

# Comprimate cu dizolvare/dezagregare rapidă – formă modernă de administrare a medicamentelor

## *Orodispersible tablets – modern form of medicine administration*

PROF. DR. VICTORIA HÎRJĂU, PROF. DR. DUMITRU LUPULIASA,  
MIRCEA HÎRJĂU

*Facultatea de Farmacie, Universitatea de Farmacie și Medicină „Carol Davila”, București*

### REZUMAT

Comprimatele cu dizolvare/dezagregare rapidă constituie o formă modernă de administrare a substanțelor medicamentoase, relativ recent introdusă în terapeutică, fiind o alternativă la preparatele orale convenționale (soluții, suspensii, comprimate sau capsule).

Aceste comprimatele au ca trăsătură distinctivă capacitatea de a se dizolva sau dispersa rapid în salivă odată plasate în cavitatea orală, înainte de a fi înghițite.

Au fost obținute printr-o tehnologie inovatoare (Zydis) și introduse pe piața farmaceutică în 1986.

În prezent, interesul pentru această formă modernă de administrare este în creștere, în principal datorită avantajelor pe care le prezintă în comparație cu comprimatele obișnuite.

**Cuvinte cheie:** comprimate cu dizolvare/dezagregare rapidă, cavitate orală.

### ABSTRACT

Orodispersible tablets are a modern form of medicine administration, recently introduced in therapeutics, being an alternative to conventional oral products. These tablets have as a main trait the capacity of quickly dissolving or disintegrating in saliva, once placed in the oral cavity before being swallowed. They have been obtained through a innovative technology (Zydis) and introduced on the pharmaceutical market in 1986.

Today, the interest for this new modern form of administration is growing, mainly because its advantages comparing to the normal tablets.

**Key words:** orodispersible tablets, oral cavity.

## INTRODUCERE

Comprimatele cu dizolvare/dezagregare rapidă constituie o formă modernă de administrare a substanțelor medicamentoase, relativ recent introdusă în terapeutică, fiind o alternativă la preparatele orale convenționale (soluții, suspensii, comprimate sau capsule).

Aceste comprimatele au ca trăsătură distinctivă capacitatea de a se dizolva sau dispersa rapid în salivă odată plasate în cavitatea orală, înainte de a fi înghițite.

Dizolvarea sau dispersarea (dezagregarea) comprimatelor are loc în câteva secunde, fără a fi mestecate și fără a necesita apă pentru administrare.

În literatură se utilizează termeni diverși pentru a descrie acest tip de preparate:

- Comprimate cu dizolvare sau dezagregare rapidă (engl.: Fast Dissolving/Disintegrating Tablets sau Rapidly Dissolving/ Disintegrating Tablets),
- Comprimate cu topire rapidă (engl.: Fast/Quick Melting Tablets),
- Comprimate care se dizolvă în gură (engl.: Mouth Dissolving Tablets),
- Sisteme de eliberare a substanței medicamentoase cu dizolvare rapidă (engl.: Fast Dissolving Drug Delivery Systems),

Adresă de corespondență:

Prof. Dr. Victoria Hîrjău, Universitatea de Farmacie și Medicină „Carol Davila”, Str. Traian Vuia, Nr. 6, București

- Comprimate cu dezagregare orală (engl.: Orally Disintegrating Tablets) – denumire adoptată de FDA și
- Comprimate orodispersabile (engl. Orodispersible Tablets), denumire sub care sunt oficializate în Farmacopeea Europeană și în Farmacopeea Română ediția a X-a, Supliment 2004 (monografia „Preparate bucale“).

Conform Farmacopeelor menționate, comprimatele orodispersabile trebuie să se dezagrege în 3 minute, atunci când sunt examinate conform testului de dezagregare oficial pentru comprimate și capsule.

Conceptul de dizolvare/dezagregare rapidă se referă însă la acele comprimate care se dizolvă sau se dezagrează extrem de repede în salivă, în 15 până la 30 de secunde. Aceste comprimate reprezintă de fapt adevăratele comprimate cu dizolvare/dezagregare rapidă.

Din punct de vedere istoric, primele comprimate orodispersabile pot fi considerate comprimatele sublinguale. Plasate între limbă și gingie, acestea determină apariția rapidă a acțiunii, ca urmare a dizolvării excipienților solubili din formulare, urmată de eliberarea substanței active și absorbția sa prin mucoasa sublinguală, bogat vascularizată.

Însă comprimatele orale cu dizolvare/dezagregare rapidă, în sensul menționat anterior, au fost obținute printr-o tehnologie inovatoare (Zydis) și introduse pe piața farmaceutică în 1986.

În prezent, interesul pentru această formă modernă de administrare este în creștere, în principal datorită avantajelor pe care le prezintă în comparație cu comprimatele obișnuite.

În plus, comprimatele cu dizolvare/dezagregare rapidă sunt foarte adecvate pentru administrarea la pacienți care au dificultăți de deglutiție (disfagie), în special din categoria vârstnicilor și copiilor. De asemenea, disfagia este asociată cu unele afecțiuni: HIV, unele boli neurologice, dar și cu radioterapia la nivelul capului sau a gâtului.

Totodată, aceste comprimate reprezintă o formă utilă de administrare pentru o serie de bolnavi: imobilizați la pat, care suferă de afecțiuni psihice grave sau care le afectează judecata, care prezintă vertij prelungit sau care sunt afectați de un atac brusc de alergii sau tuse, când înghițirea comprimatelor sau a capsulelor obișnuite poate deveni dificilă.

## AVANTAJELE COMPRIMATELOR

### ORODISPERSABILE

Nu necesită administrarea cu apă sau alt lichid, deoarece saliva produce dizolvarea, dezagregarea sau topirea rapidă în gură a preparatului. Pot fi

administrate în orice moment sau în orice loc, în cazul bolilor acute, pacienților imobilizați la pat, persoanelor care călătoresc sau care nu au la îndemână o sursă de apă pentru ingerare.

Reprezintă o formă farmaceutică ideală pentru substanțe medicamentoase care se absorb la nivel bucal (de exemplu, pentru apomorfina, buspironă, midazolam, timolol ș.a.) sau pentru substanțe care suferă un efect extins al primului pasaj hepatic.

Maschează gustul neplăcut al unor substanțe medicamentoase, îmbunătățind complianța, în special în cazul copiilor.

Comparativ cu preparatele lichide orale, ele sunt mult mai ușor de transportat și permit realizarea unei dozări exacte la administrare.

În viitor, pot constitui forme adecvate pentru eliberarea orală a unor proteine sau peptide terapeutice, care au o biodisponibilitate limitată când sunt administrate în comprimate convenționale.

## DEZAVANTAJE

Componentele formulării și tehnologia de fabricație a comprimatelor trebuie să asigure un echilibru între duritate și viteza rapidă de dizolvare sau dezagregare a acestora.

Contactul direct al substanțelor active cu papilele gustative necesită mascarea oricărui gust neplăcut al ingredientelor active.

Sunt dificil de formulat comprimate de acest tip care să conțină doze mari de substanță medicamentoasă.

Tehnologiile de fabricație sunt mai complexe și mai costisitoare decât tehnologiile uzuale de comprimare.

Ambalarea trebuie să asigure atât integritatea mecanică a comprimatelor (care sunt friabile, pentru a permite dizolvarea sau dezagregarea rapidă), cât și stabilitatea preparatului finit (în cazul comprimatelor foarte higroscopice obținute prin liofilizare).

## CONSIDERAȚII DE FORMULARE

### Substanța medicamentoasă

Practic, numărul substanțelor medicamentoase care pot fi încorporate în comprimatele orodispersabile este nelimitat, dar cele mai potrivite sunt substanțele active pentru care se urmărește apariția rapidă a acțiunii terapeutice: analgezice, antiinflamatoare, antimigrenoase, antihistaminice, antidepressiv, neuroleptice, antispastice, antiparkinsoniene.

Alte substanțe active „candidate“ promițătoare ce pot fi încorporate în comprimate cu dizolvare/dezagregare rapidă aparțin următoarelor grupe terapeutice:

Antibacteriene	Antiaritmice
Antiepileptice	Anxiolitice / Sedative / Hipnotice / Neuroleptice
Antidiabetice	Neuroleptice
Antihipertensive	Substanțe cu acțiune la nivel gastrointestinal
Diuretice	Agenți antiprotozoarici
Antihelmintice	

## EXCIPIENȚII

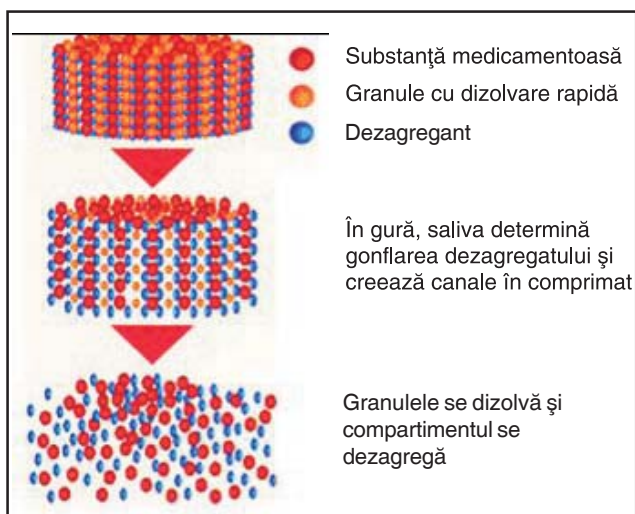
Excipienții utilizați în formulare sunt strâns legați de tehnologia de fabricație și de caracteristicile ce trebuie conferite acestor comprimate, respectiv rezistența mecanică și viteza de dizolvare/dezagregare.

O categorie importantă de excipienți este reprezentată de dezagreganți sau superdezagreganți. Aceștia joacă un rol important în dizolvarea și dezagregarea comprimatelor orodispersabile, deoarece un dezagregant adecvat și o concentrație optimă a acestuia asigură dezagregarea rapidă și viteze înalte de dizolvare.

Ca superdezagreganți se pot folosi amidon-glicolatul sodic, celuloza microcristalină, polivinilpirolidona reticulată, amidonul pregelatinizat. De asemenea, ca dezagregant poate fi folosit un amestec efervescent (acid citric: carbonat acid de sodiu).

În general, dezagreganții intervin în dizolvarea/dezagregarea comprimatelor prin mecanisme diferite: efect capilar, îmbibare, eliberare de gaze, reacție enzimatică, deformare, forțe de respingere între particulele dezagregantului și restul particulelor componente.

Superdezagreganții acționează printr-un efect combinat de absorbție a apei și gonflare.



*Mecanismul de acțiune a superdezagreganților*

O altă categorie de excipienți este reprezentată de zaharuri, utilizate pentru mascarea gustului și ca excipienți de umplutură.

Dintre zaharuri, se folosesc mai ales manitolul, sorbitolul, xilitolul, dextroza, fructoza etc., care sunt

solubile și prezintă bune proprietăți de compresi-bilitate și compactibilitate (există sorturi direct compresibile), conferind o senzație plăcută în gură și o bună mascare a gustului. De asemenea, zaharurile dau cristalinătate (textură) și eleganță preparatelor.

Excipienți precum gelatină hidrolizată sau nehidrolizată, algi-nați, dextrans, sunt utilizați ca polimeri formatori de matrițe solubile (mase poroase). Acești polimeri imprimă comprimatelor rezistență la manipulare, o structură lucioasă și amorfă.

După caz, se mai pot adăuga agenți de suspendare sau pentru ajustarea pH-ului, agenți absorb-anți (dacă substanța activă este sensibilă la umiditate), agenți crioprotectori (de exemplu glicina) pentru a preveni contracția și colapsul comprimatelor obținute prin liofilizare.

Alți excipienți uzuali incluși în formulare sunt diluanți solubili în apă, lubrifianți, agenți antistatici, plastifianți, lianți, coloranți și aromatizanți.

## TEHNOLOGII DE FABRICAȚIE

În prezent, comprimatele orodispersabile se obțin prin aplicarea câtorva tehnologii de fabricație brevetate sub diverse denumiri de unele companii de medicamente.

Aceste tehnologii constau în: liofilizare (uscare prin congelare sau criodesicare), sublimare, uscare prin pulverizare, turnare (prin comprimare sau încălzire), extrudarea masei și comprimare directă.

Fiecare tehnologie utilizează una sau mai multe combinații de procese de fabricație, descrise mai jos.

La dezvoltarea unui sistem cu dizolvare/dezagregare rapidă se au în vedere următoarele obiective:

- evaluarea necesității de a masca gustul substanței medicamentoase;
- încorporarea substanței active în matrița comprimatului;
- ambalarea.

Mascarea gustului substanței medicamentoase urmărește evitarea contactului direct al acesteia cu limba prin intermediul unor tehnologii unice, precum:

- acoperirea substanței medicamentoase cu învelișuri polimerice, care nu se dizolvă la pH-ul salivar, dar se dizolvă rapid în fluidul gastric; în acest fel, se evită perceperea gustului amar al substanței medicamentoase cedate din comprimat;
- absorbția substanței medicamentoase pe un suport transportor (sfere inerte, granule sau pelete);
- microencapsularea;
- uscarea prin pulverizare a substanței medicamentoase dispersate sau dizolvate într-o soluție polimerică (spray-drying);

- complexarea substanței medicamentoase cu ciclodextrine (complecși de incluziune) sau cu rășini schimbătoare de ioni.

Pentru încorporarea substanței medicamentoase în matricea comprimatului se folosesc tehnologii diverse, precum:

- liofilizare (uscarea prin congelare sau criodesicare),
- turnare (prin comprimare sau încălzire),
- comprimare directă,
- sublimare.

Spre deosebire de comprimatele obișnuite, comprimatele cu dizolvare/dezagregare rapidă necesită ambalaje specializate, din cauza fragilității lor și a sensibilității relativ mari la umiditatea ambientală. Pentru a evita problemele legate de expunerea la umiditate și de menținere a integrității fizice, în mod uzual se folosesc materiale de ambalat sub formă de folii laminate rigide (blistere). Cel mai adesea, comprimatele sunt foarte fragile, scoaterea lor din blister prin împingere fiind contraindicată. De aceea, blisterele sunt sigilate cu o folie ușor detașabilă.

În continuare se vor descrie pe scurt trei dintre tehnologiile de fabricație aplicate în prezent.

## TEHNOLOGIA ZYDIS

Tehnologia Zydis a fost dezvoltată de Scherer. Produsele Zydis® se prezintă sub forma unor tablete obținute prin liofilizare, cu un grad ridicat de porozitate, caracteristic produselor realizate prin criodesicare.

Structura poroasă permite accesul rapid al salivei în preparat, dizolvarea excipienților solubili (gelatina și manitolul) și eliberarea substanței active. Poro-

zitatea ridicată conferă produsului finit o rezistență mecanică mică și impune utilizarea unui ambalaj special conceput (blistere având alveolele sub formă de dom).

Procesul de fabricație a preparatelor este redat în figura următoare și cuprinde următoarele faze:

- prepararea suspensiei/soluției de substanță medicamentoasă;
- formarea – umplerea blisterelor cu dispersia de substanță medicamentoasă;
- înghețarea rapidă;
- uscarea prin congelare (liofilizarea);
- închiderea blisterelor.

Liofilizarea in situ (direct în alveolele blisterului) determină aderarea liofilizatului de folia laminată a blisterului, asigurând astfel fixarea produsului în alveole, fapt ce împiedică mișcarea sa în alveole și îl ferește de abraziuni în timpul manipulării și transportului.

Blisterele sunt introduse în sașete de hârtie și aluminiu pentru a fi protejate de umiditate.

## TEHNOLOGIILE ORASOLV ȘI DURASOLV

Aceste tehnologii sunt dezvoltate de Cima Labs Inc.

Produsele OraSolv® se obțin prin comprimarea directă a amestecului de pulberi (substanță activă și excipienți), folosind echipament de comprimare convențional și mașini de comprimare de mare viteză.

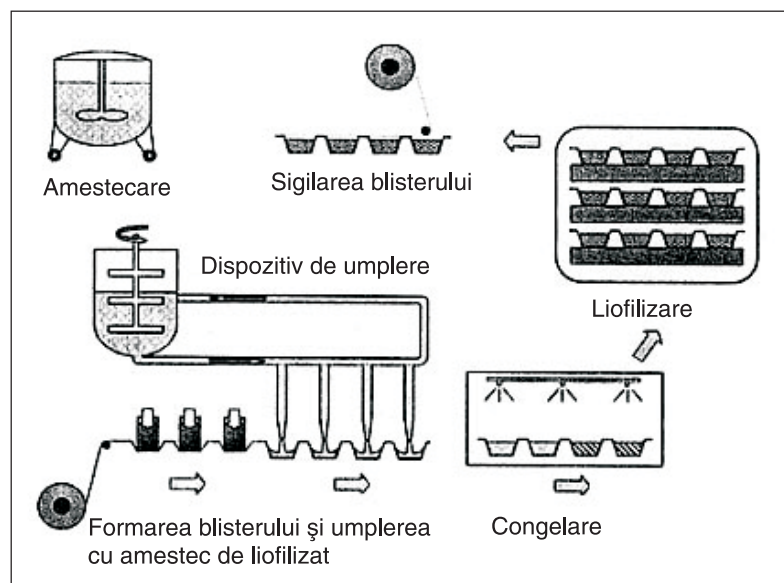
Dezagregarea rapidă a produselor OraSolv se obține prin folosirea în formulare a unor excipienți hidrosolubili și aplicarea unor forțe de comprimare scăzute, care produc comprimate moi și friabile. Comprimarea menajată conduce la o porozitate mare și implică la o accelerare a vitezei de dizolvare.

Dezagregarea este activată de salivă și favorizată de utilizarea unui amestec efervescent (acid citric și carbonat sau carbonat acid de sodiu).

Pentru a reduce manipularea comprimatelor, procesele de comprimare și condiționare sunt integrate, iar pentru condiționare se folosește un ambalaj special proiectat, denumit PakSolv.

DuraSolv reprezintă o tehnologie mai nouă, prin care se obțin comprimate robuste, dure, dar cu o dizolvare rapidă.

Comprimatele fabricate prin această tehnologie conțin un diluant care nu poate fi comprimat direct și un lubrifiant. Opțional, ele pot să conțină un amestec



Procesul tehnologic Zydis



eferverscent, iar substanța activă nu necesită mascarea gustului.

În această tehnologie, se folosesc diluanți sub formă de particule fine care nu se pot comprima direct. Aria mare a suprafeței particulelor și folosirea unor proporții mari de excipienți solubili conduc la „topirea” comprimatului.

Comprimatele DuraSolv au o rezistență mecanică care permite condiționarea lor în recipiente obișnuite (flacoane, blistere sau sașete).

## ALTE TEHNOLOGII

În afara tehnologiilor descrise mai sus, există o serie de alte procedee tehnologice brevetate pentru obținerea comprimatelor cu dizolvare/dezagregare

orală rapidă: Lyoc® (Cephalon Corp.), Flashtab® (Etypharm), Flashdose® (Biovail), WOWTAB® (Yamanouchi Pharmatech.).



Structura unui produs Flashtab (Prographarm/Ethypharm)

Tabelul 1

Tehnologie	Manevrare / Depozitare	Eliberare substanță activă/ Biodisponibilitate
<b>Zydis (Scherer)</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>– primul produs introdus pe piață;</li> <li>– tehnologia de fabricație: liofilizare (uscarea prin congelare) direct în alveolele blisterului;</li> <li>– ambalare într-un ambalaj special conceput (PakSolv).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– nu se împinge comprimatul prin folie (fragilitatea crescută a comprimatului);</li> <li>– nu se administrează un preparat dintr-un ambalaj deteriorat.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– se dizolvă în 2-10 secunde</li> <li>– permite absorbția pregastrică, ceea ce conduce la o biodisponibilitate crescută.</li> </ul>
<b>OraSolv (Cima Labs Inc.)</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>– tehnică unică de mascare a gustului;</li> <li>– se obțin prin comprimare menajată.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– ambalaj special conceput (PakSolv).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– se dezagregă în 5-45 secunde, în funcție de mărimea comprimatului;</li> <li>– nu modifică semnificativ biodisponibilitatea substanței medicamentoase.</li> </ul>
<b>DuraSolv (Cima Labs Inc.)</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>– comprimate asemănătoare celor OraSolv, dar au rezistență mecanică superioară.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– ambalate în blistere sau flacoane;</li> <li>– ambalare în flacoane.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– se dezagregă în 5-45 secunde, în funcție de mărimea comprimatului;</li> <li>– nu modifică semnificativ biodisponibilitatea substanței medicamentoase.</li> </ul>
<b>WOWTAB (Yamanouchi Pharma Tech. Inc.)</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>– preparate obținute prin comprimare;</li> <li>– tehnologie brevetată de mascare a gustului.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– se evită expunerea la umiditate;</li> <li>– necesită ambalaj special.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– se dezagregă în 5-45 secunde, în funcție de mărimea comprimatului;</li> <li>– nu modifică semnificativ biodisponibilitatea substanței medicamentoase.</li> </ul>
<b>Flashdose (Fuisz Tehnologies Ltd.)</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>– comprimate constând dintr-o matrită formată din polizaharide fibroase, prelucrate sub forma unor fibre de zahăr (matrită Shearform®);</li> <li>– tehnologia de fabricație este similară celei de la obținerea vatei de zahăr.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– se evită expunerea la umiditate și umețare.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– dizolvare într-un minut;</li> <li>– biodisponibilitate îmbunătățită.</li> </ul>
<b>Flashtab</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>– comprimate conținând substanța medicamentoasă sub formă de microcristale.</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>– se dizolvă în decurs de un minut.</li> </ul>

Următoarele tehnologii sunt în curs de dezvoltare: Kryotab® (Biotron), OraQuick® (K V Pharmaceutical), Quick-Dis® (Lavipharm Lab), Advatab® (Eurand), Qdis® (Phoqus), Frosta® (Akina).

În tabelul 1 este redată o comparație între caracteristicile specifice ale produselor obținute prin tehnologiile descrise:

### EXEMPLE DE COMPRIMATE CU DIZOLVARE/ DEZAGREGARE RAPIDĂ

În tabelul 2 sunt redate o serie de produse comercializate pe piața farmaceutică sub formă de comprimate cu dizolvare/dezagregare orală rapidă.

### RECOMANDĂRI PRIVIND UTILIZAREA COMPRIMATELOR CU DIZOLVARE/ DEZAGREGARE ORALĂ RAPIDĂ

La eliberarea acestui tip de comprimat, farmacistul trebuie să aibă în vedere următoarele aspecte:

- să atragă atenția pacientului asupra faptului că aceste comprimate încep să se dizolve/disperseze rapid în gură în propria salivă, fără a fi necesară utilizarea apei pentru înghițirea comprimatului sau mestecarea acestuia;
- descreșterea volumului de salivă poate încetini viteza de dizolvare/dezagregare și descrește biodisponibilitatea produsului; de aceea, comprimatele de acest tip nu sunt potrivite pentru pacienții care își administrează simultan medicamente anticolinergice sau

care suferă de sindromul Sjörgen sau de uscăciunea gurii;

- comprimatele se pot folosi de către pacienții care au dificultăți de masticație sau prezintă dureri locale și de copiii care își pierd dentiția primară;
- produsele trebuie păstrate ferit de umiditate;
- să sublinieze diferența dintre comprimatele orodispersabile și cele efervescente; totuși, în cazul comprimatelor OraSolv și DuraSolv, pacienții trebuie informați că pot simți o furnicătură plăcută pe limbă, ca urmare a slabei efervescente a formulărilor;
- medicul trebuie să specifice pe prescripție că recomandă eliberarea de comprimate orodispersabile (cele mai multe comprimate orodispersabile au aceleași concentrații ca și comprimatele convenționale);
- dacă medicul prescrie de exemplu produsul Zydys (care este brandul tehnologiei), fără să indice produsul specific, farmacistul trebuie să ia legătura cu acesta spre a lămurii orice confuzie.

### CONCLUZII

Comprimatele cu dizolvare/dezagregare rapidă reprezintă o formă modernă de administrare a medicamentelor care oferă o alternativă viabilă, în special pentru pacienții care au dificultăți de deglutiție a comprimatelor și capsulelor tradiționale.

Tabelul 2

Produse comerciale	Substanța activă (doza / comprimat)
<b>Produse Zydys (Cardinal Health)</b>	
Claritin Reditab	Loratadină micronizată (10 mg)
Felden Melt	Piroxicam (10 sau 20 mg)
Maxalt – MLT	Rizatriptan (5 sau 10 mg)
Pepcid RPD	Famotidină (20 sau 40 mg)
Zyprexa Zydis	Olanzepină (5, 10, 15 sau 20 mg)
Zofran ODT	Ondansetron (4 sau 8 mg)
Dimetapp Quick Dissolve Children's Cold and Allergy Tablets (OTC)	Paracetamol
<b>Produse OraSolv</b>	
Remeron Soltab	Mirtazepin (15, 30 sau 45 mg)
Tempra First Tablets	Acetaminofen (80 sau 160 mg)
Triaminic Softchew (OTC)	
<b>Produse DuraSolv (Cima Labs Inc.)</b>	
NuLev	Sulfat de hiosciamină (0,125 mg)
Zomig ZMT	Zolmitriptan (2,5 mg)
<b>Produse WOWTAB (Yamanouchi Pharma Tech Inc.)</b>	
Benadryl Allergy & Sinus Fastmelt (OTC)	Clorhidrat de pseudoefedrină (30 mg), citrat de difenhidramină (19 mg)
Children's Benadryl Allergy / Cold Fastmelt (OTC)	
<b>Produse Flashtab (Prographarm / Ethypharm)</b>	
Excedrin Quicktabs	Acetaminofen (500 mg), cafeină (65 mg)

Flexibilitatea formulării permite încorporarea unei game largi de substanțe medicamentoase aparținând unor clase terapeutice diverse.

Tehnologiile de fabricație brevetate de unele companii au permis introducerea pe piață a unor

preparate utile atât în tratamentul bolilor acute, cât și al celor cronice.

Această nouă generație de medicamente poate conduce la o complianță și la rezultate îmbunătățite.

---

## BIBLIOGRAFIE

1. **Allen J., Wang Y.L., Davies B., Desmond J.** – Rapidly dissolving tablets, U.S. Patent No. 5.807.576, 1998;
2. **Bogner R., Wilkosz M.** – Fast-Dissolving Tablets, [www.uspharmacist.com](http://www.uspharmacist.com);
3. **Hirjau V., Hirjau M.** – Forme farmaceutice cu eliberare accelerată, în Tehnologie farmaceutică, Vol. 3, ed. Popovici I. Lupuleasa D., Ed. Polirom, 2009, 645-649;
4. **Pather I.S., Khankari R.K., Moe V.D.** – Orasolv and Durasolv: Efficient Technologies for The Production of Orally Desintegrating Tablets, in Modified Release Drug Delivery Technology, Rathbone J. M. Et al, M. Dekker Inc., 2003, 203-216;
5. **Popa G. Gafitanu E.** – Comprimate orodispersabile, forma farmaceutică modernă, *Rev. Med. Chir. Soc., Med. Nat.*, Iasi, 2003, 107,2,337-342;
6. **Popovici I., Diug M.E., Diug O., Saramet G.** – Comprimate orodispersabile, în Tehnologie farmaceutică, Vol. 3, ed. Popovici I. Lupuleasa D., Ed. Polirom, 2009, 551-552.