Los films orodispersables (FOD) han surgido como una forma farmacéutica prometedora.

Films Orodispersables



Fundamentos y aplicaciones

Gaitán Agustina [a], Pernochi Scerbo Matías [b] , Palma Santiago Daniel [b]
[a] Centro de Investigaciones y Transferencia de Villa María (CIT-CONICET), Universidad Nacional de Villa María, Villa María 5900, Córdoba, Argentina.
[b] Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias Químicas, Unidad de Investigación y Desarrollo en Tecnología Farmacéutica (UNITEFA-CONICET), Universidad Nacional de Córdoba, Ciudad Universitaria, Córdoba 5000, Argentina.

La vía oral constituye la principal ruta de administración de fármacos, debido a su facilidad de uso, carácter no invasivo, versatilidad, elevada aceptabilidad por parte de los pacientes y menor costo de producción de las formas farmacéuticas. Sin embargo, se han desarrollado nuevas tecnologías que buscan mejorar el cumplimiento terapéutico y la eficacia de los tratamientos (Nagaraju, 2013).

Entre estas innovaciones, los films orodispersables (FOD) han surgido como una forma farmacéutica prometedora. Se trata de tiras delgadas, compuestas habitualmente por polímeros hidrófilos que, al colocarse en los tejidos orales, se desintegran o disuelven en pocos segundos, liberando así el principio activo. Pueden dar lugar a efectos localizados o sistémicos gracias a la alta vascularización de la mucosa oral (Yan, 2024; Palezi, 2023; Irfan, 2016).

La FDA, los define como sistemas mono o multicapa diseñados para liberar rápidamente uno o más principios activos en la cavidad oral, formando una solución o suspensión en la saliva sin necesidad de ingerir agua o realizar masticación (Palezi, 2023).

En la bibliografía, podemos encontrar mencionados a los FOD como films de desintegración oral, films de rápida disolución o simplemente films orales.

El desarrollo de estas películas se remonta a finales de la década de 1970, inicialmente como alternativa a comprimidos y cápsulas para pacientes con disfagia. Las primeras aplicaciones comerciales estuvieron orientadas a productos para el mal aliento, siendo el primer producto aprobado de la marca Listerine®, y posteriormente evolucionaron hacia sistemas terapéuticos con la incorporación de diversos fármacos, como antitusivos, antiepilépticos, antiasmáticos y anestésicos locales, entre otros (Irfan, 2016).

Desde el punto de vista tecnológico, un FOD ideal debe presentar una adecuada adhesión a la mucosa oral (especialmente aquellos films de liberación prolongada) para evitar su desprendimiento, y asegurar una correcta liberación del principio activo a lo largo del tiempo garantizando así su máxima eficacia. Asimismo, debe poseer un espesor de un 1 mm para favorecer su aplicación, junto con flexibilidad y resistencia mecánica suficientes que aporten confort al paciente y estabilidad durante la fabricación, el envasado y la manipulación.

Por otra parte, debe ser fácil de transportar, no pegajoso, capaz de mantener su forma y ofrecer características organolépticas adecuadas, como buen sabor y sensación agradable en boca. Finalmente, ya que inevitablemente una parte de este film puede ser ingerido, debe ser biocompatible y no tóxico. Su composición incluye típicamente polímeros formadores de película, plastificantes, principios activos y excipientes como edulcorantes, saborizantes, colorantes, tensioactivos, estimulantes de saliva y potenciadores de permeación (Yan 2024; Palezi, 2023; Hoffman, 2011).

En función de sus propiedades y mecanismos de liberación, los films orales pueden clasificarse en:

- **Films de liberación rápida:** se desintegran en segundos y liberan el fármaco de manera inmediata. Estructuralmente son de una sola capa, compuestos por polímeros hidrofílicos altamente solubles. Están destinados a la aplicación en lengua y paladar superior.

- **Films mucoadhesivos:** se adhieren a la mucosa en la región gingival o bucal, y liberan el fármaco de manera sostenida en minutos. Pueden ser mono o multicapa, formados por polímeros hidrofílicos solubles.

- **Films mucoadhesivos de liberación controlada:** permanecen adheridos a la mucosa gingival u otra región de la cavidad oral durante horas (8-10 h) y requieren ser retirados una vez finalizada la liberación. Son films multicapa, formulados con polímeros insolubles o de baja solubilidad acuosa (Palezi 2023; Nagaraju, 2013).

A diferencia de otras formulaciones tópicas tradicionales como enjuagues, sprays, semisólidos o comprimidos orodispersables, los films orales presentan ventajas significativas, como mayor tiempo de permanencia, administración no invasiva, el no requerimiento de agua y mejor control de la liberación. Sin embargo, la cavidad oral también plantea desafíos importantes, como el flujo salival constante, la actividad mecánica (habla, deglución) y la limitada retención del fármaco (Palezi, 2023).

> **Los FOD constituyen una plataforma tecnológica en expansión dentro de la tecnología farmacéutica, con gran potencial para mejorar la administración de medicamentos, especialmente en poblaciones con necesidades específicas, aunque aún existen desafíos relacionados con su desarrollo, fabricación y escalado industrial.**

Formulación y componentes

La formulación de los FOD se basa en la combinación de distintos componentes, seleccionados en función del perfil terapéutico y tecnológico deseado. Más allá de las variaciones específicas entre formulaciones, estos sistemas presentan una arquitectura relativamente estandarizada, en la que un principio activo se encuentra incorporado dentro de una matriz polimérica diseñada para desintegrarse rápidamente en la cavidad oral.

El desarrollo de estas formas farmacéuticas requiere no solo garantizar la estabilidad y adecuada liberación del fármaco, sino también optimizar atributos críticos como la resistencia mecánica, la facilidad de manipulación y las características organolépticas. En este sentido, además de los componentes estructurales esenciales, suelen incorporarse excipientes que contribuyen a mejorar la aceptabilidad por parte del paciente y el desempeño del sistema. Por otra parte, todos los componentes deben estar aprobados para su uso y ser reconocidos como seguros (GRAS) (Palezi 2023; Hoffman, 2011).

A continuación, se describen los principales componentes que integran este tipo de formulaciones.

Principios activos

El principio activo constituye el componente central de los FOD, pudiendo ser compuestos de origen sintético o natural con diversas funciones terapéuticas. Sin embargo, las características físicas de estas formas farmacéuticas limitan la carga de fármaco, siendo generalmente entre 5-30% p/p del peso del film, por lo que se prefiere la incorporación de fármacos potentes a bajas dosis, aproximadamente 25 mg por unidad.

Un aumento en la carga puede comprometer las propiedades tecnológicas del sistema, generando mayor fragilidad, prolongando el tiempo de desintegración y favoreciendo fenómenos como la recristalización o la falta de uniformidad de contenido (Palezi, 2023; Hoffman, 2011). Desde el punto de vista biofarmacéutico, el desempeño del principio activo depende de sus propiedades fisicoquímicas. La absorción requiere la disolución previa del fármaco, por lo que es clave un adecuado equilibrio entre lipofilicidad y solubilidad.

La difusión pasiva es el principal mecanismo de absorción a través de la mucosa oral, estando influenciada por el coeficiente de partición, el grado de ionización, el pKa y el peso molecular.

Los fármacos hidrosolubles no suelen presentar problemas, mientras que los poco solubles requieren estrategias que aseguren una dispersión homogénea (Palezi 2023; Nagaraju, 2013).

> **En términos tecnológicos, los principios activos pueden incorporarse como partículas micronizadas, nano cristales o dispersiones.**

En términos tecnológicos, los principios ac-

tivos pueden incorporarse como partículas micronizadas, nanocristales o dispersiones, según el perfil de liberación buscado, siendo además fundamental el enmascaramiento del sabor en aquellos compuestos con características organolépticas desfavorables (Nagaraju, 2013).

En consecuencia, los fármacos más adecuados para estos sistemas son aquellos de bajo peso molecular, buena estabilidad y solubilidad en saliva (Ozakar, 2011).

Polímeros

Los polímeros constituyen el componente estructural esencial de los FOD, ya que actúan como matriz del sistema y determinan propiedades críticas como la velocidad de liberación del fármaco, la mucoadhesión y el comportamiento mecánico. Pueden emplearse polímeros de origen natural o sintético, solos o en combinación, con el objetivo de ajustar las características finales del producto.

En general, representan la fracción mayoritaria de la formulación (40-65% p/p), siendo su selección una etapa crítica del desarrollo. Para ello, deben cumplir con requisitos como biocompatibilidad, ausencia de toxicidad e irritación, adecuada estabilidad, buena capacidad de humectación y extensibilidad, así como resistencia mecánica suficiente para permitir su manipulación, envasado y almacenamiento adecuado (Palezi, 2023; Nagaraju, 2013).

Desde el punto de vista funcional, la solubilidad en agua constituye un criterio clave, ya que condiciona la rápida desintegración del film en la cavidad oral. Asimismo, el peso molecular (PM) del polímero influye directamente en sus propiedades: polímeros de bajo PM favorecen una disolución más rápida, mientras que aquellos de mayor PM aportan mejores propiedades mecánicas.

La viscosidad del sistema también debe ser cuidadosamente controlada, de modo que se evite la sedimentación del principio activo sin comprometer la procesabilidad (Irfan, 2016; Hoffman 2011).

Entre los polímeros más utilizados se incluyen derivados de celulosa como hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC) y carboximetilcelulosa (CMC), así como gelatina, almidón, quitosano, alginatos, pectina, alcohol polivinílico (PVA), polivinilpirrolidona (PVP), maltodextrina y pullulano.

En muchos casos, se emplean combinaciones poliméricas para optimizar propiedades como la hidrofilicidad, el tiempo de desintegración, la flexibilidad y la sensación en boca.

En el caso de los FOD multicapa la formulación está dada por una capa adhesiva y una capa hidrofóbica. Esta última está compuesta por materiales como etilcelulosa, resinas acrílicas o zeína, que actúa como barrera frente a la saliva, permitiendo una liberación unidireccional del fármaco (Yan, 2024; Ozakar 2011).

Plastificantes

Los plastificantes se incorporan en los films con el objetivo de reducir la temperatura de transición vítrea del polímero, mejorando así su flexibilidad y disminuyendo su fragilidad. Entre los más utilizados se encuentran el glicerol, propilenglicol, sorbitol, macro goles de bajo peso molecular, ftalatos, citratos, triacetina, aceite de ricino, ceras y lecitina. En el caso de los plastificantes lipídicos, además de cumplir su función, aportan brillo a la formulación mejorando su atractivo visual.

La selección del plastificante depende de su compatibilidad con el polímero formador de la película y del tipo de solvente utilizado en la formulación. Generalmente se utilizan hasta un 20% p/p del peso seco del polímero (Yan, 2024; Jacob, 2023; Nagaraju, 2013; Hoffman, 2011).

> **Los plastificantes se incorporan en los films con el objetivo de reducir la temperatura de transición vítrea del polímero, mejorando así su flexibilidad y disminuyendo su fragilidad.**

Potenciadores de la permeación

Para lograr la absorción sistémica de los fármacos a través de la mucosa oral, se suelen incorporar potenciadores de permeación. Estas sustancias pueden actuar mediante diferentes mecanismos, ya sea alterando lípidos intercelulares, modificando la estructura de proteínas, aumentando la fluidez de los fosfolípidos de membrana, reorganizando las bicapas lipídicas, interfiriendo en el transporte de iones calcio o modificando la carga superficial de la mucosa.

Los más utilizados incluyen: tensioactivos (dodecil sulfato de sodio, gliceril laurato), sales biliares, alcoholes, ácidos grasos (ácido oléico, ácido linoléico), terpenos, ciclodextrinas, agentes quelantes (EDTA), entre otros (Yan, 2024).

Edulcorantes y saborizantes

Estos dos tipos de excipientes son de suma importancia ya que determinan la palatabilidad del film y por lo tanto la aceptación por parte del paciente. En el caso de los edulcorantes pueden ser naturales (sacarosa, dextrosa, fructosa, glucosa, maltosa), polialcoholes (sorbitol, manitol, maltitol) que además aportan un efecto refrescante, o sintéticos (sacarina, ciclamato, aspartamo, acesulfamo de potasio, sucralosa, alitame y neotame) los cuales presentan un alto poder edulcorante, pero pueden provocar la aparición de retrogusto amargo. Generalmente, los edulcorantes se utilizan en concentraciones de 3-6% p/p, solos o combinados. Por su parte, los saborizantes se seleccionan en función de las características del principio activo, y son incorporados hasta un 10% p/p. Su función no es sólo la de mejorar el sabor, sino que además contribuyen al cumplimiento del tratamiento por parte del paciente (Palezi 2023; Jacob, 2023; Nagaraju, 2013; Ozakar, 2011).

> **Los edulcorantes se utilizan en concentraciones de 3-6 % p/p, solos o combinados.**

Estimulantes de saliva

Se incorporan agentes que estimulan la producción de saliva y favorecen la rápida desintegración de los films. En general son ácidos como ácido cítrico, málico, láctico, ascórbico y tartárico, y se emplean en concentraciones de 2–6 % p/p respecto del peso del film. Asimismo, ciertos edulcorantes, como el xilitol, pueden contribuir adicionalmente como estimulantes salivales (Jacob, 2023; Nagaraju, 2013).

Otros excipientes

Los FOD pueden incluir en su formulación excipientes adicionales que mejoren sus propiedades tales como: colorantes, opacificantes, conservantes, estabilizantes, inhibidores enzimáticos, espesantes (goma guar, goma xantana), y tensioactivos (poloxámero 407, lauril sulfato de sodio y polisorbatos) (Nagaraju 2013; Hoffman 2011; Ozakar, 2011).

Métodos de fabricación

La preparación de films orodispersables comprende una amplia variedad de métodos cuya selección depende tanto del diseño del sistema (monocapa o bicapa) como de la escala de producción requerida.

En términos generales, podemos clasificar

estos métodos en convencionales y emergentes. Entre los métodos convencionales se encuentra el prensado (tablet pressing), moldeo por solvente (solvent casting), pulverización (spraying) y por recubrimientos (film coating). Técnicas más recientes y novedosas como la impresión 3D, electrohilado y la liofilización están siendo estudiadas para la obtención de métodos más eficientes (Yan, 2024).

La preparación de films orodispersables comprende una amplia variedad de métodos cuya selección depende tanto del diseño del sistema, como de la escala de producción requerida.

Tablet pressing

Método convencional donde un polvo seco es comprimido en tabletas. El proceso de preparación es muy simple y adecuado para producción a gran escala. Sin embargo, la tableta puede resultar gruesa y causar incomodidad en el paciente (Yan, 2024).

Solvent casting

Método convencional en donde el principio activo, el polímero y otros excipientes son disueltos en un solvente acuoso (en general con agitación y calentamiento controlados), colocado en moldes, secados al vacío, cortado en los tamaños adecuados y envasado para su uso. Es un proceso muy simple donde se obtienen films de bajo grosor y ligeros. Sus principales desventajas son la formación de burbujas, la dificultad para obtener matrices homogéneas y para escalar la producción (Yan, 2024).

Spraying

Método convencional generalmente utilizado en los sistemas bicapa, en donde a un film generado por alguno de los dos métodos anteriores se les aplica una segunda capa utilizando spraying. Si bien es muy simple y fácilmente escalable, no todos los materiales son adecuados para aplicar esta técnica (Yan, 2024).

Film coating

Método convencional similar al de aplicación por spray. En este caso un aplicador de films es capaz de obtener con mucha precisión films de distinto grosor de manera homogénea. Sin embargo, hay que tener ciertas consideraciones a la hora de seleccionar el material de recubrimiento y extracción del film post secado (Yan, 2024).

Extrusión por calor (Hot-Melt Extrusion)

En este método, el principio activo y el polímero portador se combinan y se funden mediante calor y presión mecánica en un extrusor de tornillo. La mezcla fundida se extruye en forma de films delgados. Su principal ventaja es que no requiere solventes orgánicos, siendo apto para procesos continuos y de bajo costo. Sin embargo, las elevadas temperaturas de procesamiento pueden comprometer la estabilidad de principios activos termolábiles (Yan, 2024).

Impresión 3D

La impresión 3D permite la fabricación altamente flexible y precisa de FOD con geometrías y composiciones personalizadas, lo que abre la puerta a la personalización de la dosis según las necesidades del paciente. Entre sus desventajas se destaca la posibilidad de obstrucción de las boquillas y los limitados estudios de escalado industrial disponibles hasta el momento. (Yan, 2024)

La impresión 3D permite la fabricación altamente flexible y precisa de FOD con geometrías y composiciones personalizadas.

Electrohilado (Electrospinning)

El electrohilado genera nanofibras poliméricas mediante la aplicación de un campo eléctrico de alta tensión sobre una solución polimérica, obteniéndose matrices fibrosas de alta superficie específica y rápida disolución.

Es una técnica de operación simple y amplio rango de aplicación; sin embargo, presenta dificultades para resolver la toxicidad residual de solventes orgánicos, baja productividad y limitada resistencia mecánica de los films obtenidos (Yan, 2024).

Liofilización (Freeze-drying)

La liofilización consiste en la congelación de la formulación líquida seguida de la sublimación del solvente bajo vacío, obteniéndose estructuras de fácil y rápida disolución al entrar en contacto con la saliva. Su baja temperatura de proceso la hace ideal para fármacos termolábiles o de origen biológico. La principal desventaja es que los films obtenidos tienden a ser porosos y con propiedades de sellado inferiores, limitándose principalmente a usos en investigación (Yan, 2024).

Nanopartículas y FOD

El sistema de clasificación biofarmacéutico o BCS por sus siglas en inglés, clasifica a los principios activos en 4 grupos (I, II, III y IV) con respecto a su solubilidad acuosa y su permeabilidad intestinal, lo cual representa su capacidad de atravesar membranas biológicas.

En los FOD principalmente se incorporan principios activos del grupo I (alta solubilidad y permeabilidad) y III (alta solubilidad y baja permeabilidad). Existen numerosos casos en que fármacos del grupo II (baja solubilidad, alta permeabilidad) y IV (baja solubilidad y baja permeabilidad) están disponibles en el mercado como cápsulas, emulsiones o suspensiones, no siendo adecuadas para algunos grupos etarios como los infantes y la población geriátrica.

En el último tiempo muchos estudios han analizado la incorporación de nanopartículas cargadas con principios activos de BCS II y IV en FOD para solucionar este problema (Muruganantham, 2021). Las nanopartículas (NPs) son sistemas transportadores de fármacos de tamaño nanométrico (generalmente entre 1 y 1000 nm) que permiten encapsular, proteger y transportar principios activos.

Entre sus principales ventajas se destacan el aumento de la superficie de contacto, la mejora de la solubilidad y velocidad de disolución, la protección frente a la degradación enzimática y el pH gastrointestinal, y la posibilidad de lograr una liberación controlada y una entrega dirigida al sitio de acción (Muruganantham, 2021). La incorporación de NPs en los FOD combina las ventajas de ambas plataformas tecnológicas permitiendo la vehiculización de fármacos (BCS clase II o IV) en forma de NPs dentro de la matriz polimérica hidrofílica del film (Muruganantham, 2021).

Es importante aclarar que fármacos solubles en agua también pueden ser incorporados a FOD por este medio, sobre todo para aprovechar las ventajas de las NPs.

Por ejemplo, en un estudio se realizó la incorporación de un péptido antihipertensivo (KGYGGVSLPEW) en un FOD, ya que el mismo era metabolizado en gran medida por el primer paso hepático (Castro, 2018). Numerosos ejemplos de fármacos de baja solubilidad acuosa (aciclovir, carvedilol, curcumina), baja permeabilidad (acetaminofeno, aciclo-

Ventajas	Desventajas
• Fáciles y seguros de administrar • Buena adherencia terapéutica, particularmente para pacientes geriátricos, pediátricos, con discapacidad, disfagia, Parkinson, vómitos. • Rápida desintegración e inicio de la acción terapéutica. • Dosificación precisa. • Buena biodisponibilidad. • Evita metabolismo de primer paso hepático. • Posibilidad de personalizar la dosificación o ajustarla según necesidad de cada paciente.	• Puede ser difícil enmascarar el sabor amargo de algunos fármacos, lo que afecta la aceptabilidad por parte del paciente. • Capacidad limitada para desarrollar formulaciones de liberación modificada. • Están restringidos a fármacos altamente potentes y de baja dosis. • Los requisitos de almacenamiento y manipulación pueden ser más estrictos. • Manufactura más costosa en relación a otras formas farmacéuticas.



vir) y baja biodisponibilidad oral (buspirona, domperidona, griseofulvina) se han investigado.

Ventajas y desventajas de los FOD

Desde la introducción al mercado de los FOD con las tiras delgadas de Listerine PocketPaks® (Pfizer) en 2001, para refrescar el aliento, y posteriormente con Chloraseptic® Relief Strips en 2003, que contenían benzocaína y constituyeron el primer FOD over-the-counter (OTC) con un principio activo farmacéutico, estos sistemas han adquirido una creciente popularidad. Esto ha impulsado el desarrollo y comercialización de FOD con distintos fármacos, como ondansetrón y risperidona, entre otros.

Los FOD son sistemas innovadores que permiten una administración simple y cómoda, posibilitan el control de la liberación de los principios activos y favorecen la adherencia terapéutica de los pacientes. Además, al evitar el metabolismo de primer paso hepático, pueden incrementar la biodisponibilidad y, en consecuencia, la eficacia terapéutica de los tratamientos.

> **Es importante aclarar que fármacos solubles en agua también pueden ser incorporados a FOD por este medio, sobre todo para aprovechar las ventajas de las NPs.**

Bibliografía:

Castro, P. M., Baptista, P., Madureira, A. R., Sarmento, B., & Pintado, M. E. (2018). Combination of PLGA nanoparticles with mucoadhesive guar-gum films for buccal delivery of antihypertensive peptide. International Journal of Pharmaceutics, 547(1-2), 593-601. https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.05.051

Hoffmann, E. M., Breitenbach, A., & Breitkreutz, J. (2011). Advances in orodispersible films for drug delivery. Expert Opinion on Drug Delivery, 8(3), 299-316. https://doi.org/10.1517/17425247.2011.553217

Irfan, M., Rabel, S., Bukhtar, Q., Qadir, M. I., Jabeen, F., & Khan, A. (2016). Orally disintegrating films: A modern expansion in drug delivery system. Saudi Pharmaceutical Journal, 24(5), 537-546. https://doi.org/10.1016/j.jsps.2015.02.024

Jacob, S., Boddu, S. H. S., Bhandare, R., Ahmad, S. S., & Nair, A. B. (2023). Orodispersible Films: Current Innovations and Emerging Trends. Pharmaceutics, 15(12), 2753. https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15122753

Muruganantham, S., Kandasamy, R., & Alagarsamy, S. (2021). Nanoparticle-Loaded Oral Fast-Dissolving Film: New Realistic Approach of Prospective Generation in Drug Delivery - A Review. Critical ReviewsTM in Therapeutic Drug Carrier Systems, 38(1), 1-35. https://doi.org/10.1615/CritRevTherDrugCarrierSyst.2020034002

Nagaraju, T., Gowthami, R., Rajashekar, M., Sandeep, S., Mallesham, M., Sathish, D., & Shravan Kumar, Y. (2013). Comprehensive Review On Oral Disintegrating Films. Current Drug Delivery, 10(1), 96-108. https://doi.org/10.2174/1567201811310010016

Palezi, S. C., Fernandes, S. S., & Martins, V. G. (2023). Oral disintegration films: Applications and production methods. Journal of Food Science and Technology, 60(10), 2539-2548. https://doi.org/10.1007/s13197-022-05589-9

SeviNç Özakar, R., & Özakar, E. (2021). Current Overview of Oral Thin Films. Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences, 18(1), 111-121. https://doi.org/10.4274/tjps.galenos.2020.76390

Yan, Y., Yan, W., Wu, S., Zhao, H., Chen, Q., & Wang, J. (2024). Oral Patch/Film for Drug Delivery—Current Status and Future Prospects. Biopolymers, 115(6), e23625. https://doi.org/10.1002/bip.23625