basf.com/en/Drug-Formulation/Ludiflash.html> 21/Nov/2019
- 50.- JRS PHARMA, Información Técnica: PROSOLV® ODT, Obtenido de : https://www.jrspharma.com/pharma_en/products-services/excipients/hfe/prosolv-odt-g2.php 22/Nov/2019
- 51.- SPI Pharma, Información Tecnica: Pharmaburst® 500, Obtenido de: <https://www.spipharma.com/en/products/drug-delivery-systems/pharmaburst-500/> 22/Nov/2019
- 52.- MEGGLE Excipients & Technology: Product Information:CombiLac® Obtenido de: <https://www.meggle-pharma.com/es/lactose/25-combilac.html> 22/Nov/2019
- 53.- ROQUETTE Información Tecnica: PEARLITOL® Flash, Obtenido de: <https://www.roquette.com/pharma-and-nutraceuticals-coprocessed-mannitol-starch> 22/Nov/2019
- 54.- Raymond C. Rowe, Paul J Sheskey and Marian E Quinn “ HandBook of Pharmaceutical Excipients” 6^{ta} Edition., Editorial, Pharmaceutical Press, London Chicago, 2009, Págs. 608,609,667,668.
- 55.- JRS PHARMA, Información Técnica: PRUV® Obtenida de: https://www.jrspharma.com/pharma_en/technical-info/brochures/brochures/pruv.php 22/nov/2019
- 56.- Farmacopea de los Estados Unidos de América (USP) 41 NF 36, 2019 <616>, <701>,<1174>, <1216>,8895
- 57 .- James I.Wells, Pharmaceutical Preformulation the physicochemical properties of drug substances , 1 ra edición, Editorial Ellis Horwood Limited, Chichester, England 1988, Págs.192-214.
- 58 .- Larry L. Augsburger, Stephen W. Hoag, Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. Unit Operations and Mechanical Properties, 3 ra Edición. Editorial Informa healthcare, New York, London, 2008.
- 59.- Ashish Garg, M.M. Gupta, Mouth Dissolving Tablets: A review, Jorunal of drug delivery & therapeutics; Volumen 03, 2013, Págs. 207-214
- 60.- Ujjwal Naitiyal, Satinderjeet Singh, Fast Dissolving Tablets as A Novel Boon: A review, Jorunal pf Pharmaceutical, Chemical and Biological Sciences, 2014