



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

**TÍTULO: Elaboración de comprimidos de rápida
disolución**

Autor: Yvonne del Val Sabugo

Fecha: Junio de 2019

Tutor: Santiago Torrado Durán

ÍNDICE

RESUMEN.....	2
INTRODUCCIÓN	2
OBJETIVOS.....	3
METODOLOGÍA	3
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	4
1. FORMAS FARMACÉUTICAS Y TECNOLOGÍA DE FABRICACIÓN	4
2. PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS	8
3. CARACTERÍSTICAS FARMACOTÉCNICAS	9
3.1 Aspecto - dimensiones:	9
3.2 Resistencia a la rotura:	11
3.3 Tiempo de disgregación	11
3.4 Perfil de disolución.....	12
4. EFICACIA	14
5. CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS	15
6. CONDICIONES ESPECIALES DE MANIPULACIÓN.....	16
CONCLUSIONES	17
BIBLIOGRAFÍA.....	18

RESUMEN

Según la **sociedad española de alergología e inmunología clínica**, un 30% de la población española se ve afectada por algún tipo de alergia. A esto se le añade que la prevalencia es cada vez mayor. Uno de los grupos farmacoterapéuticos más utilizados para su tratamiento son los antihistamínicos. Es por ello, que se ha procedido a estudiar uno de los más prescritos, la **ebastina**.

En este trabajo se evalúan distintos comprimidos de ebastina disponibles en el mercado, estudiando sus propiedades farmacocinéticas y características farmacotécnicas. De esta manera, se pretende conocer cuál es la mejor presentación de ebastina para el alérgico. Enfocándonos sobre todo en que el inicio de acción sea lo más rápido posible, para así conseguir un temprano alivio de los síntomas.

Una vez conocidas las características farmacocinéticas y farmacotécnicas sobre las distintas presentaciones sólidas de ebastina, se intentará relacionarlas con las preferencias que muestran, los pacientes con rinitis alérgica, a la hora de elegir forma farmacéutica.

INTRODUCCIÓN

La **alergia** es una respuesta de hipersensibilidad del sistema inmune frente a sustancias extraña (alérgenos) que identifica como nocivas. Dentro de las enfermedades alérgicas más frecuentes nos encontramos con; rinitis alérgica, urticaria, dermatitis alérgica de contacto, alergia alimentaria y anafilaxia. ¹ Es importante tener en cuenta que aunque su padecimiento no implique un riesgo para la vida, puede llegar a afectar a la calidad de esta. ²

Los **antihistamínicos** son el grupo de fármacos más utilizados en el tratamiento de la alergia. Este grupo actúa antagonizando los receptores de histamina, en concreto, los receptores H₁. Se han clasificado en tres subgrupos: “clásicos”, “de segunda generación” y “de tercera generación o nueva generación”.

Dentro de los antihistamínicos **clásicos** nos podemos encontrar con: dexclorfeniramina, difenhidramina, prometazina, hidroxicina y ketotifeno entre otros. Estos se caracterizan por ser capaces de atravesar la barrera hematoencefálica, teniendo por tanto acción sedante, reacción adversa que les caracteriza. ^{1,3}

Por otro lado se encuentran los antihistamínicos de **segunda generación**, estos son más selectivos por el receptor H₁ que los mencionados anteriormente. A su vez, presentan una lipofilia escasa o nula lo que hace que no atraviesen la barrera hematoencefálica. Esto se traduce en reacciones adversas diferentes, por ejemplo producen una menor sedación. Dentro de los antihistamínicos de esta generación nos podemos encontrar con; cetirizina, loratadina, rupatadina, epinastina, ebastina, bilastina y azelastina entre otros. ^{1,3}

Por último podemos encontrarlos con metabolitos activos y enantiómeros de antihistamínicos de la segunda generación, a los cuales se les ha denominado antihistamínicos de **tercera generación** o de **nueva generación**. Tales como la levocetirizina, metabolito de la cetirizina o la desloratadina, metabolito de la loratadina. ⁴

La diferencia es, por ejemplo, que la desloratadina es más potente que la loratadina y por ello la dosis necesaria para tratar los síntomas será menor. Asimismo, en este caso se evita el efecto de primer paso hepático, con lo cual, se elude la posible variabilidad interindividual.⁵

Este trabajo se ha centrado en un antihistamínico de segunda generación, la **ebastina**. Siendo este el principalmente prescrito, como se puede ver en la imagen a continuación:

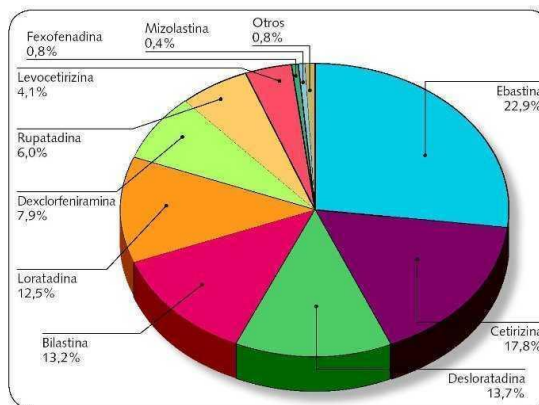


Imagen: porcentaje de ventas en unidades por principios activos 2016.⁴

Se trata de un principio activo con estructura piperidínica que actúa como **antagonista del receptor histaminérgico 1 (H-1)**. De esta forma, provoca una disminución de los efectos que supondría la liberación de histamina (prurito, broncoconstricción...). Se caracteriza por antagonizar el receptor de forma específica, competitiva y reversible.⁷

OBJETIVOS

Los objetivos de este trabajo son:

- Estudio de los comprimidos convencionales, comprimidos bucodispersables y liofilizados orales. Conocer en que difieren y sus **procesos tecnológicos de obtención**.
- Describir las **propiedades farmacocinéticas** del comprimido convencional y del liofilizado oral.
- Estudio de las **características farmacotécnicas** del comprimido convencional, comprimido bucodispersable y del liofilizado oral, y ver en qué se diferencian.
- Evaluar la **preferencia** de los pacientes, con rinitis alérgica, en la elección de la forma farmacéutica.

METODOLOGÍA

Para el desarrollo de este trabajo se ha procedido a realizar una búsqueda bibliográfica en distintas fuentes de información, tales como artículos científicos y libros especializados en Tecnología Farmacéutica.

Asimismo, se han utilizado bases de datos como Pubmed y Google Académico, donde las palabras clave para encontrar recursos de calidad han sido: “ebastine”, “fast-dissolving tablets”, “ebastine FDT”, “orally disintegrating Tablets”, “disintegrating tablets”, “Zydis technology”, “bioequivalence”, “formulation technology”, “preference in patients”, “acceptability” y “acceptance survey”.

Una vez encontrados varios artículos, se llevo a cabo la lectura y comprensión de estos para determinar aquellos cuyo alcance se ajustaba a los objetivos de este trabajo.

Otra fuente de información utilizada es el Centro de Información de Medicamentos (CIMA) de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ha sido clave consultar la ficha técnica de las distintas presentaciones de ebastina, para conocer si había semejanzas en la concentración máxima que se alcanzaba de dicho principio activo, así como el tiempo que tardaba en alcanzarse.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1. FORMAS FARMACÉUTICAS Y TECNOLOGÍA DE FABRICACIÓN

La **administración de fármacos por la vía oral** es lo más aceptado por los pacientes y la industria. Se trata de la vía más cómoda, económica y segura, por ello siempre será de elección cuando sea posible.⁸

La **ebastina** puede presentarse en distintas formas farmacéuticas de administración por la vía oral. En España, están comercializados los comprimidos, comprimidos recubiertos, comprimidos bucodispersables, liofilizados orales, cápsulas y solución oral.⁶ Este trabajo se centra en los comprimidos convencionales, comprimidos bucodispersables y liofilizados orales.

Según la Real Farmacopea Española (RFE), los **comprimidos** “son preparaciones sólidas que contienen una dosis unitaria de uno o más principios activos”. Se trata de una definición global de este grupo farmacéutico. Dentro de él, existen varios tipos que se diferenciarán en distintos aspectos, pudiendo ser uno de ellos el proceso de fabricación. Es por eso que la RFE indica que, los comprimidos pueden obtenerse por distintos procedimientos tales como la compresión, extrusión, moldeo o liofilización.⁹

Centrándonos en los bucodispersables, según la RFE, “los **comprimidos bucodispersables** son comprimidos no recubiertos destinados a ser colocados en la boca, donde se dispersan rápidamente antes de ser tragados”.⁹

Y por último, se encuentran incluidos dentro de la monografía de los comprimidos, los **liofilizados orales**. Según la RFE, “son preparaciones sólidas destinadas a ser colocadas en la boca o a ser dispersadas (o disueltas) en agua antes de su administración”.⁹

Respecto a los **procesos tecnológicos** necesarios para la elaboración de comprimidos son variados. La elección de uno u otro depende del tipo de comprimido que se desee obtener. Para la fabricación de **comprimidos convencionales**, se utilizan procesos de compresión. Mientras que para los **comprimidos bucodispersables**, puede recurrirse a un proceso de compresión o liofilización. Aunque en el caso de la ebastina, todos los comprimidos bucodispersables recogidos en el CIMA se han elaborado por compresión. Por último, para la obtención de **liofilizados orales**, el proceso de fabricación a llevar a cabo es la liofilización.


A continuación se procede a detallar los distintos procesos tecnológicos. El método clásico para la elaboración de **comprimidos convencionales**, implica una granulación por la vía húmeda o seca junto con un proceso de compresión directa. De esta forma, se obtienen comprimidos con una dureza adecuada que permite que resistan tanto a la manipulación como al transporte. Sin embargo, no presentan una rápida disgregación a nivel de la cavidad oral puesto que no están diseñados para ello.⁸


A su vez, también es posible la obtención de **comprimidos bucodispersables** utilizando el método clásico anterior. Aunque para conseguir que se dispersen rápidamente en la boca, característica que les diferencia de los comprimidos convencionales, es necesario incorporar excipientes con gran capacidad de disgregación, conocidos como **superdisgregantes**. Así como diluyentes y enmascadores del sabor. En este caso, obtendremos comprimidos con una menor resistencia mecánica que hará que sean más frágiles.⁸

Además del método clásico, se han desarrollado novedosos procedimientos para la obtención de estos también por compresión. Nos podemos encontrar con las tecnologías OraSolv, DuraSlov, AdvaTab y WowTab.¹⁰ La utilización de una u otra nos llevará a obtener pequeñas diferencias en la forma farmacéutica final.

- **OraSlov** y **DuraSlov** utilizan un sistema de baja-efervescencia^{10,11} gracias al empleo de agentes disgregantes efervescentes, pero las fuerzas de compresión utilizadas son distintas.¹¹ De tal forma que con DuraSlov obtendremos comprimidos bucodispersables de mayor dureza y más resistentes que tendrán un almacenamiento más económico que los producidos con OraSolv.^{8,10,12,13}
- **AdvaTab** ofrece la posibilidad de microencapsular el principio activo, enmascarando así un sabor desagradable.¹⁰
- **WowTab** destaca por los excipientes utilizados, se trata de una mezcla de sacáridos. Donde se emplea un tipo de sacárido caracterizado por tener una rápida velocidad de disolución pero poca compresibilidad (manitol, lactosa). Y otro tipo de sacárido, que aporta una dureza adecuada pero su tiempo de disgregación es lento (maltosa, maltitol).^{8,11,12,13} Por tanto, cada tipo contribuye con una serie de características que permite obtener como producto final un comprimido con una elevada capacidad de disgregación y una dureza adecuada.^{8,13}

A continuación se muestran dos presentaciones de ebastina comercializadas en España con sus correspondientes excipientes.

Presentación comercial	Excipientes
<p data-bbox="220 1659 730 1727"><u>Ebastina flas cinsa 10 mg comprimidos bucodispersables EFG</u></p> 	<p data-bbox="815 1659 1353 1765">Lactosa monohidrato (diluyente¹⁴) Celulosa microcristalina 101 (diluyente y disgregante¹⁵)</p> <p data-bbox="799 1765 1369 1839">Croscarmelosa sódica (superdisgregante¹⁴) Aspartamo (E-951)</p> <p data-bbox="794 1839 1374 1912">Estearato de magnesio (agente antifricción¹⁴) Sílice coloidal anhidra (agente antifricción¹⁴) Aroma de menta</p>

<p><u>Ebastina cinsa 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG</u></p> 	<p><i>Núcleo:</i> Sílice coloidal anhidra (agente antifricción¹⁴) Celulosa microcristalina (diluyente y disgregante¹⁵) Croscarmelosa de sodio (superdisgregante¹⁴) Estearato de magnesio (agente antifricción¹⁴)</p> <p><i>Recubrimiento:</i> Hipromelosa Dióxido de titanio Macrogol 400</p>
---	---

Aunque se puede observar superdisgregante en ambos casos, la **croscarmelosa sódica**. El comprimido bucodispersable elaborado por compresión incorpora una cantidad muy superior de este excipiente, en comparación con el convencional. Respecto a este excipiente, puede utilizarse tanto en compresión directa como en granulación húmeda.¹⁶

Por último, los **liofilizados orales** requieren un proceso tecnológico denominado **liofilización**. El cual se define como “un sistema de desecación que consiste en eliminar el agua contenida en un material por medio de una congelación y posterior sublimación del hielo formado”.¹⁷ El comprimido formado presenta una elevada porosidad y por ende, se disuelve rápidamente al entrar en contacto con la saliva. Cabe mencionar que la utilización de este tipo de tecnología requiere que el principio activo cumpla una serie de características⁸, tales como:

- Ser insoluble en agua. Este parámetro no supone un impedimento. Se pueden formular principios activos hidrosolubles, pero implican una limitación en la dosis e incrementan la dificultad del proceso.
- Tener un tamaño de partícula pequeño.
- Ser estable en suspensión.

Existen tecnologías patentadas basadas en el proceso de liofilización. Estas son Zydis® y Lyoc®.^{8,10} A continuación se procede a desarrollarlas.

- Tecnología Zydis®:

Tecnología que lleva a cabo la liofilización de una solución, suspensión acuosa o emulsión del fármaco. El principio activo se dispersa en una matriz formada por un polímero y un sacárido, disueltos en agua.^{8,10,12}

Según esta técnica, en función de la solubilidad del principio activo, puede disolverse o dispersarse, formando una suspensión homogénea para la posterior dosificación en el blíster de liofilización. Si utilizamos un principio activo lipófilo (en suspensión), la dosis de este puede ser hasta 400 mg. Mientras que si se quiere liofilizar un fármaco hidrosoluble, está limitado a 60 mg.^{9,10,16}

Finalmente, al ponerse en contacto con la saliva, esta penetra rápidamente y se disgrega en menos de 10 segundos.¹⁰


El inconveniente que se le atribuye a esta tecnología es el elevado coste así como la poca estabilidad ante temperaturas elevadas y/o presencia de humedad.¹⁹

- Tecnología Lyoc®:

Tecnología que lleva a cabo la liofilización de una emulsión oleo-acuosa dispuesta directamente en el blíster.^{10,18} Se utiliza un agente de carga con el fin de mejorar la homogeneidad de la emulsión para evitar la sedimentación.

La alta proporción necesaria de relleno hace que el compuesto final, una forma sólida y porosa, no sea tan porosa y por tanto presente un proceso de disgregación más lento.^{10,11} Gracias a esta técnica podemos utilizar elevadas dosis pero como inconveniente, presenta una baja resistencia mecánica.¹⁸

Los excipientes utilizados en la liofilización suelen ser **manitol** y **gelatina**.

Presentación comercial	Excipientes
<p><u>Ebastel Forte Flas 20mg liofilizados orales</u></p> 	<p>Gelatina (E-441) Manitol (E-421) Aspartamo (E-951) Aroma de menta</p>

- El **manitol** es un polialcohol que se adiciona como agente de carga. Su finalidad es incrementar el contenido de sólido total en la formulación consiguiendo de esta forma una matriz de estructura firme. Entre las ventajas que aporta como excipiente podemos encontrar:²⁰
 - Confiere una estructura sólida a la forma farmacéutica.
 - Facilita la desecación primaria (proceso de sublimación).
 - No es un excipiente higroscópico.
 - Es fácil de reconstituir.
 - Da lugar a un liofilizado oral con una elevada temperatura de colapso además de conferir estabilidad.
- La **gelatina** tiene como finalidad modificar la temperatura de colapso.^{14,21} Se utiliza como agente de carga, agente de suspensión y aglutinante.²⁰

Y, en concreto, en esta formulación de Ebastina Flas liofilizado oral observamos la adición de **aspartamo**. En este caso se utiliza como edulcorante.²⁰

La utilización de esta técnica, y por tanto el uso de los liofilizados orales va a tener una gran ventaja, la rápida disgregación. Además del efecto que dejan en la boca del paciente por su rápida fusión con la saliva.¹⁸

No obstante la producción de estas formas farmacéuticas implica un proceso muy costoso y lento. A su vez, el producto obtenido es poco estable y frágil lo que supone la utilización de envases adaptados a estas formas farmacéuticas.^{12,18}

Aun así, la demanda de estas formas farmacéuticas ha aumentado en la última década, dando lugar a un rápido crecimiento en la industria ya que, como veremos más adelante, implican un mejor cumplimiento por parte del paciente.¹³

2. PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

La **farmacocinética** se define como los efectos que ejerce el organismo sobre el fármaco, y engloba su absorción, distribución, metabolismo y excreción. La farmacocinética, tanto de la ebastina como la de su metabolito activo carebastina, es lineal dentro del rango de dosis terapéuticas recomendadas de 10 a 20 mg.⁶

A nivel de la **absorción**, la ebastina se absorbe de forma rápida en el intestino. La concentración plasmática máxima (C_{max}) alcanzada de **carebastina** tras administrar una dosis de 10 y 20 mg, son 80-100 ng/ml y 157 ng/ml respectivamente. Por otro lado, el tiempo al que se alcanza el efecto máximo (T_{max}) es a las 2,6 - 4 horas para la dosis de 10 mg y a las 1 - 3 horas para la dosis de 20 mg.⁶

Estos datos corresponden para la ebastina tanto en su forma de comprimido recubierto, y liofilizado oral.⁶ Otros datos farmacocinéticos aportados por un estudio²² es el área bajo la curva (AUC):

Parámetros farmacocinéticos	Dosis	Comprimido convencional	Liofilizado oral
C _{max} (ng/ml)	10 mg	76.4 ± 29.9	76.1 ± 27.8
	20 mg	179.6 ± 52.0	178.1 ± 55.5
T _{max} (h)	10 mg	4.9 ± 1.0	4.9 ± 1.2
	20 mg	58.2 ± 1.1	5.2 ± 1.0
AUC (ng x h / mL)	10 mg	1954 ± 715	1969 ± 753
	20 mg	5247 ± 1340	5412 ± 1677

Dos medicamentos son **bioequivalentes** si, “son equivalentes farmacéuticamente y si su biodisponibilidad después de su administración a la misma dosis es similar, igual que sus efectos, tanto en seguridad como eficacia”. Y, donde las diferencias en los parámetros farmacocinéticos sean: ± 20% para AUC y ± 30% para C_{máx} y T_{máx}.²³

Y siendo la **biodisponibilidad**, “la velocidad y cantidad en que el principio activo se libera de su forma farmacéutica y se absorbe alcanzado el torrente circulatorio, resultando así disponible en el lugar de acción y ejerciendo su efecto terapéutico.”²³

Conociendo por tanto que se acepta como formas farmacéuticas bioequivalentes aquellas con igual composición tanto cualitativa como cuantitativa²³ y teniendo en cuenta los datos aportados. Se puede concluir con que **existe bioequivalencia** entre las distintas formulaciones de ebastina de 10 y 20 mg.²²

A nivel de su **distribución**, tanto la ebastina como la carebastina presentan una alta unión a proteínas plasmáticas (mayor o igual al 95%). Y su volumen de distribución es de 2 L/Kg.²⁴

En cuanto a su **metabolismo**, la ebastina sufre un **intenso efecto de primer paso hepático**. A este nivel, la Ebastina se hidroxila por CYP2J2 a hidroxiebastina y posteriormente se carboxila por CYP2J2 y CYP3A4 formándose **carebastina**, su **metabolito activo** (aproximadamente más del 90%).²⁵ Es por ello que se miden los niveles de carebastina y no los de ebastina, los niveles de esta última llegan a ser extremadamente bajos.²⁶

Es importante tener en cuenta que ciertos medicamentos pueden ejercer una acción inhibitoria o potenciadora del citocromo P-450 (grupo de enzimas formado por CYP3A4 y CYP2J2 entre otros). Por ello, la administración concomitante de medicamentos como itraconazol, ketoconazol y eritromicina provoca un aumento de los niveles plasmáticos de ebastina, puesto que actúan inhibiendo su metabolismo por CYP3A4.^{6,7}

Por último, respecto a su **eliminación**, su principal vía de eliminación parece ser la excreción renal. Aproximadamente el 66% del fármaco se elimina en la orina en forma de metabolitos conjugados. Su aclaramiento es de 4,8 L/ h y la vida media de la carebastina es aproximadamente 16 - 25 horas.²⁶

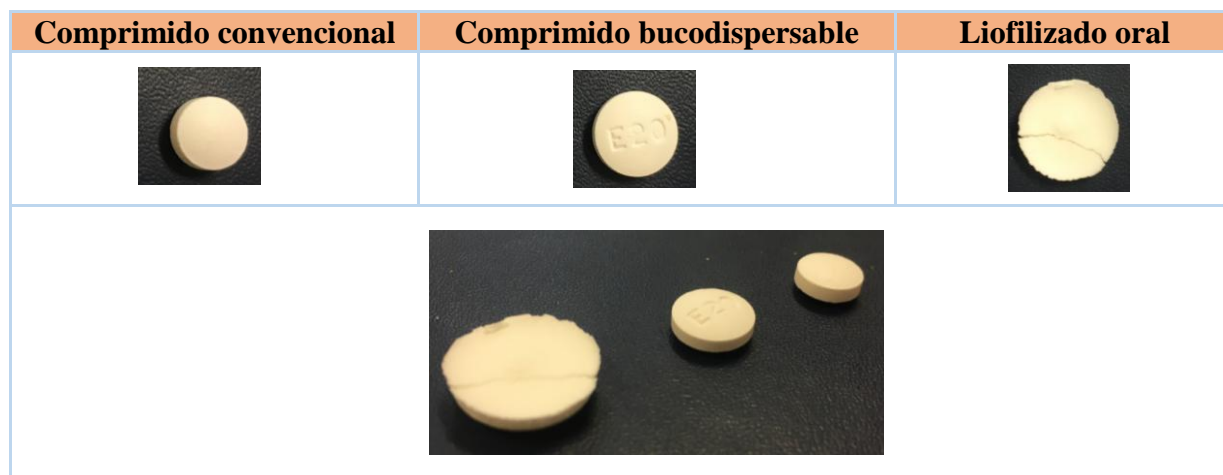
3. CARACTERÍSTICAS FARMACOTÉCNICAS

Las características farmacotécnicas objeto de estudio son: aspecto, dimensiones, resistencia a la rotura, tiempo de disgregación y perfil de disolución.

3.1 Aspecto - dimensiones:

Las formas farmacéuticas de ebastina estudiadas presentan un color blanco, y tanto en su acondicionamiento como en el propio comprimido, se observan diferencias entre aquellos obtenidos por compresión y aquellos obtenidos por liofilización.⁷

A continuación se recoge un conjunto de imágenes del aspecto de los diferentes comprimidos de ebastina.



Podemos ver que todos ellos son de color blanco, pero existe una gran diferencia en su tamaño. En concreto, los **diámetros** de los comprimidos⁶ son:

- 8 mm en el caso del comprimido convencional.
- 9 mm en el caso del comprimido bucodispersable.
- 14 mm en el caso del liofilizado oral.

A partir de estos datos podemos pensar que el comprimido que más rápido se disgregaría y disolvería sería el convencional, puesto que al tener un menor tamaño tiene una mayor superficie específica. Sin embargo, el que más rápido se disgrega, como se verá más adelante, es el liofilizado oral. Esto se debe a que la rápida disgregación y disolución vienen dadas por la técnica utilizada en la fabricación de estas formas farmacéuticas y no por su tamaño.

En la siguiente tabla se recogen las imágenes del acondicionamiento primario, el blíster.



Podemos encontrar que ninguno de los blísteres es igual. Presentan distinto tamaño y en el caso del comprimido bucodispersable y el liofilizado oral se incide en el lugar por donde se debe abrir.

Por último un parámetro a tener en cuenta en este apartado es el **peso**. Existen diferencias entre los comprimidos. Los pesos son: ⁶

- 0,2038 g el comprimido convencional.
- 0,1985 g el comprimido bucodispersable.
- 0,0463 g el liofilizado oral.

Todos estos parámetros son relevantes puesto que el **aspecto** supone una característica farmacotécnica muy importante. Un estudio ²⁷ recoge la importancia que los pacientes (n = 7686) dan a este parámetro. Para un 81.11% es importante que el tamaño de la formulación sea pequeño.

En relación al aspecto, este mismo estudio ²⁷, recoge el grado de satisfacción de los pacientes con el aspecto de las formulaciones liofilizadas. Se puede observar que el 78.54 % estaba conforme con la forma de la formulación y un 81.72% con el tamaño de la formulación.

Aun así, esta característica farmacocinética no supone una diferencia relevante entre el comprimido y el liofilizado puesto que las puntuaciones que dan los pacientes de un estudio ²⁸ son similares entre ambos:

Tratamiento	n	Forma farmacéutica	Apariencia	Tamaño	Forma	Ref.
Ebastina comprimido vs Ebastina FDT	420	Comprimido	6,8/10	7,06/10	7,24/10	(28)
		Liofilizado oral	7,4/10	7,38/10	7,55/10	

Por tanto, podemos ver que el aspecto es una característica relevante para los pacientes a la hora de elegir una forma farmacéutica. Pero en este caso, las diferencias existentes no condicionan en la elección de un comprimido u otro.

3.2 Resistencia a la rotura:

Este parámetro es evaluado por el **ensayo de resistencia de los comprimidos a la rotura**, el cual mide “la fuerza necesaria para provocar su rotura por aplastamiento”.⁹

Los comprimidos bucodispersables y liofilizados orales tiene una menor resistencia que los comprimidos convencionales. Esto tiene como finalidad conseguir una rápida disgregación. Sin embargo, supone un inconveniente, son más frágiles.⁸

3.3 Tiempo de disgregación

El tiempo de disgregación es evaluado a partir del **ensayo de disgregación** recogido en la RFE. Donde se define disgregación, como “el estado en el que cualquier residuo de la unidad es una masa blanda que no tiene ningún núcleo firme palpable”. La finalidad es evaluar si las formas farmacéuticas objeto de estudio se disgregan en el tiempo adecuado, cuando se disponen en un medio líquido con unas determinadas condiciones experimentales.⁹

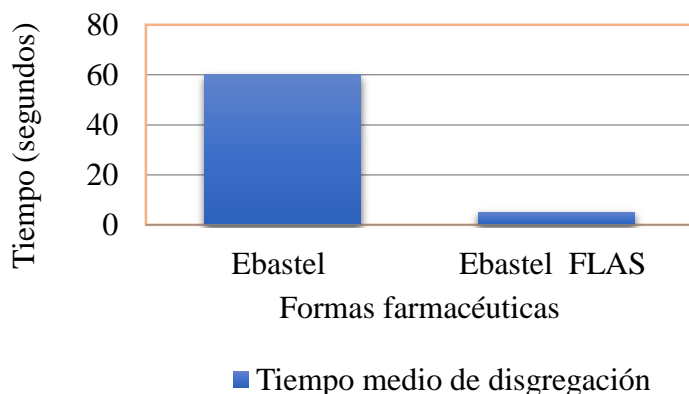
El utillaje utilizado en este ensayo consta de: una cesta porta-tubos y un vaso de precipitados, junto con un dispositivo que permita un movimiento ascendente y descendente de la cesta con una determinada frecuencia. Además de un sistema termostático para establecer las condiciones idóneas de temperatura. Asimismo se incorporará el disolvente adecuado, en este caso agua.⁹

El procedimiento consiste en poner la forma farmacéutica en cada uno de los tubos que conforman la cesta porta-tubos. A continuación se pone en marcha el dispositivo. Al transcurrir el tiempo establecido, se evaluará el estado de los comprimidos sometidos al ensayo, comprobando que todo este disgregado al completo.

- Los comprimidos convencionales, en el caso de la ebastina mayoritariamente son comprimidos recubiertos con película, satisfacen el ensayo si se disgregan en un tiempo inferior a 30 minutos. Si 1 o 2 de los comprimidos no se hubiesen disgregado, habría que repetir con 12 unidades adicionales, teniéndose que disgregar al menos 16 del total de las 18 (6 + 12).⁹
- Los comprimidos bucodispersables, satisfacen el ensayo si se disgregan en un tiempo inferior a 3 minutos. Si 1 o 2 de los comprimidos no se hubiesen disgregado, habría que repetir con 12 unidades adicionales, teniéndose que disgregar al menos 16 del total de las 18 (6 + 12).⁹

- Los liofilizados orales, satisfacen el ensayo si los 6 se disgregan en un tiempo inferior a 3 minutos.⁹

Por tanto, tanto los liofilizados orales como los comprimidos bucodispersables tienen tiempos de disgregación muy inferiores al de los comprimidos convencionales. Un estudio²² realizado con comprimidos convencionales y liofilizados orales de ebastina de 10 y 20 mg, muestra los siguientes resultados:



Como se puede ver en la gráfica, el tiempo de disgregación de la ebastina obtenida por liofilización (liofilizado oral – flas) es de 5 segundos. Mientras que el de la ebastina, en su forma de comprimido convencional, es de 60 segundos. El liofilizado oral se disgrega mucho más rápido que el comprimido convencional.²⁶

Y respecto a la diferencia entre los comprimidos bucodispersables y liofilizados orales en el tiempo de disgregación, es mínima. Esto se puede observar en la siguiente imagen¹⁰:

Table III: Comparison of product characteristics of various technologies for orally disintegrating tablets.

Technology platform	FDA Guidance (2)	Lyophilized		Compressed tablet		
Product Characteristic*		Zydis and QuickSolv	Lyoc	AdvaTab	OraSolv	DuraSolv
Disintegration Time	< 30 s	< 10 s	< 30 s	< 30 s	< 40 s	< 50 s

Imagen: estudio de la diferencia en el tiempo de disgregación en función de la tecnología de fabricación empleada.¹⁰

En la imagen se refleja que los tiempos de disgregación son similares, varían en función de la tecnología utilizada en su elaboración.

3.4 Perfil de disolución

Este parámetro es evaluado a partir del **ensayo de disolución**, recogido en la RFE. Y tiene como finalidad, evaluar si se cumplen los requisitos de disolución establecidos para las formas farmacéuticas sólidas de administración oral.

El utillaje necesario para llevarlo a cabo es; un vaso, un motor, una varilla que ejerza el papel de eje del motor y una paleta formada por una pala y una varilla. Este material es el adecuado si el ensayo de disolución se realiza con el aparato de paletas, como es el caso del estudio²⁹ del que se han obtenido los datos mostrados a continuación. No obstante, existe la posibilidad de utilizar otro tipo de aparatos, tales como aparato de cestillos, aparato de pistones y aparato de flujo continuo.⁹

El procedimiento a llevar a cabo consiste en: llenar el vaso del medio de disolución (500 ml de HCl diluido) y establecer la temperatura óptima para el ensayo ($37 \pm 0,5 \text{ }^\circ\text{C}$). A continuación, se debe colocar un comprimido sobre el vaso y poner en marcha el aparato a la velocidad adecuada, ⁹ 50 r/min en el caso del estudio. ²⁹

A cada tiempo que se se haya establecido, se va tomando una muestra (entre la superficie del medio de disolución y la parte superior de la pala). Posteriormente, tras la extracción, las muestras se filtran. En concreto, el filtro utilizado en este estudio ²⁹ fue de 0,45 micras.

Para comprobar si los comprimidos cumplen el ensayo, nos guiaremos con la siguiente tabla. ⁹

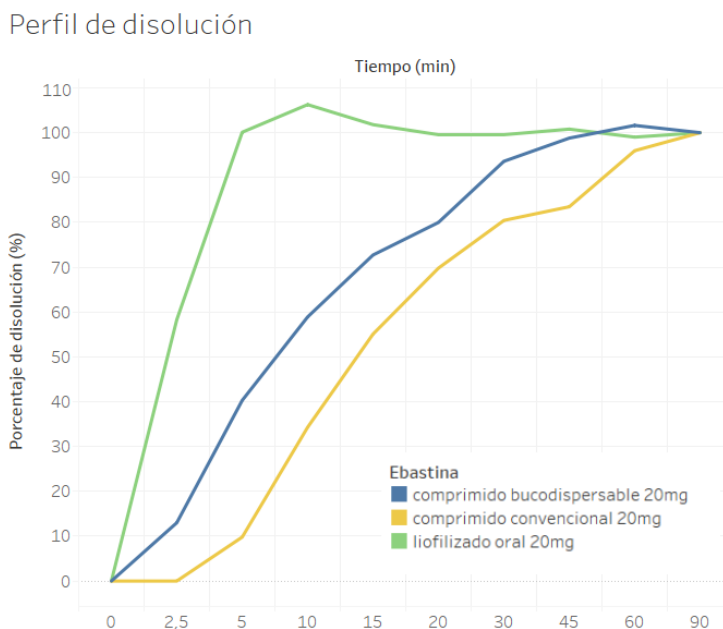
Tabla 2.9.3.-1

Nivel	Número de unidades analizadas	Criterios de aceptación
S_1	6	Ninguna unidad es inferior al $Q + 5$ por ciento.
S_2	6	La media de las 12 unidades ($S_1 + S_2$) es igual o superior a Q y ninguna unidad es inferior al $Q - 15$ por ciento.
S_3	12	La media de las 24 unidades ($S_1 + S_2 + S_3$) es igual o superior a Q , como máximo 2 unidades son inferiores al $Q - 15$ por ciento y ninguna unidad es inferior al $Q - 25$ por ciento.

Imagen: tabla que refleja los criterios de aceptación del ensayo de disolución. ⁹

Siendo Q “la cantidad especificada de sustancia activa disuelta, expresada como porcentaje del contenido indicado en la etiqueta.” ⁹

Los datos aportados por el estudio ²⁹ son los siguientes:



En la gráfica se observa que a tiempos iniciales, por ejemplo a los 5 minutos, existe una gran diferencia en el perfil de disolución de las distintas formas farmacéuticas. Prácticamente la totalidad del liofilizado oral está disuelto a dicho tiempo, mientras que solo el 40% del comprimido bucodispersable se ha conseguido disolver. Por último, es el comprimido convencional el que menos se disuelve a tiempos iniciales.

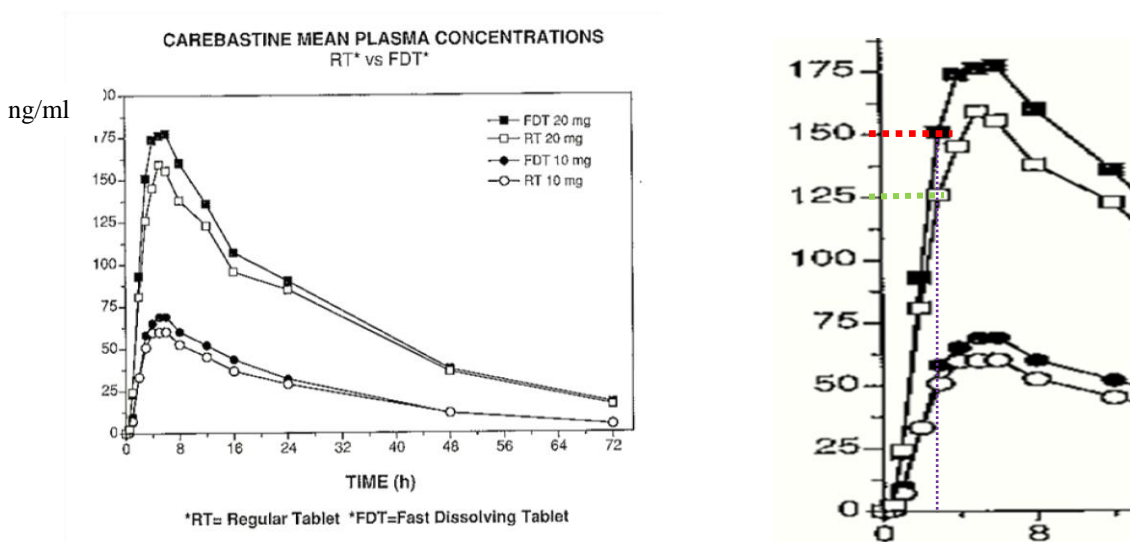
Es importante conocer este parámetro, puesto que el comprimido bucodispersable y el liofilizado oral presentan tiempos de disgregación muy similares, la diferencia es de pocos segundos. Sin embargo, hemos visto que el perfil de disolución es muy distinto. Por tanto, se puede pensar que al disgregarse los dos en tan poco tiempo, van a tener un rápido inicio de acción. No obstante, el que antes actúa es el liofilizado oral, porque se disuelve tan rápido como se disgrega. No ocurre lo mismo con el comprimido bucodispersable, puesto que tarda bastante tiempo más en disolverse, y por ende tardará más en ejercer su acción.

4. EFICACIA

Se define **eficacia** de un fármaco como la capacidad de este para, una vez unido al receptor, ejercer su acción y producir un efecto.³⁰

Las formas farmacéuticas liofilizadas, como hemos visto anteriormente, presentan tiempos de disgregación y disolución más cortos. Por tanto, su absorción ocurre antes y alcanzan concentraciones plasmáticas iniciales más elevadas que los comprimidos convencionales. De tal forma que, se consigue un inicio de acción más rápido.

Se puede ver reflejado en la gráfica que nos ofrece un estudio.²² En el, se evalúan las propiedades farmacocinéticas de ebastina, C_{max} y T_{max} , en su forma liofilizada vs comprimidos convencionales. En concreto, el estudio ha sido realizado con Ebastel®.



En la gráfica podemos ver, que para tiempos iguales, por ejemplo a las **3 horas**. La concentración plasmática alcanzada por **ebastina-comprimido convencional** es **125 ng/ml**.* Mientras que para el mismo tiempo, la concentración plasmática de la **ebastina-liofilizado oral** alcanza los **150 ng/ml**.*

*Los colores del texto se corresponden con la lectura de la gráfica.

Por tanto, se confirma lo comentado anteriormente, las formas farmacéuticas liofilizadas alcanzan concentraciones plasmáticas superiores a tiempos iniciales.

La importancia de esta diferencia es que es detectada por los pacientes puesto que uno de los principales motivos, por los que los pacientes **prefieren las formas liofilizadas**, es por su **rápido inicio de acción**. A continuación se recogen los datos aportados por diversos estudios:

Tratamiento	n	Inicio de acción “rápido” o “muy rápido”	Referencia
Ebastina FDT 20 mg	250	83%	(2)
Ebastina FDT	7686	83%	(27)
Ebastina FDT 20 mg	461	79%	(32)
Ebastina FDT	100	85%	(31)

Como se puede observar, un alto porcentaje de los pacientes refiere tener la sensación de un inicio de acción “rápido” o “muy rápido”. Además, es relevante conocer la importancia que le dan los pacientes a este parámetro. El 90%, según un estudio ²⁷, considera “importante” o “muy importante” la rápida disolución de la ebastina en su forma de liofilizado oral.

5. CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS

Las **características organolépticas** de un fármaco juegan un notable papel en la **adherencia** al tratamiento. Si al paciente le resulta agradable al paladar, lo continuará tomando. Especialmente en pediatría, donde la mejora en el sabor de un fármaco juega un rol crucial. ¹⁸

Diversos estudios recogen la satisfacción de los pacientes con el gusto inicial y final de los liofilizados orales de ebastina.

Tratamiento	n	Satisfecho con el gusto inicial y final	Referencia
Ebastina FDT	7686	85 %	(27)
Placebo de ebastina comprimido convencional vs Placebo de ebastina FDT	420	66% vs 81%	(28)

Según uno de los estudios ²⁷ recogidos anteriormente, el 89,53% de los pacientes considera “importante” o “muy importante” que el liofilizado oral de ebastina tenga un buen sabor.

Otra característica que reúnen los liofilizados orales es que pueden ser tomados **en cualquier lugar y sin necesidad de agua**, a diferencia de los comprimidos convencionales.^{6,27}

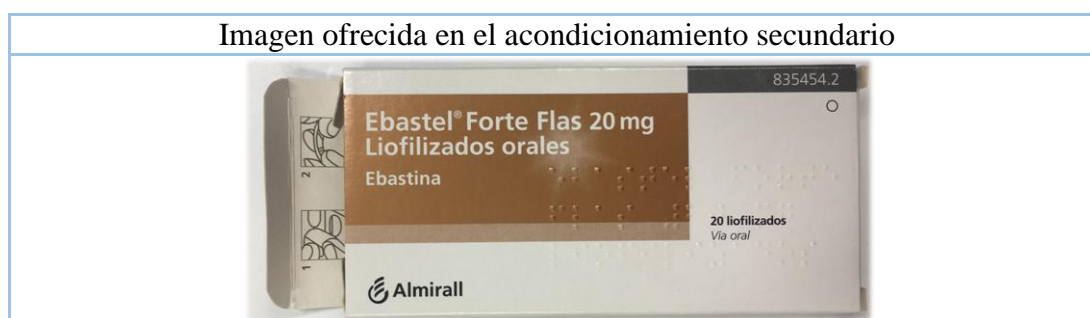
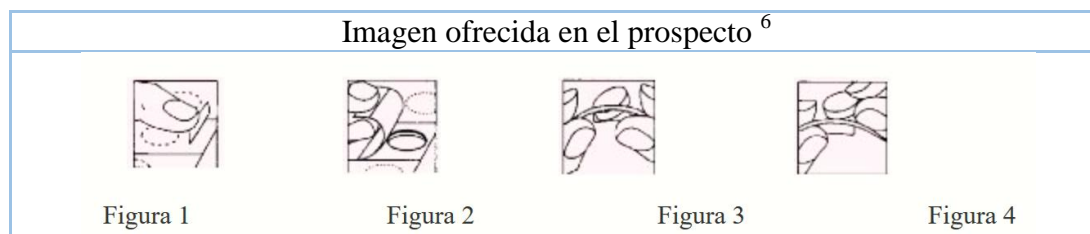
Esto es debido a que en esta ocasión, no debe tragarse nada más introducirlo a la boca como en el comprimido convencional. En este caso, tras introducirlo en la boca, se disgrega y disuelve rápidamente y se deberá tragar tras su disolución con la saliva. Esto facilita su administración en cualquier situación en la que el paciente se encuentre.⁶

Este aspecto es fundamental para pacientes que presenten **disfagia**. En estos casos, el individuo tiene dificultad para poder tragar los comprimidos, y gracias a que con el liofilizado oral, no es necesario deglutirlo si no solo disolverlo en la saliva, pueden tomarlos sin problemas. La disfagia suele hacer presencia en patologías como Parkinson, insuficiencia renal y pacientes encamados, entre otros. Esta ventaja es especialmente relevante en la población anciana, ya que es donde más suele aparecer la disfagia. Aunque es cierto que esta fortaleza, puede convertirse en un inconveniente si hablamos de personas con el **síndrome de Sjögren**, los cuales presentan una falta de salivación.⁸

Desde otro punto de vista, el hecho de que no haya que tragar el comprimido, supone una mayor seguridad. Esto se debe a que de esta manera se evita el riesgo de asfixia por obstrucción física.¹³

6. CONDICIONES ESPECIALES DE MANIPULACIÓN

La forma de apertura de un liofilizado difiere de la de cualquier comprimido convencional. Es por ello que se hace especial hincapié tanto en el acondicionamiento secundario como en el prospecto, para que el paciente conozca como abrirlo.



La apertura del liofilizado no requiere ejercer presión sobre el blíster. En este caso, se debe abrir el envase levantando con precaución la lámina, dispuesta por encima del alveolo, por donde está despegada. Tras ello, se deberá estirar la lengüeta hasta conseguir despegarla. Y es ahora, cuando se presiona el liofilizado hacia arriba y se extrae con cuidado.⁶



Imagen: blíster de ebastina liofilizado oral (Ebastel ® 20mg)

En relación a esto, un estudio ²⁷ recoge la opinión de numerosos pacientes (n = 7686) acerca del acondicionamiento (packaging) de los liofilizados orales. En él, el cómputo global de satisfacción con el embalaje es alto, un 72%. Aunque, solo un 30% está muy satisfecho. Dado que entre los inconvenientes de estas formas farmacéuticas, se encuentra la forma de apertura del blíster.

CONCLUSIONES

La rinitis alérgica es una enfermedad con una elevada prevalencia en la población, y es fundamental el alivio de sus síntomas para mejorar la calidad de vida de los pacientes. La utilización de fármacos antihistamínicos, como la ebastina, en su forma de liofilizado oral puede producir un rápido alivio de la sintomatología. Esto es, como hemos podido ver, consecuencia de su corto tiempo de disgregación y rápida disolución. Gracias a ello, su absorción ocurre antes, alcanzando concentraciones plasmáticas elevadas a tiempos iniciales.

Con todo lo descrito en este trabajo, se puede concluir que la utilización de liofilizados orales supone grandes ventajas, aunque también implica ciertos inconvenientes. Entre las **ventajas** que aportan son:

- Una rápida instauración del efecto gracias a la velocidad a la que se disgrega y disuelve.
- La posibilidad de tomarlo en cualquier lugar, puesto que simplemente se debe introducir en la boca. Y la capacidad de poder ingerirlo sin necesidad de agua.
- La facilidad de administración en grupos poblacionales como pediatría y geriatría. Además de en aquellas personas que cursen con disfagia.
- La mayor seguridad al evitar el riesgo de asfixia por obstrucción.

Para concluir, la utilización de formas farmacéuticas liofilizadas supone una mejora en el cumplimiento terapéutico por parte del paciente. La mayor aceptación por parte del alérgico implica una mayor adhesión al tratamiento y por tanto una mayor eficacia del mismo.

No obstante, como se ha comentado anteriormente, estas formas farmacéuticas también presentan ciertos inconvenientes tales como:

- La dificultad que encuentran las personas a la hora de manipular el blíster. Esto se debe a que la población está acostumbrada a abrirlo ejerciendo presión sobre él, y en este caso no es la forma adecuada de apertura. Frente a este hecho, es cierto que la industria es conocedora de esta dificultad y por ello hace hincapié con imágenes explicativas sobre cómo debe realizarse la correcta apertura.
- Aquellos individuos con problemas de salivación pueden experimentar cierta dificultad para ingerirlos.
- Falta de conocimiento de la existencia de estas formas farmacéuticas por parte de la población.

- A nivel industrial, el coste económico del proceso de obtención de estas formas farmacéuticas es muy elevado.

Este trabajo ha sido de utilidad para conocer la gran ventaja que aportan los liofilizados orales, formas farmacéuticas más novedosas que los clásicos comprimidos. Conociéndolo, es labor del farmacéutico informar a los usuarios de la existencia de estas y sus ventajas. Así como de su correcta administración y almacenamiento, con la finalidad de mejorar la calidad de vida de alérgico.

Además, al paciente no le supone ningún inconveniente el cambio de comprimido convencional o bucodispersable a liofilizado oral, puesto que le alivia más rápido la sintomatología y le supone el mismo gasto económico. El precio en el mercado tanto de los comprimidos como del liofilizado es de 4,40 € para la dosis de 10 mg y de 8,79 € para la dosis de 20 mg.⁷

Por otro lado, desde el punto de vista industrial, a este nivel, se puede plantear ¿Qué beneficio obtiene la industria, si la elaboración es más costosa y el precio en el mercado es el mismo? Ante esta cuestión, y teniendo en cuenta que los profesionales sanitarios prescriben mayoritariamente los comprimidos convencionales y bucodispersables. Se debe defender que de aquellos pacientes que prueban el liofilizado, un gran porcentaje acaba prefiriéndolo frente a la forma farmacéutica que tenían prescrita anteriormente. La satisfacción global recogida en varios estudios, es de un 85%²⁷ y un 83,2%².

A partir de este punto, el paciente solicitará en la farmacia comunitaria la forma liofilizada, y cabe hacer hincapié que, en el caso de que tuviese prescrito el comprimido bucodispersable, este es intercambiable por el liofilizado oral, por lo que no supondría ningún problema dicho cambio, en la dispensación de otra forma farmacéutica.⁷ Y, a esto se le añade el conocido “boca a boca”, el decir que hay un fármaco que alivia los síntomas más rápido, hará que, teniendo en cuenta que el 30% de la población es alérgica, aumente considerablemente el interés en conocer esta forma farmacéutica. Y una vez lo prueben, no querrán volver al comprimido convencional.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Baeza M, Jáuregui I, Senent C, Zubeldia J. **Libro de las enfermedades alérgicas de la Fundación BBVA**. Bilbao: Fundación BBVA;2012:403- 408.
- 2) Aguilar D, Arias A, Báez C, González S, Hernández D, Linares FJ et al. **Estudio multicéntrico de satisfacción con ebastina de disolución rápida 20 mg/día en pacientes mexicanos con rinitis alérgica**. Revista Alergia México. 2009;56(2):36-40.
- 3) Benedí J. **Antihistamínicos H₁**. Acofar. 2005;19(3):54-60.
- 4) Divins MJ. **Antialérgicos**. Elsevier. 2017;31(2):5 -15.
- 5) Carretero M. **Desloratadina**. Offarm. Elsevier. 2003;22(10):11-196.
- 6) **Centro de Información de Medicamentos (CIMA) – Agencia Española del Medicamento (AEMPS)**
- 7) Base de Datos de Medicamentos del Consejo General de Colegios Farmacéuticos. **BOT Plus**.
- 8) Fernandes D.F., Espada J.I., Martín C., Gil M.E., Torres A.I. **Comprimidos bucodispersables: ventajas terapéuticas y tecnológicas de elaboración**. Ars Pharma. 2009;50(3):153-167.
- 9) **Real Farmacopea Española**. 5ª Edición. Versión on-line.
- 10) McLaughlin R, Banbury S y Crowley K. **Orally Disintegrating Tablets The Effect of Recent FDA Guidance on ODT Technologies and Applications**. Pharmtech. 2009. Sup.
- 11) Gauri S y Kumar G. **Fast Dissolving Drug Delivery and its Technologies**. The Pharma Innovation. 2012;1(2):34-39.
- 12) Badgujar BP y Mundada AS. **The technologies used for developing orally disintegrating tablets: a review**. Acta Pharm. 2011; 61(2):117-139.
- 13) Parkash V, Maan S, Deepika y Yadav SK. **Fast disintegrating tablets: Opportunity in drug delivery system**. Journal of advanced pharmaceutical technology & research. 2011;2(4):223-235.
- 14) Lozano M^ªC, Córdoba D y Córdoba M. **Manual De Tecnología Farmacéutica**. 1ª edición. Barcelona. Elsevier Health Sciences. 2012.
- 15) Del Rosario T. **Comparación y características farmacéuticas de comprimidos de ibuprofeno genéricos**. Tesis doctoral Universidad Complutense de Madrid. Facultad de Farmacia. Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. 2015.
- 16) Hernández-Torres J.E., Melgoza-Contreras L.M. **Principales superdisgregantes sintéticos, mecanismos y factores que influyen en su actividad**. Rev. Colomb. Cienc. Quim. Farm. 2014;43(2):234-247
- 17) Martínez R. **Tratado de Tecnología Farmacéutica. Volumen II: Operaciones básicas**. 1ª edición. Síntesis. 2016.
- 18) Shukla D, Chakraborty S, Singh S y Mishra B. **Mouth Dissolving Tablets I: An Overview of Formulation Technology**. Scienta Pharmaceutica. 2009;77:309-326.
- 19) Md.Nehal Siddiqui, Garima Garg, Pramod Kumar Sharma. **Fast dissolving tablets: preparation, characterization and evaluation: an overview**. International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Reseach. 2010;4(2):87-94
- 20) Flórez P. **Desarrollo de un liofilizado oral antihistamínico de segunda generación**. 2016.
- 21) Jo E. **La liofilización en el Mercado Global Farmacéutico**. Reig Jofre. 2016.
- 22) Salva M, Carreño B, Pintos M, Jansat JM, Rosales MJ, Megard Y. **Phase I, single dose, open-label, randomized, crossover bio-equivalence studies of ebastine 10 mg and 20 mg regular tablets vs. 10 and 20 mg fast-dissolving tablets in healthy male volunteers**. J Invest Allergol Clin Immunol 2004;14(4).Suppl. 1:OC 9.
- 23) Montpart E y Martín M^ªP. **Estudios de bioequivalencia y especialidades farmacéuticas genéricas**. Offarm. 2002; 21(1):88-92.

- 24) Lorenzo P, Moreno A, Lizasoain I, Leza JC, Moro MA y Portolés A. **Velázquez Farmacología Básica y Clínica**. 18ª edición. Madrid. Panamericana. 2008:491-492.
- 25) Liu KH, Kim MG, Lee DJ, Yoon YJ, Kim MJ, Shon JH et al. **Characterization of Ebastine, Hydroxyebastine, and Carebastine Metabolism by Human Liver Microsomes and Expressed Cytochrome P450 Enzymes: Major Roles for CYP2J2 and CYP3A**. Drug Metabolism and Disposition. 2006;34(11):1793-1797.
- 26) Sastre J. **Ebastine in allergic rhinitis and chronic idiopathic urticaria**. Allergy, 2008; 63. (Suppl. 89):1-20
- 27) Roger A, Plazas MJ, Galván J, Heras J, Artés M y Gabarrón E. **Acceptance survey of fast dissolving tablet pharmaceutical formulation in allergic patients. Satisfaction and expectancies**. Allergol et Immunopathol. 2006;34(3):107-112
- 28) Roger A, Fortea J, Mora S, Artés M. **Ebastine fast-dissolving tablets versus regular tablets: acceptability and preference in patients with allergic rhinitis**. Rev Clin Pharmacol 2008;1:381-389.
- 29) Itziar Barruz Jiménez. **Estudios de disolución de formulaciones de desloratadina y ebastina**. Trabajo fin de máster 2018-19. Máster en Farmacia y Tecnología farmacéutica.
- 30) Vanesa Ferrandis Tébar. **Farmacocinética y Farmacodinamia**. Curso de Farmacología para Fisioterapeutas. 2013:83.
- 31) Roger A, Fortea J, Mora S, Artés M. **Patient assessment of onset of action and overall satisfaction with ebastine fastdissolving tablets versus regular tablets in allergic rhinitis**. Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res. 2008;8:337- 342
- 32) Roger A, Fortea J, Plazas MJ, Mora S y Artés M. **Assessment of patient satisfaction with ebastine fast-dissolving tablets in patients suffering from allergic rhinitis**. Fsg. 2009;6(3):407-415.
- 33) Roger A, Plazas Fernández MJ, Galván Cervera J, Heras Navarro J, Artés Ferragud M, Gabarrón Hortal E. **Preferred attributes of the new fast dissolving tablet (FDT) formulation of ebastine in patients with allergy**. J Outcome Res. 2006;10:13-22