

COMPRIMIDO ORODISPERSÍVEL (COD): *Uma nova forma de individualizar medicamento.*

Anderson de Oliveira Ferreira, MSc.

Introdução

A forma de administração de um medicamento proporciona um efeito significativo em sua eficácia. Atualmente, há uma demanda crescente por formas farmacêuticas com maior conveniência e aceitação pelo paciente (*patient-friendly*) como forma de aumentar a adesão ao tratamento. Como resultado desta tendência, novas tecnologias têm surgido com foco no desenvolvimento de novas formas farmacêuticas para fármacos já existentes, com a melhora mútua na segurança e eficácia, com redução na frequência e obtenção de formas farmacêuticas de maior valor agregado (HIRANI et al., 2009; MANIVANNAN & PARTHIBAN, 2010).

Para a maioria dos agentes terapêuticos de efeito sistêmico no organismo a via oral continua representando a via de administração de escolha, devido às suas várias vantagens e alta adesão do paciente comparada às demais vias (VALLERI et al., 2004). Comprimidos e cápsulas continuam representando a maior parte das formas farmacêuticas disponíveis atualmente. Contudo, muitos pacientes possuem dificuldade para a deglutição de comprimidos e cápsulas duras e, conseqüentemente não tomam suas medicações conforme são normalmente prescritas. Estima-se que cerca de 50% da população é afetada por este problema (DOBETTI, 2001). Vários grupos de pacientes, como o dos idosos, crianças, pacientes com retardamento mental, pacientes não-cooperativos como os pacientes psiquiátricos renitentes ao tratamento, disfagia associada a algumas doenças (ex. Doença de Parkinson, AIDS, tireoidectomia, radioterapia de cabeça e pescoço, paralisia cerebral e outros distúrbios neurológicos), pacientes com náusea ou em dieta com reduzida ingestão de líquidos apresentam dificuldade para deglutição destas formas farmacêuticas. Pacientes em trânsito e com pouco acesso a água também são igualmente afetados (HIRANI, 2009; NAND et al. 2010). Para atender estas necessidades médicas, a tecnologia farmacêutica desenvolveu uma nova forma farmacêutica conhecida como comprimido orodispersível (COD) que se desintegra rapidamente na saliva, normalmente em poucos segundos e sem necessidade de ingestão de água. Além disso, a dissolução e absorção do fármaco bem como o início do efeito clínico e biodisponibilidade podem ser significativamente maior que o observado nas formas farmacêuticas convencionais (HIRANI, 2009). Estudos recentes de mercado indicam que mais da metade da população de pacientes prefeririam os comprimidos orodispersíveis em relação a outras formas farmacêuticas (DEEPAK, 2004). A maioria dos consumidores pediria esta forma farmacêutica aos seus médicos (70%) e compraria (70%) ou preferiria os CODs aos comprimidos regulares ou às formas líquidas (>80%) (BROWN, 2001).

Definição

O FDA americano (*United States Food and Drug Administration*) define comprimido de dissolução rápida como “uma forma farmacêutica sólida, contendo substância medicinal ou ingrediente ativo, que se desintegra rapidamente normalmente em poucos segundos, quando colocada sobre a língua” (FDA, 2007). A importância desta nova forma farmacêutica foi reconhecida recentemente pela Farmacopéia Européia, a qual adotou o termo “comprimido orodispersível” para designá-la, definindo-a como um “comprimido destinado a ser colocado na boca, onde dispersa rapidamente antes de sua deglutição” (Pharmeuropa, 1998). De forma mais ampla, o comprimido orodispersível pode ser definido como uma forma farmacêutica sólida que se desintegra rapidamente, em poucos segundos (geralmente entre 10 a 60 segundos), na

cavidade oral e é deglutido sem a necessidade de administração concomitante de água (SASTRY et al., 2000).

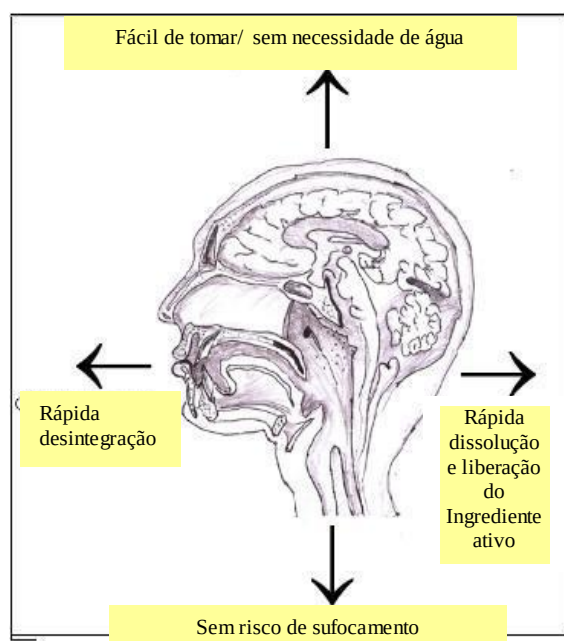
Terminologia

O comprimido orodispersível (COD) (*Oro dispersible tablet* = ODT) é também conhecido como comprimido de dissolução rápida (*Rapid dissolving tablet* = RDT, *Quick dissolving tablets*), comprimido de desintegração rápida (*Rapid disintegrating tablet* = RDT, *Fast disintegrating tablets* = FDT), comprimido de dissolução bucal (*Mouth dissolving tablet* = MDT) ou ainda como comprimido poroso ou de fusão rápida.

Vantagens (adaptado de SASTRY et al., 2000; GUPTA et al., 2010; NAND et al., 2010)

As diversas vantagens do comprimido orodispersível incluem:

- Fácil administração em pacientes com dificuldade de deglutição (disfagia): geriátricos, pediátricos, psiquiátricos, acamados, desabilitados ou hospitalizados;
- Maior conveniência e facilidade de adesão pelo paciente, incluindo também pessoas em viagem ou ocupadas que não possuem rápido acesso a água para ingestão de medicamentos sólidos;
- Permite administração em pacientes renitentes à administração *peroral* (ex. com distúrbios psíquicos);
- Absorção do IFA (Ingrediente Farmacêutico Ativo) pela mucosa oral e pelo trato gastrointestinal;
- Absorção pré-gástrica (bucal, faríngea e esofagiana) com conseqüente redução do efeito de primeira passagem hepática;
- Desintegração rápida na boca, em torno de 10-60 segundos, sem risco de sufocamento por engasgamento;
- Alternativa estável em relação às preparações orais líquidas;
- Não requer água para sua administração;
- Promove o aumento da biodisponibilidade do IFA, favorecendo a dissolução de fármacos pouco solúveis;
- Terapia medicamentosa de intervenção rápida;
- Melhora a palatabilidade e produz uma sensação bucal agradável;
- Permite administração de doses maiores que em tabletes moldados. Doses de até 250mg/comprimido podem ser veiculadas com sucesso;
- Não necessitam serem mastigadas ou chupadas como acontece respectivamente com comprimidos mastigáveis e pastilhas;
- Forma farmacêutica inovadora e de excelente aceitação pelo paciente, criando novas oportunidades de mercado.



Aplicações e fármacos candidatos

O comprimido orodispersível tem sido formulado como veículo de várias classes terapêuticas de medicamentos, principalmente aquelas onde é requerido um rápido pico de concentração plasmática para a obtenção da resposta farmacológica desejada. Esta situação inclui os neurolépticos, agentes cardiovasculares, analgésicos, anti-inflamatórios não-esteroidais, antialérgicos, antiepilépticos, ansiolíticos, hipnóticos, diuréticos, agentes antiparkinsonianos, agentes antibacterianos, fármacos usados no tratamento da disfunção sexual erétil e outras classes.

Características ideais para os ingredientes farmacêuticos ativos (IFAs) veiculados na forma de comprimidos orodispersíveis:

- não apresentar sabor muito amargo;
- apresentar boa estabilidade em água e na saliva;
- dose posológica usual relativamente baixa (até cerca de 300mg);

Ingrediente farmacêutico ativo com meia-vida curta e necessidade de administração frequente, com sabor muito amargo ou que requer liberação controlada ou sustentada, não deve ser veiculado na forma de comprimido orodispersível.

A tabela I relaciona alguns dos principais ingredientes farmacêuticos ativos potencialmente candidatos para serem veiculados na forma de comprimido orodispersível:

Tabela I. Relação de ingredientes farmacêuticos ativos candidatos a serem preparados na forma de comprimidos orodispersíveis (Siddiqui et al., 2010; Panigrahi & Behera, 2010):

<i>Classe terapêutica</i>	<i>Ingredientes Farmacêuticos Ativos (IFAs)</i>
Analgésicos e AINEs	Rofecoxib*, ibuprofeno*, paracetamol*, piroxicam*, nimesulida*, diflunisal, etodolac, flurbiprofeno, indometacina, ácido mefenâmico, naproxeno, sulindac, fenilbutazona, tramadol*, codeína, morfina, dextropropoxifeno.
Anti-histamínicos	Loratadina*, cetirizina HCl, difenidramina*, cinarizina, ciproheptadina HCl, dimenidrato, flunarizina HCl.
Agentes antibacterianos	Ciprofloxacina HCl, claritromicina, clofazimina, doxiciclina, eritromicina, ácido nalidíxico, nitrofurantoína, sulfametoxazol, trimetoprima, tetraciclina, sulfadiazina.
Antieméticos	Metoclopramida*, ondansetrona*, domperidona.
Antidepressivos	Fluoxetina*, maprotilina HCl, nortriptilina HCl, mianserina HCl, trazodona HCl.
Antiulcerosos	Famotidina*, cimetidina, ranitidina HCl.
Antiepilépticos/ Anticonvulsivantes	Lamotrigina*, carbamazepina, clonazepam, oxcarbazepina, fenitoína, primidona, ácido valpróico.
Antifúngicos	Anfotericina, clotrimazol, fluconazol, griseofulvina, clotrimazol, fluconazol, cetoconazol, miconazol, nistatina, terbinafina HCl.
Antiparkinsonianos	Selegilina, mesilato de bromocriptina
Agentes anti-hipertensivos	Atenolol*, amlodipina, carvedilol, diltiazem HCl, felodipina, minoxidil, nifedipina, nimodipina, prazosina HCl.
Antipsicóticos	Olanzapina*, risperidona*, clonazepam*, clozapina*
Ansiolíticos	Alprazolam*, bromazepam, clobazam, diazepam, flurazepam, clordiazepóxido.
Hipnóticos	Zolpidem*, lorazepam*, clonazepam.
Antienxaquecosos	Zolmitriptano*, maleato de pizotifeno, tartarato de ergotamina, succinato de sumatriptano.
Hormônios sexuais	Testosterona, estradiol, progesterona, citrato de clomifeno, danazol, etinilestradiol, acetato de medroxiprogesterona, metiltestosterona, noretisterona, norgestrel, estanozolol, tibolona, estrógenos conjugados.
Agentes nutricionais	Vitamina A, Vitamina B2, Vitamina D, vitamina E,

	Vitamina K, alguns nutracêuticos.
Outros	Vardenafil*, sildenafil, baclofeno*, sulfato de hioscinamina, brometo de dextrometorfano e outros.

* Fármacos aprovados pelo FDA nesta forma farmacêutica (FDA, 2008).

Composição (base ORO-TAB® para moldagem de comprimidos orodispersíveis)

A composição da base para comprimido orodispersível é constituída pelos seguintes excipientes, edulcorantes e adjuvantes farmacêuticos solúveis: ácido cítrico + bicarbonato de sódio (sistema efervescente que otimiza a desintegração), manitol, sorbitol, polivinilpirrolidona (PVP), dextrose anidra, polietilenoglicol 4000, sucralose, acessulfame de potássico e flavorizante cítrico.

Propriedades e atributos ideais de um comprimido orodispersível (adaptado de FDA, 2008; SHUKLA et al., 2009; GUPTA et al., 2010)

- desintegrar rapidamente na boca, em poucos segundos;
- apresentar palatabilidade apropriada para a população de pacientes para a qual se destina;
- promover um sensação bucal agradável;
- deixar um mínimo ou nenhum resíduo na boca após sua administração oral;
- exibir a menor sensibilidade possível às condições ambientais de umidade e temperatura;
- apresentar dureza e baixa friabilidade;
- apresentar robustez apropriada e suficiente para assegurar sua integridade física durante o processo de embalagem, transporte e manuseio pelo paciente;
- procedimento de preparo simples, usando equipamentos convencionais e de baixo custo;
- possuir embalagem apropriada compatível com suas características e capaz de preservá-lo das condições ambientais de umidade;
- atender aos parâmetros de controle de qualidade aplicáveis a esta forma farmacêutica;
- apresentar estabilidade física e química durante o seu período de armazenamento e uso.

Métodos de preparo de comprimidos orodispersíveis

Existem diversos métodos de preparação de comprimidos orodispersíveis que resultam em produtos com propriedades e características variáveis entre si. Estas propriedades são variáveis em relação à resistência mecânica dos comprimidos, facilidade de deglutição, biodisponibilidade, dissolução na saliva, estabilidade e o grau de palatabilidade (BANDARI et al., 2008; THAKUR & KASHI, 2011). Os principais métodos e tecnologias de preparo de comprimidos orodispersíveis descritos na literatura estão relacionados na Tabela II, a seguir:

Tabela II. Tecnologia empregadas na preparação de comprimidos orodispersíveis

Princípio	Método (processo)	Tecnologias patenteadas
Compressão	Convencional	Wowtab®, Durasolv®, Orasolv®
	<i>Cotton candy</i>	FlashDose®
	<i>Spray drying</i>	OraQuick®
Liofilização	liofilização	Zydis®, Lyoc®, Quicksolv®
Moldagem	Compressão	<i>Método exequível para o preparo de medicamentos individualizados.</i>
	Aquecimento	
	Evaporação a vácuo	
Extrusão	Extrusão	

Fonte: (LEMOS, 2010)

No contexto da farmácia, o preparo de comprimidos orodispersíveis por moldagem em molde apropriado (ver figura 1), envolvendo compactação e posterior aquecimento, parece ser o mais simples e tecnologicamente aplicável para obtenção de formulações individualizadas (FERREIRA, 2011).

Os comprimidos orodispersíveis obtidos por moldagem apresentam uma desintegração muito rápida, geralmente entre 5 a 15 segundos. Contudo, possuem fraca resistência mecânica e possível limitação de estabilidade (AGRAWAL et al., 2011).

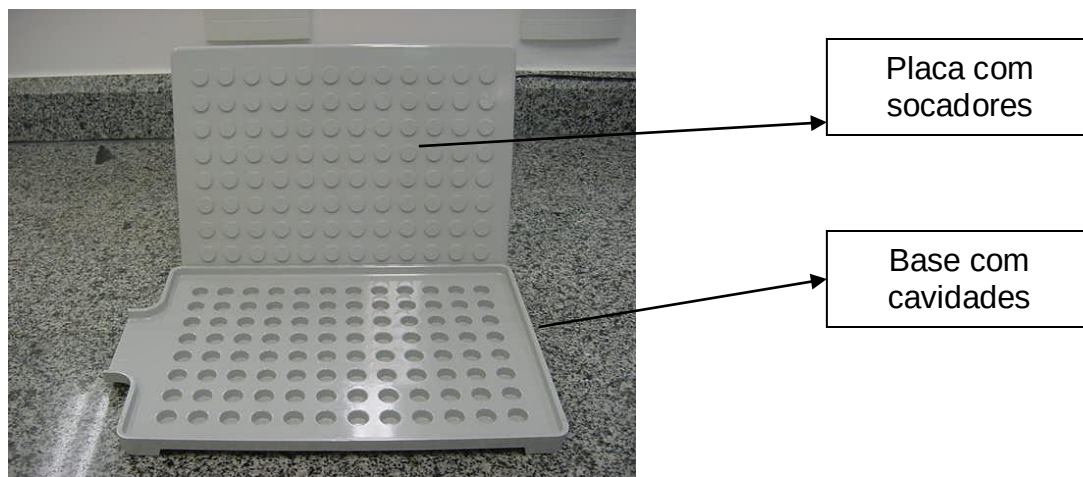


Figura 1: Molde plástico termorresistente para o preparo de comprimidos orodispersíveis da Ideal Equipamentos®

Procedimento de preparo (moldagem com aquecimento) (FERREIRA, 2011)

Requisitos prévios:

- Determinar o peso médio dos comprimidos orodispersíveis preparados somente com a base inerte (com a Base Oro-tab®), conforme o procedimento de preparo de comprimidos orodispersíveis inertes.
- Por envolver aquecimento ainda que por um curto período de tempo, este método de preparo é limitado para formulações contendo ingredientes ativos com ponto de fusão superior a 110° C.

Equipamentos e utensílios requeridos

- Gral e pistilo;
- Tamis com malha 50 mesh;
- Molde para preparo de comprimidos orodispersíveis (Ideal Equipamentos®);
- Papel manteiga.
- Estufa para secagem dotada de termostato e termômetro para monitoramento preciso da temperatura.

Procedimento de preparo dos comprimidos orodispersíveis inertes

1. Tamisar uma quantidade suficiente de base inerte para comprimidos orodispersíveis ORO-TAB® em tamis de malha 50 mesh.
2. Distribuir a base de comprimidos orodispersíveis (ORO-TAB®) previamente tamisada sobre as cavidades do molde (base do molde) de modo a preenchê-las totalmente. Compactar o pó nas cavidades com a parte superior do molde contendo socadores pelo menos três vezes. Após cada compactação, se necessário, adicionar mais base inerte de modo a preencher totalmente as cavidades.
3. Colocar o molde preenchido (somente a base da placa com as cavidades preenchidas) com a base inerte em uma estufa previamente aquecida a 100-110° C durante 10 minutos. O tempo de permanência na estufa deve ser exato (usar um cronômetro ou *timer* para marcar o tempo).
4. Remover o molde da estufa, utilizando uma luva protetora térmica.
5. Deixar o molde resfriar em temperatura ambiente durante 2 à 3 minutos antes de remover os comprimidos. Não ultrapassar este período de tempo. Caso o molde se resfrie por um período superior a 15 minutos, a remoção dos comprimidos pode ser dificultada.

6. Remover os comprimidos do molde através da inversão deste sobre a placa de recuperação (superfície lisa da placa com socadores), batendo levemente com o cabo da espátula ou com punhos das mãos contra o fundo do molde para liberar os comprimidos orodispersíveis.
7. Deixar os comprimidos esfriarem por um período adicional de 15 a 30 minutos.
8. Determinar o peso individual de 20 comprimidos e em seguida calcular o peso médio. Anotar o valor do peso médio para fins de cálculo.

Procedimento de preparo de comprimidos orodispersíveis contendo ingrediente ativo:

1. Preparar uma quantidade excedente ao solicitado pela prescrição para compensar eventuais perdas. Considerar para fins de cálculo e pesagem uma quantidade excedente de ingrediente ativo e base suficiente para o preparo adicional de cerca de 10% da quantidade de unidades de comprimidos solicitada.
2. Calcular a quantidade de ingrediente ativo e base necessária. Para determinar a quantidade de base a ser utilizada. Subtrair a quantidade de ingrediente(s) ativo(s) do peso médio do comprimido orodispersível (determinado no procedimento anterior). A eventual adição de outros ingredientes inertes ou adjuvantes farmacêuticos na formulação também deverá ser deduzida da quantidade de inerte.
3. Pesar o(s) ingrediente(s) ativo(s) e a base inerte.



Figura 2. Pesagem

4. Triturar, tamisar e misturar geometricamente os ingredientes da formulação. A base Oro-tab não deve ser triturada, tamisá-la e misturá-la geometricamente com os demais ingredientes previamente triturados e tamisados.



Figura 3, 4 e 5. Trituração, tamisação e mistura

5. Distribuir a mistura anterior sobre as cavidades do molde (base do molde) de modo a preenchê-las totalmente. Compactar o pó nas cavidades com a parte superior do molde contendo socadores pelo menos três vezes. Após cada compactação, se necessário, adicionar mais base inerte de modo a preencher totalmente as cavidades.



Figura 6, 7 e 8. Preenchimento das cavidades e compactação

6. Colocar o molde preenchido (somente a placa base com as cavidades preenchidas) com a base inerte em uma estufa previamente aquecida a 100-110° C durante 15-30 minutos. O tempo de permanência na estufa deve ser exato (usar um cronômetro ou *timer* para marcar o tempo).

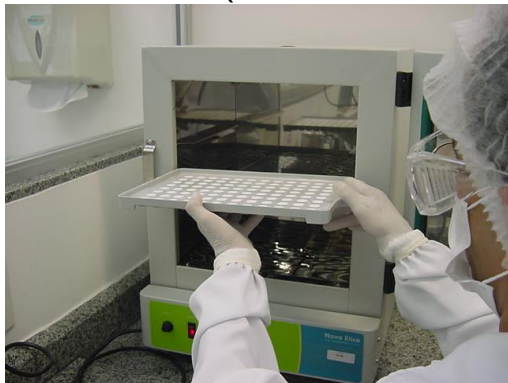


Figura 9. Aquecimento do molde preenchido

7. Remover o molde da estufa.

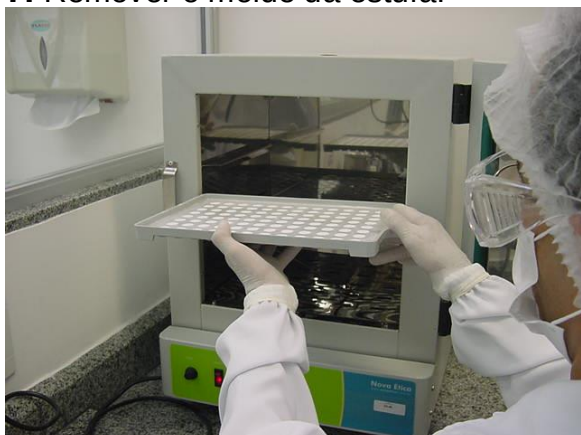


Figura 10. Retirada do molde da estufa

8. Colocar imediatamente uma folha de papel-manteiga sobre as cavidades preenchidas.

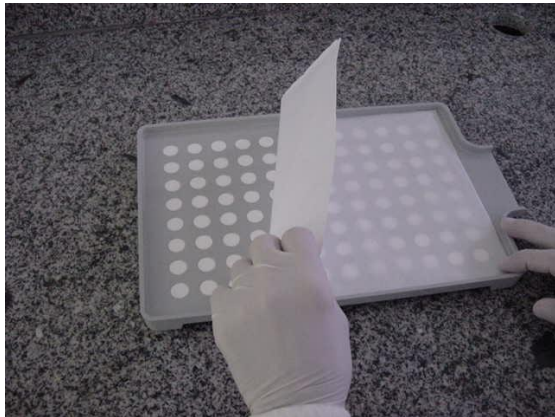


Figura 11. Cobrindo as cavidades com folha de papel-manteiga do molde da estufa

9. Logo em seguida, reacoplar a parte superior do molde gentilmente sem pressioná-la. Caso o molde se resfrie a remoção dos comprimidos pode ser dificultada.

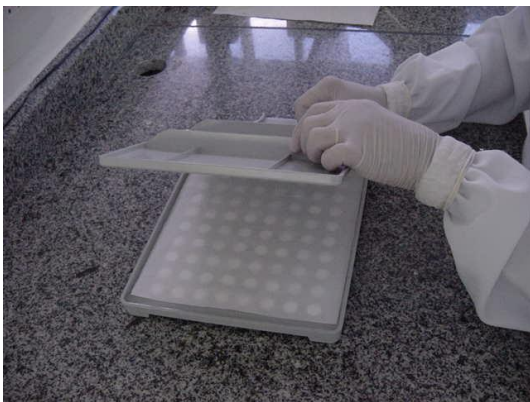


Figura 12. Reacoplagem da parte superior do molde.

10. Remover os comprimidos do molde através da inversão deste sobre a placa de recuperação (superfície lisa da placa com socadores), batendo levemente com o cabo da espátula (figura 10) ou com punhos das mãos contra o fundo do molde para liberar os comprimidos orodispersíveis.



Figura 13 e 14. Inversão do molde, e retirada dos comprimidos.

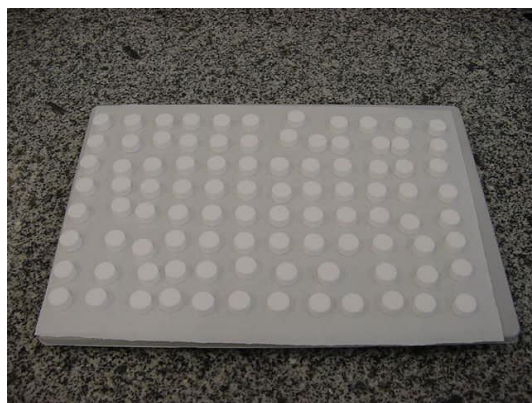


Figura 15 e 16. Desenformagem dos comprimidos orodispersíveis.

11. Deixar os comprimidos resfriarem em temperatura ambiente durante 15-30 minutos antes de embalá-los.

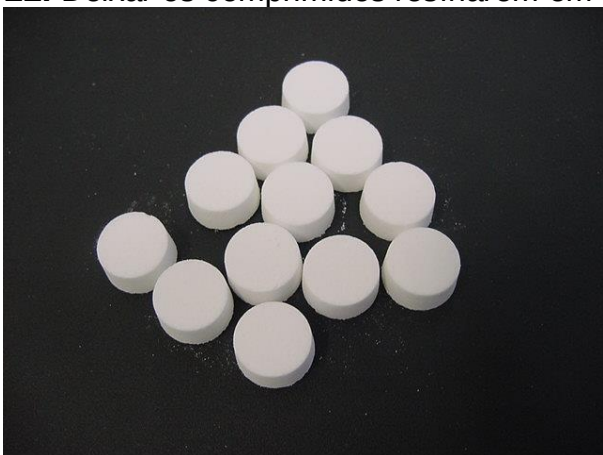


Figura 13. Comprimidos orodispersíveis.

12. Embalar em blíster apropriado, sachê de alumínio ou frasco de vidro com algodão.



Figura 14. Blíster destacável para comprimidos orodispersíveis.

Controle de qualidade (DIVATE et al., 2011)

Os seguintes ensaios de controle de qualidade são aplicáveis para avaliação dos comprimidos orodispersíveis:

- *Aparência geral*: a identidade visual do comprimido e acima de tudo sua “elegância” é essencial para aceitação pelo consumidor. Deve ser avaliado o tamanho, forma, cor, presença ou ausência de odor, sabor, textura da superfície, rachaduras, consistência e legibilidade da rotulagem.
- *Tamanho e forma*: o tamanho e forma do comprimido orodispersível pode ser dimensionalmente descrito, monitorado e controlado de maneira a verificar sua devida padronização.
- *Variação de peso*: deve-se selecionar 20 comprimidos aleatoriamente escolhidos de cada lote preparado e pesá-los individualmente para verificar a variação de peso. A especificação para variação de peso deve seguir os parâmetros farmacopéicos para comprimidos convencionais.
- *Tempo de molhagem*: está relacionado ao ângulo de contato. É recomendado realizá-lo para obtenção de informação sobre as propriedades de desintegração do comprimido orodispersível. Um baixo tempo de molhagem implica em uma desintegração mais rápida do comprimido. Para realização deste ensaio, o comprimido orodispersível é colocado em um pedaço de papel absorvente dobrado duas vezes e colocado em uma pequena placa de Petri (com diâmetro interno de 6,5cm) contendo 6mL de água, e o tempo para completa molhagem é medida.



Figura 15. Propriedade de molhagem *in vitro*

- *Proporção de absorção de água*: dobrar duas vezes um pedado de papel absorvente e colocar em uma pequena placa de Petri contendo 6mL de água ou de tampão fosfato pH 6,8 (tampão de Sorensen = 0,4g de Na_2HPO_4 + 0,4g de KH_2PO_4 + H_2O qsp 100mL). Colocar um comprimido orodispersível sobre o papel e determinar o tempo requerido para sua completa molhagem. O comprimido molhado deve ser então pesado. A proporção de água absorvida, R, é determinada utilizando a seguinte equação:

$$R = \frac{100 \times (P_a - P_b)}{P_b}$$

P_a = peso do comprimido após a absorção de água.

P_b = peso do comprimido antes da absorção de água.

- *Tempo de dispersão*: este ensaio é realizado colocando dois comprimidos em 100mL de água ou de tampão fosfato pH 6,8 (tampão de Sorensen), agitando levemente até os comprimidos se

desintegrarem completamente. A formulação é considerada formar uma dispersão ideal se a dispersão completa passar através de um tamis com abertura nominal de malha de 710 μm sem deixar nenhum resíduo na malha.

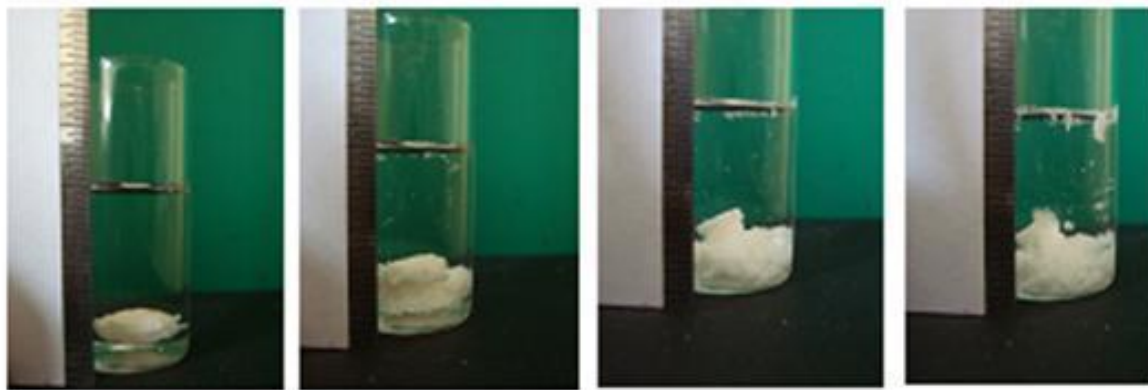


Figura 16. dispersão *in vitro* de comprimidos orodispersíveis.

- *Dureza*;
- *Friabilidade*: ensaio recomendável somente para comprimidos orodispersíveis obtidos por compressão ou moldagem.
- *Teste de desintegração* (método modificado e adaptado para comprimidos orodispersíveis);
- *Teste de dissolução*: conforme normalmente aplicável para comprimidos convencionais. Tem sido sugerido o uso do aparato 2 (pás) e a rotação de 50 rpm para a avaliação de comprimidos orodispersíveis.

Estabilidade O prazo de validade dependerá da natureza do ingrediente ativo veiculado no comprimido orodispersível. De modo geral, para comprimidos orodispersíveis preparados extemporaneamente na farmácia pelo método de moldagem, o prazo de validade adotado deve ser preferencialmente curto (não maior que 3 meses), devido às características relativamente higroscópicas da preparação (FERREIRA, 2011).

Embalagem e rotulagem

Blíster com selagem destacável (ver figura 2), sachês laminados ou ainda pote de vidro com uso de quantidade suficiente algodão para preenchimento total do espaço vazio do recipiente (FERREIRA, 2011).



Figura 17. Blíster destacável para comprimidos orodispersíveis.

Conservação

Conservar em temperatura ambiente, protegido da umidade e calor (FERREIRA, 2011).

Conclusão:

O comprimido orodispersível favorece uma melhor adesão do paciente ao tratamento e pode também proporcionar uma melhora das propriedades biofarmacêuticas, com aumento da biodisponibilidade do ingrediente ativo veiculado e melhor eficácia e segurança quando comparado às formas farmacêuticas orais convencionais. O comprimido orodispersível oferece vantagem concomitante das formas farmacêuticas líquidas e sólidas, permitindo a autoadministração do medicamento sem a necessidade de ingestão de água para sua deglutição. Apesar disso, a popularidade desta nova forma farmacêutica aumentou significativamente na última década com disponibilização pela indústria farmacêutica de vários medicamentos para tratamento de diversas patologias. Na farmácia, o comprimido orodispersível pode representar uma oportunidade ainda maior de aplicação no contexto da farmacoterapia individualizada.

Referências:

1. HIRANI, J.J.; RATHOD, D.A. & VADALIA, K.R. **Orally Disintegrating Tablets: A Review.** *Trop J Pharm Res*, April 2009; 8 (2):161-172.
2. MANIVANNAN, R. & PARTHIBAN, K.G. **Recent Advances in Novel Drug Delivery Systems.** *International Journal of Research in Ayurveda & Pharmacy*, 2010, 1(2) 316-326.
3. VALLERI, M.; MURA, P.; MAESTRELLI, F.; CIRRI, M.; BALLERINI, R. **Development and evaluation of glyburide fast dissolving tablets using solid dispersion technique.** *Drug Dev Ind Pharma*, 2004; 30(5):525-534.
4. DOBETTI, L. **Fast-Melting Tablets: Developments and Technologies.** *Pharmaceutical Technology Drug Delivery*, 2001. p.44-50.
5. DEEPAK, K. **Orally disintegrating tablets.** *Tablets and Capsules*, 2004; 7:30-35.
6. BROWN, D. **Orally disintegrating tablets: Taste over speed.** *Drug Deliv Tech*, 2001; 3(6): 58-61.
7. NAND, P.; VASHIST, N.; ANAND, A.; DRABU, S. **Mouth Dissolving Tablets – A Novel Drug Delivery System.** *Internal Journal of Applied Biology and Pharmaceutical Technology*. Volume I: Issue 3: Nov-Dec, 2010 (disponível em www.ijabpt.com).
8. FDA Guidance for Industry Orally Disintegrating Tablets, April 2007.
9. European Directorate for the Quality of Medicines (www.pheur.org), *Pharmeuropa* 10 (4), 547 (1998).
10. SASTRY, S.V.; NYSHADHAM, J.R.; FIX, J.A. **Recent technological advances in oral drug delivery – a review.** (2000) *PSTT*, 3; 138-45.
11. GUPTA, A. et al. **recent Trends of Fast Dissolving Tablet – An Overview of Formulation Technology.** *International Journal of Pharmaceutical & Biological Archives* 2010; 1(1):1-10.
12. PANIGRAHI, R. & BEHERA, S. **A Review on Fast Dissolving Tablets.** *WebmedCentral Quality and patient safety* 2010,1(9):WMC00809.
13. SIDDIQUI, N.; GARG, G.; SHARMA, P.K. **Fast Dissolving Tablets: Preparation, Characterization and Evaluation: An Overview.** *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 2004; 4(2):87-96.
14. SHUKLA, D.; SUBHASHIS, C.; SINGH, S.; MISHRA, B. **Mouth Dissolving Tablets I: An Overview of Formulation Technology.** *Scientia Pharmaceutica*. 2009;77; 309-326.
15. FDA, **Guidance for Industry: Orally Disintegrating Tablets** (Rockville, MD, Dec. 2008).
16. BANDARI, S.; MITTAPALI, R.K.; GANNU, R.; YM, R. **Orodispersible tablets: an overview.** *Asian J of Pharm.* 2008; 2:2-11.
17. THAKUR, R.R.; KASHI, M. **An unlimited scope for novel formulations as orally disintegrating systems: Present and future prospects.** *Journal of Applied Pharmaceutical Sciences*, 2011; 01(01):13-19.
18. LEMOS, H. **Comprimidos orodispersíveis; aspectos tecnológicos.** Porto Alegre: UFRGS, 2010. vi-29p.: il. Trabalho de conclusão de curso (graduação). UFRGS Faculdade de Farmácia.
19. FERREIRA, A.O. **Guia Prático da Farmácia Magistral.** 4ª ed. São Paulo: Pharmabooks, 2011.
20. AGRAWAL, V.A.; RAJURKAR, R.M.; THONTE, S.S.; INGALE, R.G. **Fast Disintegrating Tablet as a New Delivery System.** *Pharmacophore* 2011, 2(1), 1-8.
21. DIVETE, S.; KAVITHA, K.; SOCKAN, G.N. **Fast Disintegrating Tablets – An emerging trend.** *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 2011; 6(2):18-22.

The logo for 'Ideal' is written in a stylized, cursive red font.

Equipamentos para Laboratórios

www.ideal Equipamentos.com.br

tells. (011) 4655.3083

(011) 4274.0393

(011) 4274.0372

