



Estudio comparativo de dos excipientes para la elaboración de comprimidos bucodispersables

Comparative study of two excipients for the preparation of orodispersible tablets

LUNA Y DÍAZ BARBOSA¹, JULIO R LÓPEZ MARTÍNEZ², JENNIFER A PRADA MÁRQUEZ^{*3}

Resumen

Los comprimidos de desintegración oral (ODT), también conocidos como comprimidos bucodispersables, son formas de dosificación únicas formuladas para mejorar sus tasas de desintegración y disolución *in vivo*. Es un gran desafío para los productores de ODT lograr un tiempo de desintegración mínimo mientras mantienen una formulación simple y robusta. El objetivo del presente estudio fue evaluar 3 lotes de comprimidos bucodispersables con dos diluyentes, lactosa monohidratada y Manitol, a concentración mínima, intermedia y máxima del diluyente y de la croscarmelosa sódica. Los comprimidos se prepararon mediante el método de granulación húmeda y se evaluaron los parámetros de uniformidad de peso, dureza, espesor, tiempo de humectación y tiempo de desintegración. Los resultados indicaron que el lote 3 de manitol y el lote 3 de lactosa, elaborados con las concentraciones intermedias, fueron los lotes con mejor comportamiento al elaborar comprimidos bucodispersables, ya que se humectan en un tiempo inferior a 1 minuto y se desintegran en un tiempo menor a 3 minutos. Esto garantiza que el comprimido bucodispersable ejercerá una acción más rápida en los pacientes que requieren un alivio rápido de la sintomatología y que tienen problemas para deglutir como lo son la población geriátrica y pediátrica.

Palabras clave: Bucodispersables, Desintegración, Manitol, Lactosa, Excipientes, Comprimidos

Abstract

Orally disintegrating tablets (ODTs), also known as orodispersible tablets, are unique dosage forms formulated to improve their *in vivo* disintegration and dissolution rates. It is a big challenge for ODT producers to achieve a minimum disintegration time while keeping formulation simple and robust. This study aimed to assess 3 batches of orodispersible tablets with two diluents, lactose monohydrate, and Mannitol, at a minimum, intermediate, and maximum concentration of the diluent and croscarmellose sodium. The tablets were prepared by the wet granulation method and the parameters of weight uniformity, hardness, thickness, wetting time, and disintegration time were evaluated. Furthermore, it was determined whether the taste was pleasant in the mouth. The results indicated that batch 3 of mannitol and batch 3 of lactose, made with intermediate concentrations, were the batches with the best performance when making orodispersible tablets since they moisten in less than 1 minute and disintegrate in less than 3 minutes. This guarantees that the orodispersible tablet exerts a faster action for those patients who require rapid relief of symptoms and who have swallowing problems, such as the geriatric and pediatric population.

Keywords: Orodispersible, Disintegration, Mannitol, Lactose, Excipient, Tablet

Laboratorio de Procesos Industriales. Facultad de Farmacia. Universidad Central de Venezuela.

*Correspondencia: jenniprada@gmail.com

Orcid: ¹ [0000-0003-3116-9506](https://orcid.org/0000-0003-3116-9506)

² [0000-0002-7469-1815](https://orcid.org/0000-0002-7469-1815)

³ [0000-0001-6298-8833](https://orcid.org/0000-0001-6298-8833)

DOI: [10.54305/RFFUCV.2023.86.1-2.9](https://doi.org/10.54305/RFFUCV.2023.86.1-2.9)

Disponible: http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_ff

Recepción: 27/02/2023

Aprobación: 16/06/2023

Rev. Fac. Farmacia 86(1y2): 83-92. 2023

Introducción

Durante la última década, ha habido una mayor demanda de formas farmacéuticas más aptas y compatibles para el paciente. Como resultado de ello, la demanda por el desarrollo de nuevas tecnologías ha ido aumentando en el transcurso de los años. Dado que el costo de desarrollo de una nueva molécula de fármaco es muy alto, las empresas farmacéuticas se están esforzando por centrarse en el desarrollo de nuevas formas farmacéuticas para fármacos ya existentes mejorando la calidad, seguridad y eficacia, junto con una frecuencia de dosificación reducida y una producción más rentable.

Una de las formas farmacéuticas más utilizadas en la actualidad son los comprimidos convencionales. Sin embargo, el inconveniente más evidente de las formas de dosificación oral comúnmente utilizadas, como tabletas y cápsulas convencionales, es la dificultad para deglutirlas, la presencia de náuseas, el bajo consumo de líquidos, las dietas, y la dificultad para tragar estas formas farmacéuticas. Los que están de viaje o tienen poco acceso al agua se ven igualmente afectados. Esto lleva a la incapacidad e incomodidad de los pacientes, incluso al grado de rechazarlas, lo que genera problemas de adherencia al tratamiento, particularmente en aquellos de carácter pediátrico, pero sucede lo mismo en pacientes de tipo geriátrico, en pacientes psiquiátricos o personas enfermas en cama que por su condición fisiológica no pueden deglutir fácilmente. También ocurre lo mismo con pacientes que han sido intervenidos quirúrgicamente o padecen disfagia, la cual se asocia a una serie de afecciones médicas como lo son accidentes cerebrovasculares y traumatismos craneoencefálicos (Rahane y

Rachh, 2018).

Debido a los problemas que presentan los comprimidos para esta clase de pacientes, se diseñaron las tabletas de desintegración oral que se desintegran rápidamente en contacto con la lengua, en un esfuerzo por facilitar la toma de comprimidos eficazmente, y por el deseo de que los pacientes no abandonen su tratamiento.

En efecto, por ello la industria farmacéutica que está en constante innovación, ha desarrollado los llamados comprimidos bucodispersables, los cuales, al dispersarse en la cavidad oral, son aptos para este tipo de pacientes, además aumentan la biodisponibilidad de los fármacos y siguen presentando las mismas ventajas de los comprimidos convencionales (Bi y col., 1996; Bhyan y col., 2011).

Cabe destacar que la vía oral sigue siendo la forma preferida de administración, debido a una gran variedad de ventajas y al alto cumplimiento por parte del paciente en comparación con otras vías de administración.

Las tabletas de desintegración oral (ODT, *Oral Desintegration Tablet*) constituyen una forma de dosificación sólida que contienen sustancias medicinales o fármaco con rápida desintegración usualmente en unos segundos cuando son colocadas sobre la lengua. Se formulan de tal manera que se dispersan o desintegran rápidamente en la cavidad oral, en cuestión de segundos o máximo 3 minutos (*Guidance for Industry Orally Disintegrating Tablets*. 2008.U.S.). Debido a la rápida absorción de agua en el núcleo de los comprimidos, la rápida desintegración de las tabletas y la posterior disolución de los componentes solubles en agua conduce a la disolución rápida

de los comprimidos. El medicamento disgregado se traga o es sometido a absorción pregástrica, lo cual puede llevar a aumentar la velocidad o grado de absorción del fármaco y disminuir el metabolismo hepático. Esta forma de dosificación se desarrolló originalmente para mejorar el cumplimiento de los pacientes que tenían dificultad para tragar tabletas, como niños, ancianos y pacientes postrados en cama.

Los productos ODT se han desarrollado para numerosas indicaciones como artritis o migraña, para las que es importante un inicio de acción rápida, donde el paciente experimenta dolor (Mennini y col., 2018), así como crisis hipertensivas (Dennison y col., 2017), hasta enfermedades mentales, para las que el cumplimiento del paciente es importante para el tratamiento de indicaciones crónicas como la depresión y la esquizofrenia (Montgomery y col., 2012).

Los comprimidos bucodispersables se formulan mediante diferentes técnicas de manufactura (Fernandes y col., 2017). En el presente trabajo se empleó una formulación para cuya elaboración se utilizó la granulación húmeda, la cual se debe realizar la correcta elección de los excipientes y sus proporciones. Para lo cual, se procedió a la evaluación y la comparación de lotes en cuya formulación se utilizaron dos tipos de diluentes a distintas proporciones, y se eligió el que garantizó los mejores resultados de tiempo de desintegración, tiempo de humectación, porcentaje de ganancia de peso y dureza.

Por lo antes expuesto, el presente estudio tuvo como objetivo comparar dos excipientes para la elaboración de

comprimidos bucodispersables. Para ello; 1. Se realizaron estudios de preformulación para cada uno de los componentes; 2. Se establecieron los criterios de aceptación para las tabletas; y 3. Se compararon los resultados obtenidos por cada uno de los excipientes y se seleccionó uno de ellos.

Materiales y métodos

PREFORMULACIÓN

Se realizó una preformulación de los excipientes a comparar (Manitol y Lactosa Monohidratada), con la finalidad de evaluar las propiedades de flujo de estos y así determinar el método de compresión a utilizar. Para estos estudios de preformulación se determinó el índice de compactación y se realizó un análisis granulométrico tanto de la lactosa como del manitol.

ANÁLISIS GRANULOMÉTRICO

Para determinar la granulometría de las materias primas se empleó una batería de tamices N° 20, 40, 60, 80, 100, fondo receptáculo y una balanza analítica marca Ohaus.

ÍNDICE DE COMPACTACIÓN

Para determinar el índice de compresibilidad de las materias primas se empleó un cilindro graduado de capacidad de 25 mL y un tacómetro. Posteriormente, se realizó el análisis de dichas propiedades de flujo a partir de los resultados del análisis granulométrico y el índice de compactación, dando como resultado que las propiedades de flujo no eran adecuadas para realizar una compresión directa, por lo tanto, se realizó una granulación húmeda.

GRANULACIÓN HÚMEDA

El método de granulación húmeda utilizado en la elaboración de los comprimidos bucodispersables fue la aglutinación ligante, en donde se incorpora un agente aglutinante como la hidroxipropil metilcelulosa (HPMC), con la finalidad de impartir a la mezcla de polvos propiedades cohesivas, pero también mejorar las propiedades de flujo del granulado y su dureza.

FORMULACIONES

Se elaboraron 6 lotes de comprimidos bucodispersables placebo utilizando la concentración de uso mínima, media y máxima tanto de manitol como de lactosa. Además, se utilizó la croscarmelosa de sodio, el cual es un compuesto entrecruzado de carboximetilcelulosa sódica usado como desintegrante en formulaciones farmacéuticas. El entrecruzamiento reduce la solubilidad en agua al tiempo que permite que el material se hinche y que absorba muchas veces su peso en agua. Como resultado, proporciona al comprimido una disolución y desintegración superior, mejorando así la biodisponibilidad de los componentes activos facilitando su disolución en los fluidos digestivos y su posterior absorción. Para la formulación se usó la concentración mínima de croscarmelosa en los lotes que utilizaron concentración mínima de manitol, y de lactosa, concentración media de croscarmelosa en los lotes que utilizaron la concentración media de lactosa y manitol, y la concentración máxima de croscarmelosa en los lotes que utilizaron la concentración máxima de manitol y lactosa.

En la Tabla I se presentan las fórmulas cuali-cuantitativa de cada lote de fabricación según el excipiente utilizado.

MÉTODO DE ELABORACIÓN DE LOS COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES

En primer lugar, se realizó un mezclado sólido-sólido por orden ascendente de peso de los excipientes intragranulos, los cuales fueron la sacarina, el sorbitol, el saborizante, la croscarmelosa intragranular y los respectivos diluyentes en estudio. Consiguientemente, se efectuó un mezclado sólido-líquido con una dispersión aglutinante de HPMC hasta alcanzar el punto óptimo de aglutinación que no es más que la obtención de una masa moldeable no pegajosa. Dicha masa húmeda se tamizó por una malla N° 12, de tal manera de aumentar el área de superficie para favorecer el secado a temperatura ambiente por 48 horas. Pasado el tiempo de secado se procedió a tamizar los gránulos secos por la misma malla N°12 y seguidamente se llevó a cabo el mezclado por 2 minutos con los excipientes extragranulos para finalmente comprimir y obtener tabletas dentro de un rango de peso de 125 mg \pm 10%.

EVALUACIÓN DE ODTs

1. Control de peso

El ensayo se lleva a cabo tomando nota del peso individualmente de 10 tabletas, se calcula el promedio y posteriormente se compara con el peso individual de cada tableta (Tabla II).

Criterio de aceptación:

1. No más de dos tabletas deben quedar fuera del límite establecido.
2. Ninguna tableta debe diferir en más del doble del límite permitido.

Tabla I.

Datos de cada lote tanto de manitol como de lactosa

Ingredientes	Concentración de uso Lote 1	Concentración de uso Lote 2	Concentración de uso lote 3
Croscarmelosa sódica	5%	0,5%	2,75%
HPMC	6%	6%	6%
Sacarina	0,02%	0,02%	0,02%
Estearil Fumarato	1%	1%	1%
Saborizante cereza	0,25%	0,25%	0,25%
Manitol o Lactosa Monohidratada	65%	10%	37,5%
Sorbitol	22,73%	82,23%	52,48%

Fuente: Propia de los autores

2. Friabilidad

Se pesan 20 tabletas de cada lote y se colocan en el fibrilador que girará a 25 rpm durante 4 min. Se quita el polvo de todas las tabletas y se pesa de nuevo. El porcentaje de friabilidad se calcula usando la siguiente fórmula:

$$\% \text{ friabilidad} = ((W1-W2)100) / W1$$

W1 = peso de tableta antes de la prueba

W2 = peso de tableta después de la prueba

Criterio de aceptación: <1%

3. Dureza

En el ensayo se emplea el aparato medidor de dureza colocando el comprimido entre los dos brazos del aparato y aumentando la presión hasta que se produzca la ruptura. Se realiza la medición sobre un máximo de 10 tabletas.

Criterio de aceptación: 3-5 kg/cm²

Tabla II.

Especificación USP para uniformidad de peso

S.No.	Average weight of Tablets(mg)	Maximum % difference allowed
1	130 or less	10
2	130-324	7.5
3	More than 324	5

4. Tiempo de desintegración

Se coloca 1 tableta en cada uno de los seis tubos de la canastilla y se agrega los discos a cada uno de los tubos. Se hace funcionar el aparato, usando 500 mL de agua destilada a $37 \pm 2^\circ\text{C}$, de modo que las tabletas permanezcan debajo de la superficie del líquido.

Criterio de aceptación: las tabletas se deben desintegrar en menos de 3 minutos.

5. Tiempo de Humectación y proporción de absorción de agua

Se coloca un trozo de papel de filtro doblado dos veces en una placa de Petri pequeña que debe contener 5 mL de agua y 0,01% p/v de cristal violeta. Seguidamente se pesa una tableta y se coloca sobre el papel. Se mide el tiempo necesario para humedecer por completo la tableta. La humectación completa se puede tomar como el momento en que el agua coloreada cubrió toda la tableta.

$$R = (W_a - W_b) / (W_b * 100)$$

W_b = peso de la tableta antes de la absorción de agua

W_a = peso de la tableta después de la absorción de agua

Criterio de aceptación: < 1 minuto.

6. Sabor/Sensación a la boca

La evaluación de sabor la realiza un panel de 5 miembros utilizando el método de intensidad de tiempo. Se coloca una tableta en la boca durante 10 seg y se registra el sabor al instante y luego, después de 10 seg, 1, 2, 4, y 6 min. La opinión de los voluntarios sobre el sabor se califica dando diferentes valores de puntuación.

Valores de puntuación:

0= bueno

1=insípido

2=ligeramente amargo

3= amargo

4= horrible

Resultados y Discusión

Los resultados variación de peso (mg) en tabletas placebo de manitol y lactosa se observan en la Figuras 1 y 2, respectivamente. El comportamiento de la dureza en tabletas placebo de manitol y lactosa se observan en la Figuras 3 y 4, respectivamente. El comportamiento del espesor en tabletas placebo de manitol y lactosa se observan en la Figuras 5 y 6, respectivamente. El comportamiento de la friabilidad en tabletas placebo de manitol y lactosa se observan en la Figuras 7 y 8, respectivamente. El comportamiento del tiempo de desintegración de tabletas placebo de manitol y lactosa se observan en la Figuras 9 y 10, respectivamente. Como se observa, los resultados se encuentran en los límites establecidos oficialmente.

Los resultados comparativos de los controles de todos los lotes se presentan en las Tablas III y IV.

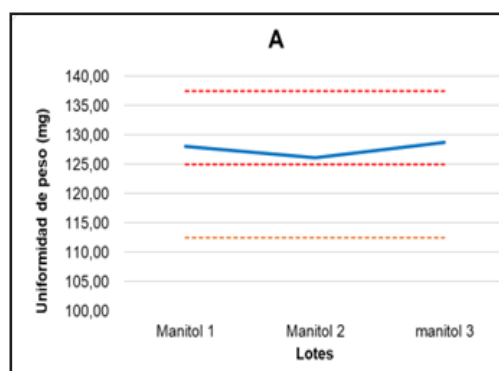


Figura 1. Comportamiento de la variación de peso (mg) en tabletas placebo de manitol

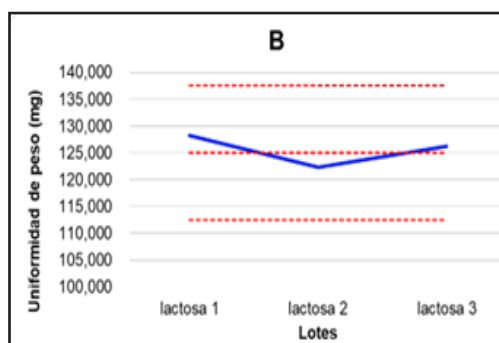


Figura 2. Comportamiento de la variación de peso (mg) en tabletas placebo de lactosa

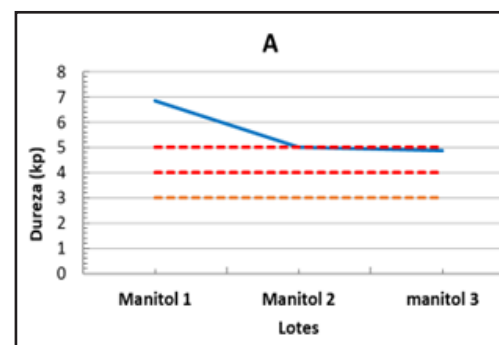


Figura 3. Comportamiento de la dureza de las tabletas de placebo de manitol

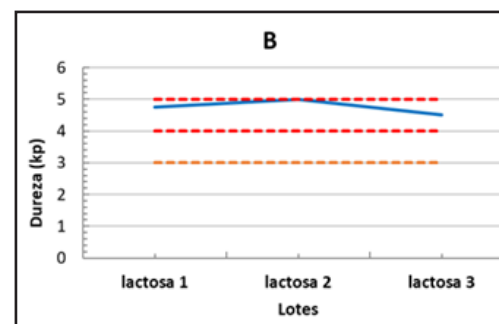


Figura 4. Comportamiento de la dureza de las tabletas de placebo de lactosa

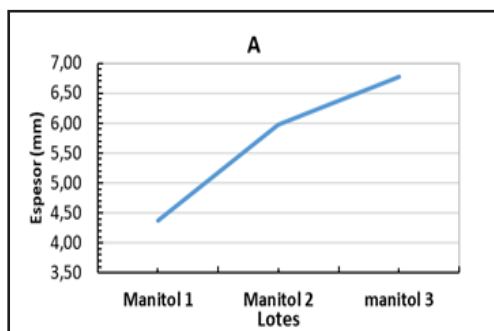


Figura 5. Comportamiento del espesor de las tabletas placebo de manitol

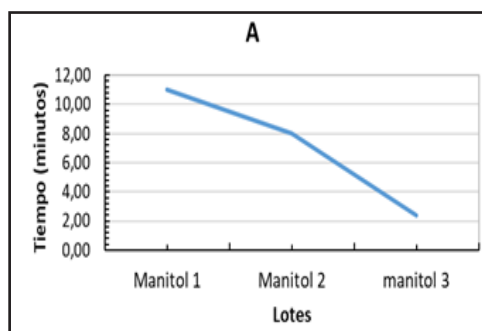


Figura 9. Comportamiento del tiempo desintegración de las tabletas placebo manitol.

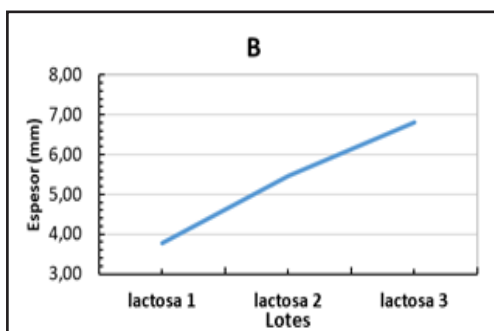


Figura 6. Comportamiento del espesor de las tabletas placebo de lactosa

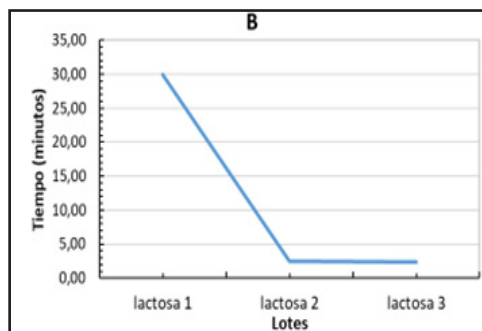


Figura 10. Comportamiento del tiempo desintegración de las tabletas placebo de lactosa

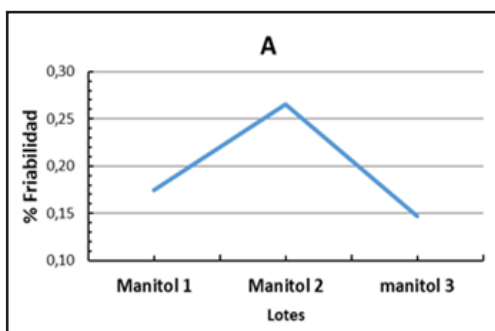


Figura 7. Comportamiento de la friabilidad las tabletas placebo de manitol

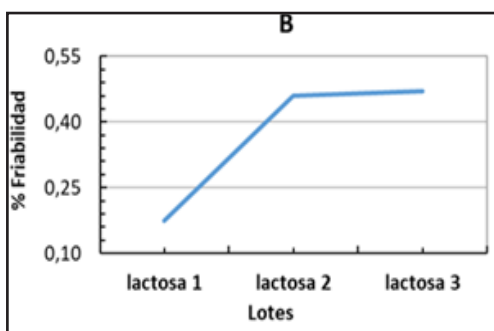


Figura 8. Comportamiento de la friabilidad de las tabletas placebos de lactosa

Se considera que los lotes que poseen las mejores características luego de la compresión entre los lotes de manitol fue el lote 3 y entre los lotes de lactosa monohidratada el lote 3, debido a que tuvieron un tiempo de desintegración menor a 3 minutos, un tiempo de humectación inferior a un minuto y un porcentaje de absorción de agua mayor. Entre estos 2 lotes, los tiempos de desintegración fueron similares, siendo el del lote de manitol ligeramente inferior al lote de lactosa, el tiempo de humectación del lote de lactosa fue más de 2 veces inferior al de manitol y además mayor porcentaje de absorción de agua.

Además, es importante resaltar que, en los lotes 1, tanto de lactosa monohidratada y manitol (que son los lotes que tuvieron mayor concentración de dichos diluentes), sus tiempos de desintegración fueron considerablemente mayores al resto,

Tabla III.
Controles de lotes

Lote	% Excipiente	% Croscarmelosa	% HPMC
Manitol 1	65%	5	7,1065
Manitol 2	10%	0,5	3,6102
Manitol 3	37,5 %	2,75	6,4398
Lactosa 1	65%	5	5,688
Lactosa 2	10%	0,5	4,0296
Lactosa 3	37,5 %	2,75	3,9737

Fuente: Propia de los autores

debido a que todo el superdesintegrante quedó intragránulo; sin embargo, es necesario acotar que el lote de manitol, tuvo un tiempo de desintegración casi 3 veces inferior al lote de lactosa monohidratada, a pesar de tener mayor dureza y mayor concentración de HPMC.

Por otra parte, en los lotes 2, tanto de manitol como de lactosa monohidratada (los cuales utilizan las menores concentraciones de dichos excipientes) se puede observar que el tiempo de desintegración del lote que utilizó lactosa monohidratada, tuvo un tiempo que no solamente cumple con el parámetro, sino que también fue casi 3 veces inferior al lote que utilizó manitol.

En relación con la humectación, es evidente que los lotes de lactosa tuvieron,

no solo mejores tiempos de humectación, sino mayor porcentaje de ganancia de peso al absorber agua, por lo que se puede evidenciar que la lactosa monohidratada, tiene una mayor afinidad por el agua que el manitol.

Al evaluar los lotes de lactosa, se observa que cuando se utilizaron las concentraciones intermedia y menor, los tiempos de desintegración cumplieron con el parámetro, pero el lote que utilizó la mayor concentración de lactosa tuvo un tiempo de desintegración 10 veces mayor a los otros 2 lotes, y casi 3 veces mayor al lote que utilizó la mayor concentración de manitol. Esto puede deberse a que la lactosa monohidratada tiene propiedades aglutinantes, conferidas por el agua de cristalización que posee. Entonces, en concentraciones altas de lactosa monohidratada, predomina la propiedad aglutinante de la misma. Esta propiedad aglutinante de la lactosa monohidratada también fue la responsable de que los lotes de lactosa necesiten menos HPMC que los lotes de manitol.

Con respecto a los lotes de manitol, se puede evidenciar que el lote 3, que tiene mayor concentración de manitol que el lote 2, tuvo un mejor tiempo de desintegración

Tabla IV.
Controles de lotes

Lotes	Tiempo de desintegración (min)	% Agua absorbida	Tiempo de humectación (min)	Dureza (Kp)
Manitol 1	11:00	16	1:50	6,86
Manitol 2	8:00	14	1:09	5
Manitol 3	2:36	26	0:45	4,88
Lactosa 1	30:00	31,52	2:00	4,75
Lactosa 2	2:48	8,79	0:28	5
Lactosa 3	2:40	40,96	0:20	4,5

Fuente: Propia de los autores

que el lote 2. El lote 1, que fue el que tuvo mayor concentración de manitol, a pesar de tener toda la croscarmelosa intragranulo, la mayor dureza de todas, y además, la mayor concentración de HPMC, solo superó por 3 minutos de diferencia al tiempo de desintegración del lote 2 de manitol. Esto puede deberse a que el manitol, no tiene la propiedad aglutinante que tiene la lactosa monohidratada.

En relación con la prueba de sabor, al ser comprimidos bucodispersables elaborados con solo excipientes (tabletas placebos) su sabor era bueno-agradable, específicamente dulce, porque ambos excipientes eran derivados de azúcar. Sin embargo, se considera que este ensayo no es un requisito en esta formulación, ya que las tabletas placebo al no contener principios activos no requieren agentes que enmascaren el sabor desagradable que estos pudiesen generar.

Resultados similares son los reportados por Howida Kamal y El-Setouhy, 2010, quienes desarrollaron comprimidos bucodispersables de valsartán, a dosis de 40 mg, con la intención de facilitar la administración a pacientes con problemas para tragar y, mejorar su escasa biodisponibilidad oral, en el que se evaluaron diferentes excipientes, entre ellos manitol y lactosa en presencia del principio activo valsartán. Se estudiaron los efectos del tipo de relleno, el tipo de aglutinante y la concentración de aglutinante. Las diferentes fórmulas de las tabletas se caracterizaron por sus propiedades físicas, variación de peso, tiempo de desintegración, propiedades superficiales, propiedades humectantes y disolución *in vitro*. Entre las fórmulas de tabletas preparadas, se seleccionó la fórmula que consistía en 4:6 de valsartán:manitol y

2% de pectina, para la evaluación *in vivo*. En la presente investigación, el lote con mayor concentración de lactosa tuvo mayor tiempo de desintegración en comparación al lote con mayor concentración de manitol, tal como ocurrió en el los comprimidos bucodispersables de valsartán (Howida Kamal y El-Setouhy, 2010), donde las tabletas en las que se utilizó manitol como relleno, tuvieron menor tiempo de desintegración que las tabletas donde se utilizó la lactosa. Siendo la velocidad aparente de absorción de valsartán de los comprimidos significativamente mayor que la de los comprimidos convencionales, y la biodisponibilidad relativa calculada como la relación del área total media bajo la curva de concentración plasmática-tiempo de los comprimidos bucodispersables en relación con los convencionales fue del 135 %. Lo que revela que los comprimidos bucodispersables de valsartán que son formulados de esa forma son ventajosos con respecto a la mejora del cumplimiento por parte del paciente, el inicio rápido de la acción y el aumento de la biodisponibilidad. Esto indica que en ambas formulaciones, la lactosa fue la que tardó más en desintegrarse, al usarse en mayor concentración, a pesar que unas son tabletas placebo y las otras usan principio activo.

Conclusiones

Se puede concluir que ambos excipientes son adecuados para la formulación de comprimidos bucodispersables que cumplen con los parámetros establecidos, pero en caso de utilizar lactosa, lo más recomendable es utilizar concentraciones bajas (entre 10% y 30%) ya que, a esa concentración, se garantiza una alta absorción de agua, buenos tiempos de

desintegración y de humectación y se aminora la condición aglutinante de la lactosa monohidratada.

Por otra parte, si se desean formular comprimidos bucodispersables utilizando manitol, se recomienda utilizar proporciones de intermedias a altas (entre 35% y 65%) ya que, a estas proporciones, se aseguran buenos tiempos de desintegración. Además, el manitol es una buena alternativa en caso de pacientes con intolerancia a la lactosa.

Recomendaciones

Se recomienda para futuros trabajos de investigación de bucodispersables realizar un diseño factorial (Tawfeek y col., 2014), para obtener concentraciones de uso de excipientes más exactas o precisas de manera que permita garantizar los mejores resultados, tal y como fue realizado en el estudio denominado comprimidos bucodispersables de valsartán (Howida Kamal y El-Setouhy, 2010).

Agradecimientos

Los autores agradecemos a los profesores de la mención Tecnología Industrial, muy especialmente a nuestra profesora Julibel Martínez y nuestro padrino David De Sousa de la Facultad de Farmacia, Universidad Central de Venezuela por el apoyo, ánimo y consejos que nos dieron para realizar esta investigación.

Referencias Bibliográficas

Bi Y, Sunada H, Yonezawa Y, Danjo K, Otsuka A. 1996. Preparation and evaluation of compressed

tablets rapidly disintegrating in the oral cavity. Chem Pharm Bull 44:2121-2127.

Bhyan B, Jangra S, Kaur M and Singh H. 2011. Orally fast dissolving films: Innovations in formulation and technology. Int J Pharm Sc Rev Res 9:50-75.

Dennison TJ, Smith JC, Badhan RK, Mohammed AR, 2017. Fixed-dose combination orally disintegrating tablets to treat cardiovascular disease: formulation, *in vitro* characterization and physiologically based pharmacokinetic modeling to assess bioavailability. Drug Design Development Therapy 11: 811-826.

Fernandes Tavares DF, Espada García JI, Martín Sabroso C, Gil Alegre ME, Torres Suárez AI. 2009. Comprimidos bucodispersables: ventajas terapéuticas y tecnológicas de elaboración. ARS Pharmaceutica 50(3) 153-167.

Guidance for Industry Orally Disintegrating Tablets. 2008.U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Pág. 2. Disponible en: <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>.

Howida Kamal I, El-Setouhy D. 2010. Valsartan Orodispersible Tablets: Formulation, *In vitro/ In vivo* Characterization. AAPS PharmSciTech 11:189-196.

Mennini N, Orlandini S, Furlanetto S, Pasquini B, Mura P. 2018. Development and Optimization by Quality by Design Strategies of Frovatriptan Orally Disintegrating Tablets for Migraine Management. Curr Drug Deliv 15(3):436-445.

Molina C, Torrado S. 2017. Comprimidos Bucodispersables. Tesis de grado. Universidad Complutense, Facultad de Farmacia, Madrid, España.

Montgomery W, Treuer T, Karagianis J, Ascher-Svanum H, Harrison G. 2012. Orally disintegrating olanzapine review: effectiveness, patient preference, adherence, and other properties. Patient Prefer Adherence 6: 109-125.

Rahane R, Rachh PR. 2018. A Review on Fast Dissolving Tablet. J Drug Delivery & Therapeutics 8(5):50-5.

Tawfeek H, Elsayed M, Elnashar J. 2014. Development and optimization of itopride hydrochloride fast disintegrating tablets using factorial design and response surface methodology. International J Pharmaceutical Sci Res 6(4):1661-1672.