

Anno XX, N. 5, aprile 2017

**Therapy Perspectives**  
For Rational Drug Use & Disease Management

# **Film orodispersibili: quando la tecnologia farmaceutica può contribuire al miglioramento dell'aderenza terapeutica**

Umberto M. Musazzi, Francesco Cilirzo  
Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, Università degli Studi di Milano

## FILM ORODISPERSIBILI: QUANDO LA TECNOLOGIA FARMACEUTICA PUÒ CONTRIBUIRE AL MIGLIORAMENTO DELL'ADERENZA TERAPEUTICA

ISSN 1974-6679  
ISBN 978 88 6756 306 7

### Redazione

Elena Bernacchi  
Massimo Chiesa  
Maddalena Castelli  
Sara di Nunzio  
Claudio Oliveri

### Produzione

Mary Rusconi



Springer Healthcare Communications

Via Decembrio, 28  
20137 Milano  
www.springerhealthcare.it

© 2017 Springer Healthcare Italia Srl

Therapy Perspectives. Registrazione del Tribunale di Milano n. 128 del 10 marzo 1997

Direttore responsabile: Giuliana Gerardo

Pubblicazione fuori commercio riservata alla Classe Medica. Versione online

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue. Nessuna parte di questa pubblicazione potrà essere riprodotta o trasmessa in qualsiasi forma o per mezzo di apparecchiature elettroniche o meccaniche, compresi fotocopiatura, registrazione o sistemi di archiviazione di informazioni, senza il permesso scritto da parte di Springer Healthcare Italia. Springer Healthcare Italia è disponibile al riconoscimento dei diritti di copyright per qualsiasi immagine utilizzata della quale non si sia riusciti a ottenere l'autorizzazione alla riproduzione. Nota di Springer Healthcare Italia: nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, Springer Healthcare Italia non sarà ritenuta responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni o inesattezze nella stessa.

La presente pubblicazione non è una pubblicazione peer reviewed.

Tutte le opinioni espresse in questa pubblicazione rispecchiano quelle degli Autori e non necessariamente quelle di Springer Healthcare Italia.

Ogni prodotto menzionato deve essere usato in accordo con il Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto fornito dalle Case Produttrici.

L'eventuale uso dei nomi commerciali ha soltanto lo scopo di identificare i prodotti e non implica suggerimento all'utilizzo.

Questa pubblicazione è stata realizzata con il contributo incondizionato di *IBSA Farmaceutici Italia S.r.l.*

# Film orodispersibili: quando la tecnologia farmaceutica può contribuire al miglioramento dell'aderenza terapeutica

**Umberto M. Musazzi, Francesco Cilurzo**

*Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, Università degli Studi di Milano*

## Introduzione

Pensando al concetto di farmaco o medicinale è frequente visualizzare nella propria mente l'immagine di una compressa o di una capsula. La facilità con cui si effettua tale associazione mentale è indice del diffuso impiego di queste forme di dosaggio nel trattamento di comuni patologie. Rispetto a vie più invasive come quelle parenterali, inoltre, l'assunzione per via orale di un medicinale può essere effettuata da parte del paziente senza l'ausilio di personale specializzato. La "popolarità" della somministrazione per via orale, riscontrata già agli albori della farmaceutica, ha portato allo sviluppo di variegate tipologie di forme di dosaggio solide (per es. compresse, capsule, bustine) e liquide (per es. sciroppi, soluzioni, sospensioni). Tra le prime, compresse e capsule sono le più diffuse grazie alla loro versatilità e alla possibilità di definire accuratamente la dose somministrata. Ciononostante, la necessità di deglutire il medicinale è uno dei fattori più critici tra quelli che possono esercitare un impatto sulla *compliance* e sull'aderenza di un paziente a una data terapia. È stato infatti stimato che il 35% della popolazione over 50 anni soffre di disfagia; più precisamente il 30-40% dei pazienti geriatrici ricoverati e il 18-22% dei soggetti in case di cura lamentano problemi di deglutizione [1].

Le forme liquide, rispetto a quelle solide, sono più facilmente ingeribili e possono permettere una migliore biodisponibilità del principio attivo. Di contro,

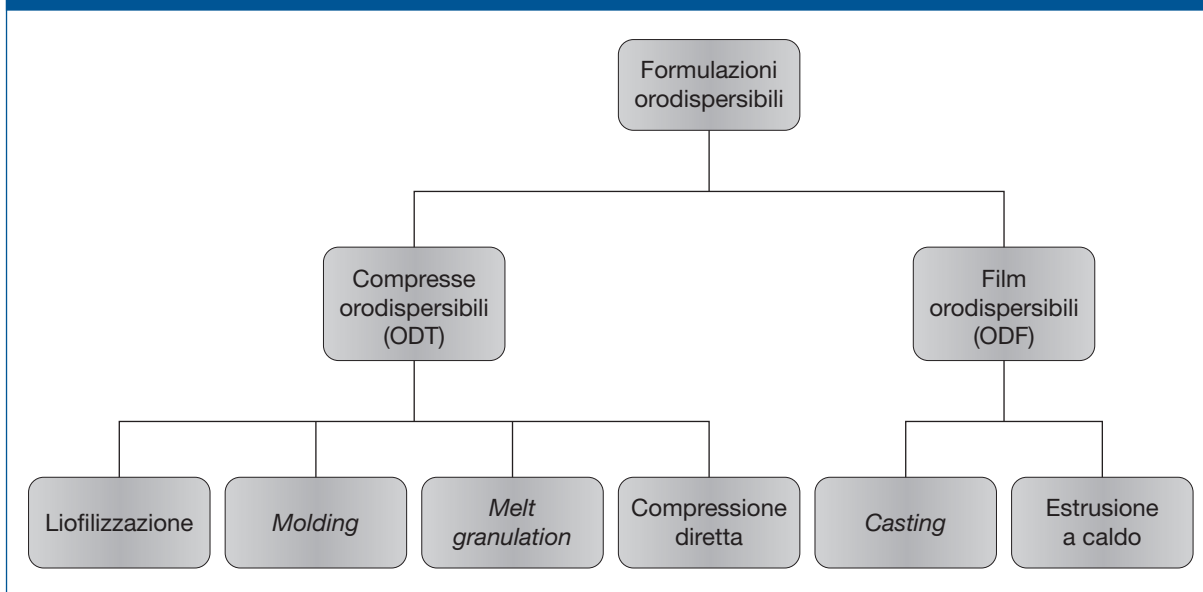
però, sciroppi, sospensioni e soluzioni sono generalmente progettati in formati multi-dose, lasciando quindi al paziente l'onere di prelevare la dose necessaria, con il conseguente aumento del rischio di incorrere in errori di dosaggio.

Una possibile soluzione tecnologica per superare tali criticità e migliorare la *compliance* dei pazienti è rappresentata dalle forme farmaceutiche orodispersibili. Solide all'aspetto, queste forme farmaceutiche sono in grado di disaggregare/disciogliersi rapidamente nella cavità buccale e liberare il principio attivo, senza la necessità di masticare o di assumere liquidi [2]. Grazie a queste caratteristiche, tali forme di dosaggio risultano di notevole interesse in ambito farmaceutico per la veicolazione locale o sistemica di principi attivi e il loro impiego si è dimostrato efficace nel migliorare la *compliance* di pazienti geriatrici, pediatrici, psichiatrici, allettati, affetti da patologie che alterano la deglutizione (per esempio Parkinson, AIDS, ictus) o, più in generale, nel caso di soggetti disfagici. Le forme farmaceutiche orodispersibili risultano, inoltre, molto utili anche per coloro che non hanno un facile accesso all'acqua (per es. in viaggio) [3].

## Forme farmaceutiche orodispersibili

Tra le forme farmaceutiche orodispersibili più diffuse si ricordano le compresse (ODT) e i film orodispersibili (ODF) (Figura 1).

Figura 1. Formulazioni orodispersibili e relativi metodi di produzione



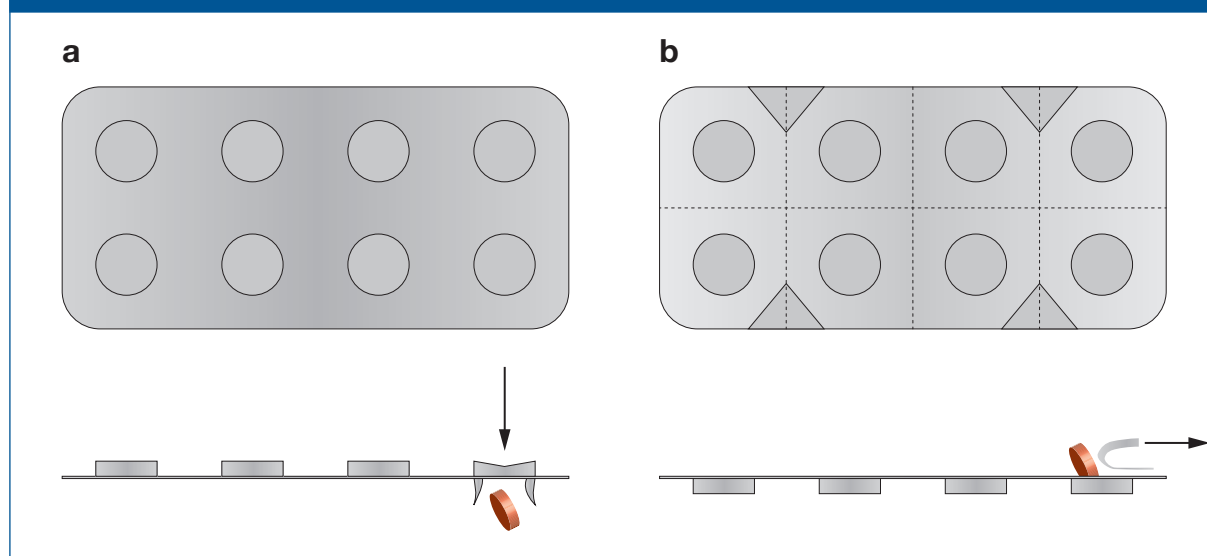
### Comprese orodispersibili

Per ODT si intendono “comprese non rivestite destinate a essere poste nella bocca dove si disperdono rapidamente prima di essere inghiottite” [4]. Rispetto alle altre tipologie di compresse, il processo produttivo delle ODT contempla tecniche non convenzionali, quali *tablet molding*, *melt granulation* e liofilizzazione, o compressione diretta grazie all’impiego di particolari eccipienti [5]. Ne deriva come la tipologia di processo produttivo influenzi significativamente le proprietà tecnologiche del prodotto finito. Tra le prime metodiche utilizzate per la produzione di ODT vi è la liofilizzazione [3]. Sebbene sia un processo lungo e costoso in termini energetici, tale metodica permette di ottenere ODT ad alta porosità, caratteristica che determina un tempo di disaggregazione nella cavità buccale generalmente inferiore a 10 secondi. Di contro, proprio l’elevata porosità della matrice e l’uso di eccipienti altamente idrofili sono causa dell’elevata fragilità e igroscopicità del prodotto finito, che rendono necessario ricorrere a confezionamenti particolari (Figura 2) [6].

Alcuni lavori in letteratura, inoltre, suggeriscono che l’impiego della liofilizzazione possa aumenta-

re la solubilità intrinseca di un principio attivo poco solubile grazie alla stabilizzazione di particolari stati amorfi della molecola stessa [7]. Nell’ottica di superare le criticità poste dal processo di liofilizzazione e le barriere brevettuali sono state messe a punto delle tecniche di produzione alternative. Tra queste, si è rivelata vantaggiosa la produzione mediante *molding*, che consiste nella compressione di polveri (solitamente disaccaridi come fruttosio, sorbitolo, mannitolo e xilitolo) bagnate con una soluzione idroalcolica e nella successiva evaporazione del solvente. Si ottengono così compresse con una porosità simile a quella raggiunta con la liofilizzazione, ma con una resistenza meccanica leggermente migliorata; i tempi di disaggregazione risultano però più lunghi [8,9]. Per semplificare il processo produttivo sono state proposte delle ODT preparate mediante una semplice mescolazione di polveri e successiva compressione che, tuttavia, richiedono l’impiego di particolari eccipienti. Per esempio, nella tecnologia *FlashTab*<sup>®</sup>, la rapida disaggregazione della compressa è permessa dalla concomitante presenza nella formulazione di un superdisgregante e di un agente in grado di rigonfiare in presenza di acqua (come l’amido). Le

**Figura 2.** Differenze nel confezionamento primario di compresse convenzionali (a) e di ODT prodotte per liofilizzazione (b)



tecnologie *OraSolv*<sup>®</sup> e *DuraSolv*<sup>®</sup>, invece, prevedono l'aggiunta di agenti effervescenti [9].

### Film orodispersibili

Sebbene l'inclusione di questa forma farmaceutica all'interno della Farmacopea Europea sia abbastanza recente (2012), gli ODF sono stati studiati e sviluppati già a partire dagli anni '60 per ovviare alle criticità delle ODT.

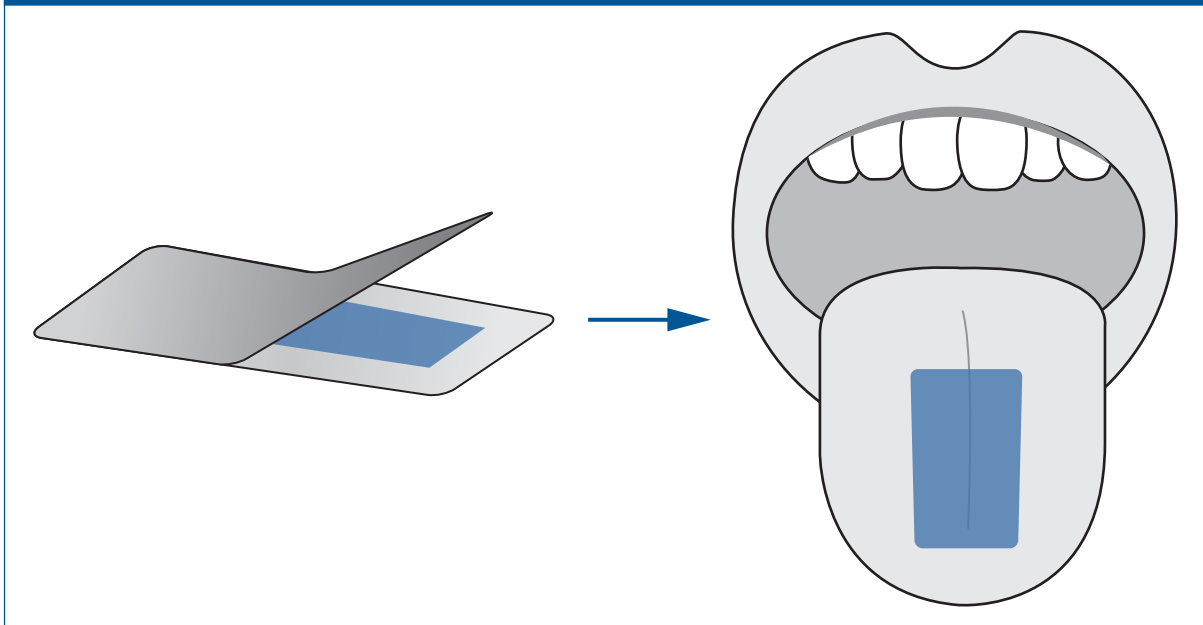
Il primo utilizzo di queste particolari forme di dosaggio si è avuto con prodotti per rinfrescare l'alito (*Listerine*<sup>®</sup> *Pocket Packs*, Pfizer), mentre l'impiego nel settore farmaceutico ha avuto origine nel 2003, quando *Chloraseptic*<sup>®</sup> *Relief Strips*, un ODF contenente benzocaina, venne immesso in commercio come medicinale da banco sul mercato statunitense. Il primo medicinale con obbligo di prescrizione avente tecnologia ODF è stato invece commercializzato sul mercato europeo solo nel 2010: si tratta di *Ondansetron Rapidfilm*<sup>®</sup>, a cui ha fatto seguito *Risperidon Hexal*<sup>®</sup> *SF Schmelzfilm*, un ODF contenente risperidone [10].

La Farmacopea Europea definisce gli ODF come delle sottili "strisce" mono- o multistrato in grado di disaggregare rapidamente dopo essere state posizio-

nate all'interno della cavità buccale (Figura 3) [11]. Gli ODF possono essere prodotti su piccola o grande scala a partire da materiali con buone capacità filmogene attraverso tecnologie ben consolidate, quali il processo di *casting* e l'estrusione a caldo [12]. Il processo di *casting*, tra le tecniche più diffuse a livello industriale, prevede l'iniziale allestimento di una miscela a base acquosa contenente gli eccipienti e in cui il principio attivo è solubilizzato o disperso. Successivamente la miscela è spalmata ed essiccata al fine di ottenere una matrice continua secca. Intervendendo sullo spessore di spalmatura e sulle temperature di essiccazione è possibile definire le proprietà finali del film (per es. spessore, contenuto d'acqua). Si procede infine al taglio della matrice secca nei singoli ODF e al loro confezionamento.

Uno dei problemi principali nella realizzazione degli ODF è la scelta del tipo di eccipienti da utilizzare in quanto devono garantire sia la stabilità fisico-chimica del principio attivo sia proprietà organolettiche e meccaniche tali da permettere una facile assunzione da parte del paziente [13]. In particolare, la scelta del polimero filmogeno risulta essere tra le più critiche. Data la necessità di ottenere una rapida disaggregazione in minimi volumi di liquidi, polisaccaridi e

Figura 3. Film orodispersibili (ODF)



derivati della cellulosa sono tra i polimeri più studiati per tale scopo [14]. Nella maggior parte dei casi è tuttavia necessario aggiungere anche un sistema plasticizzante per ottenere delle adeguate proprietà meccaniche [15] e spesso vengono integrati alla composizione anche aromi, dolcificanti e opacizzanti per migliorare le proprietà organolettiche. In funzione di quanto sopra, l'interesse accademico e industriale per gli ODF si è tradotto anche in diversi brevetti [14]. Si ricorda, inoltre, come gli ODF si siano dimostrati potenzialmente utili nello sviluppo di forme farmaceutiche personalizzabili: modificando spessore o dimensioni del film, infatti, è possibile adattare il dosaggio alle esigenze del singolo paziente [12,16]. Infine, gli ODF non richiedono particolari accorgimenti di imballaggio, trasporto e apertura del contenitore finale essendo generalmente caratterizzati da una buona flessibilità [9]. Di contro, una delle maggiori problematiche tecnologiche legate agli ODF è la limitata quantità di principio attivo che può essere caricata nella singola forma farmaceutica: per esempio il quantitativo massimo caricabile di norma non supera i 50 mg per film con area di 9 cm<sup>2</sup>.

### Aspetti di rilevanza biofarmaceutica

Come prima accennato, le forme di dosaggio orodispersibili sono formulate in modo da disaggregare/dissolversi rapidamente liberando il principio attivo in queste cariche. Poiché il principio attivo risulta già solubilizzato o sospeso nella saliva nell'arco di qualche minuto dall'assunzione del medicinale, la possibilità che venga assorbito a livello della cavità buccale, della faringe o dell'esofago risulta significativamente aumentata rispetto a forme farmaceutiche solide convenzionali (per es. compresse e capsule), per le quali la liberazione del principio attivo avviene prevalentemente a livello gastrointestinale. In generale, un maggior assorbimento pre-gastrico permette di raggiungere più rapidamente le concentrazioni plasmatiche del principio attivo previste e quindi una più rapida insorgenza dell'effetto terapeutico. Ne è un esempio meloxicam, la cui biodisponibilità risulta significativamente incrementata dall'aumentata velocità di liberazione del principio attivo dovuta all'impiego di una formulazione orodispersibile [17,18].

È bene sottolineare però che la rapida liberazione dell'attivo a livello buccale non sempre si traduce in una sua più veloce comparsa nel sangue. Infatti, se il principio attivo viene assorbito lentamente dalla mucosa buccale, è possibile che la quantità assorbita a livello pre-gastrico risulti poco significativa per il ridotto tempo di permanenza dell'attivo nella cavità buccale dovuto al fisiologico processo di salivazione e deglutizione. Evidenze in letteratura suggeriscono che il transito della saliva all'interno della cavità buccale avviene nell'arco di secondi, indipendentemente dall'età dell'individuo [19]. A seguito di assunzione di liquidi, inoltre, solo il 10% del contenuto iniziale permane a livello buccale, faringeo ed esofageo dopo la deglutizione [20]. Un trend simile è stato osservato per la cavità buccale e la faringe a seguito di assunzione di solidi, mentre il contenuto residuo a livello esofageo risulta essere pari al 50%. Sulla base di questi dati è possibile stimare che il processo di deglutizione fisiologica porti a una completa rimozione della massa disgregata/disciolta di una forma farmaceutica orodispersibile entro 5-10 minuti dall'assunzione [3].

Dai dati sopra riportati emerge come l'impiego di forme farmaceutiche orodispersibili possa modificare significativamente la biodisponibilità di un principio attivo, promuovendone l'assorbimento pre-gastrico solo nel caso in cui la molecola abbia adeguate proprietà fisico-chimiche (per es. un'ottima solubilità in acqua, un elevato coefficiente di ripartizione ottanolo/acqua, una  $pK_a$  compatibile con il pH salivare). Tra le poche molecole di interesse farmaceutico aventi queste caratteristiche si possono annoverare selegilina, impiegata per il trattamento della malattia di Parkinson, e flupentixolo, un antipsicotico destinato al trattamento della schizofrenia. Nel caso di selegilina, l'impiego di ODT ha permesso di incrementare sia la AUC sia la  $C_{max}$  di almeno cinque volte rispetto al profilo farmacocinetico ottenibile con un'equivalente compressa [3]; ciò ha portato alla riduzione della dose somministrata da 10 mg a

1,25 mg. L'assorbimento pre-gastrico di selegilina permette inoltre di evitare l'effetto di primo passaggio e ridurre gli effetti collaterali legati ad alcuni suoi metaboliti. In modo similare, la veicolazione di flupentixolo in ODF ha permesso sia di incrementarne la biodisponibilità (circa 150%) sia di ridurre significativamente il  $T_{max}$  rispetto a equivalenti compresse a rilascio immediato [21].

Nella maggioranza degli altri casi, l'impiego di forme farmaceutiche orodispersibili, a parità di condizioni di assunzione, non sembra influenzare significativamente la biodisponibilità del principio attivo rispetto a forme convenzionali. Alcuni studi suggeriscono però che il profilo farmacocinetico può differire in funzione del fatto che il medicinale orodispersibile venga o meno assunto con acqua. Per esempio la biodisponibilità di vardenafil sembra migliorata rispetto al riferimento in compresse (121-144%) se il prodotto non viene assunto in concomitanza con acqua [22].

## Aspetti di rilevanza terapeutica

### Compliance

La *compliance* all'assunzione di forme solide risulta particolarmente critica in tutti quei casi in cui il paziente presenta difficoltà di deglutizione per ragioni oggettive o psicologiche. La disfagia può essere infatti indotta da anomalie congenite del cranio o del collo, dalla fisiologica degenerazione della funzionalità esofagea dovuta all'età, da traumi o interventi chirurgici, da disturbi neurogenici o muscolari, nonché dagli effetti collaterali di alcuni medicinali, quali i farmaci dotati di attività anticolinergica (per es. antidepressivi). La limitata deglutizione tuttavia può essere dovuta anche a una forte componente psicologica: se la disfagia psicogena risulta abbastanza rara, tanto che molto spesso la diagnosi viene effettuata per esclusione, nella maggior parte dei casi è connessa a un alterato sviluppo psicologico nella fase in cui l'individuo impara a ingerire cibi solidi. Sembra, in-

fatti, che la difficoltà ad assumere un principio attivo per via orale sia dovuta al fatto che la sua deglutizione venga associata a uno stimolo negativo, come il soffocamento, o sia condizionata da una più generale diffidenza verso l'impiego di medicinali [23].

Sebbene la difficoltà a deglutire un medicinale sia trasversale rispetto ai pazienti, esistono alcune popolazioni particolari in cui questa problematica risulta essere ancora più importante. Oltre che in bambini e anziani, infatti, la mancata deglutizione di un medicinale è di particolare rilevanza terapeutica nel caso di pazienti con disturbi di salute mentale, vista la maggiore incidenza di effetti collaterali dovuti alle terapie farmacologiche e alle condizioni neurologiche dei pazienti stessi [24].

Le forme farmaceutiche orodispersibili si sono dimostrate molto promettenti dal punto di vista biofarmaceutico nell'ottica di superare le criticità sopracitate a vantaggio di un miglioramento dell'aderenza terapeutica [23]. Tuttavia le proprietà organolettiche e la palatabilità risultano determinanti al pari di un'adeguata *performance* biofarmaceutica per determinare il successo terapeutico proprio in virtù dell'elevato tempo di permanenza nella cavità buccale della forma di dosaggio orodispersibile. Un gusto cattivo o un sapore particolarmente amaro possono infatti tradursi in una bassa *compliance* da parte del paziente: buona parte dello sviluppo di un medicinale orodispersibile, specialmente se destinato a un impiego pediatrico, è pertanto finalizzata alla selezione della formulazione con le migliori proprietà organolettiche e di palatabilità [25]. La selezione della formulazione ottimale è resa possibile anche grazie all'impiego di diverse tecniche di mascheramento del gusto, quali l'aggiunta di dolcificanti o aromi, e all'utilizzo di appositi test di *screening in vitro* (per es. lingua elettronica) o all'impiego di *panel* di volontari adulti [6,15]. I risultati ottenuti dai *panel* possono però essere influenzati dalla percezione personale dei volontari coinvolti e non essere quindi applicabili ad anziani o bambini,

nei quali le risposte gustative sono spesso alterate rispetto a quelle degli adulti [26].

Relativamente all'uso di forme farmaceutiche orodispersibili per il trattamento di patologie in età pediatrica, è bene anche ricordare che le principali agenzie regolatorie mondiali (come FDA ed EMA) da tempo cercano di stimolare le aziende farmaceutiche a sviluppare soluzioni specifiche per sopperire alle attuali carenze terapeutiche [27,28]. In questo contesto, l'impiego di forme farmaceutiche orodispersibili può essere vantaggioso in quanto somministrabili senza la necessità di assunzione di liquidi per pazienti non-collaboranti [12]. Nel caso degli ODF è inoltre possibile modificare la dose assunta da parte del paziente intervenendo sulle dimensioni del film stesso.

### Aderenza alla terapia

Sebbene non siano ancora stati condotti studi estensivi su come l'impiego di forme orodispersibili possa influenzare l'aderenza terapeutica, alcuni lavori pubblicati suggeriscono che queste forme di dosaggio possono esercitare un effetto positivo in diverse popolazioni di pazienti. Per esempio, il 75% dei pazienti con disfagia su base neurologica inclusi nello studio condotto da Carnaby-Mann e Crary ha dimostrato di preferire l'impiego di ODT rispetto a forme di dosaggio convenzionali [29]. Circa la metà dei pazienti arruolati in uno studio condotto su soggetti diabetici in trattamento con un inibitore della glucosidasi alfa ha preferito cambiare la forma di dosaggio convenzionale con quella orodispersibile, nonostante solo l'1% fosse affetto da una qualche forma di disfagia [30]. In aggiunta, i risultati di uno studio condotto su 149 pazienti schizofrenici hanno dimostrato che l'aderenza terapeutica risultava essere significativamente aumentata nei pazienti trattati con una formulazione orodispersibile di olanzapina (92,2%) rispetto a quella di pazienti trattati con l'equivalente forma di dosaggio convenzionale (78,5%,  $p=0,015$ ) [31]. Si ricorda, infine, che anche i pazienti



allettati potrebbero trarre giovamento dall'impiego di forme farmaceutiche orodispersibili, visto il limitato rischio di soffocamento conseguente all'ingestione del medicinale, così come i pazienti con nausea e quelli per cui è limitata l'assunzione di liquidi poiché in dialisi o affetti da forme di incontinenza urinaria grave [23].

### Aspetti farmacoeconomici

I potenziali vantaggi delle forme farmaceutiche orodispersibili si possono tradurre anche in un miglior rapporto costo-efficacia. Un recente studio di farmacoeconomia condotto su proiezioni relative all'impiego terapeutico di olanzapina nel mercato statunitense suggerisce infatti che l'uso terapeutico di medicinali orodispersibili permetterebbe una riduzione del tasso di ospedalizzazione e un miglioramento dell'aspettativa di vita in condizioni di buona salute rispetto all'equivalente medicinale in forma di compresse, sebbene la prima forma farmaceutica sia più costosa rispetto alla seconda (\$ 9808 vs \$ 9533) [32].

### Conclusioni

Le forme farmaceutiche orodispersibili presentano diversi vantaggi rispetto alle forme farmaceutiche convenzionali come compresse e capsule. In particolare, evidenze di letteratura suggeriscono che tali forme garantiscono una biodisponibilità del principio attivo sovrapponibile, se non migliore, rispetto a equivalenti forme orali solide. Inoltre, sono in grado di migliorare significativamente la *compliance* di pazienti geriatrici, pediatrici, psichiatrici, allettati o, più in generale, affetti da forme di disfagia.

Se i vantaggi terapeutici e le criticità connesse all'uso di ODT sono consolidati da un'ampia letteratura in merito, le evidenze scientifiche relative agli ODF suggeriscono che il loro impiego potrebbe offrire ulteriori vantaggi a livello terapeutico grazie a una maggiore *compliance*, legata anche alla comodità di assunzione senza liquidi.

### Bibliografia

1. Lindgren S, Janzon L. Prevalence of swallowing complaints and clinical findings among 50-79-year-old men and women in an urban population. *Dysphagia* 1991;6(4):187-92
2. Dixit RP, Puthli SP. Oral strip technology: overview and future potential. *J Control Release* 2009;139(2):94-107
3. Seager H. Drug-delivery products and the Zydys fast-dissolving dosage form. *J Pharm Pharmacol* 1998;50(4):375-82
4. Compresse orodispersibili. In: *Monografia compresse* (0478). *Farmacopea Ufficiale Italiana XII ed.*, Istituto poligrafico dello Stato, Roma. 2008.
5. Bala R, Pawar P, Khanna S, Arora S. Orally dissolving strips: a new approach to oral drug delivery system. *Int J Pharm Investig* 2013;3(2):67-76
6. Cilurzo F, Cupone IE, Minghetti P et al. Diclofenac fast-dissolving film: suppression of bitterness by a taste-sensing system. *Drug Dev Ind Pharm* 2011;37(3):252-9
7. Ahmed IS, Nafadi MM, Fatahalla FA. Formulation of a fast-dissolving ketoprofen tablet using freeze-drying in blisters technique. *Drug Dev Ind Pharm* 2006;32(4):437-42
8. Parkash V, Maan S, Deepika et al. Fast disintegrating tablets: opportunity in drug delivery system. *J Adv Pharm Tech Res* 2011;2(4):223-35
9. Liang AC, Chen L-H. Fast-dissolving intraoral drug delivery systems. *Expert Opin Ther Pat* 2001;11(6):981-6
10. Hoffmann EM, Breitenbach A, Breitzkreutz J. Advances in orodispersible films for drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv* 2011;8(3):299-316
11. Orodispersible films. In: *Monograph of oromucosal preparations* (04/2012:1807). *European Pharmacopeia 9.2 ed.*, European Directorate for the Quality of Medicines, Strasbourg. 2017
12. Visser JC, Woerdenbag HJ, Hanff LM, Frijlink HW. Personalized medicine in pediatrics: the clinical potential of orodispersible films. *AAPS PharmSciTech* 2017;18(2):267-72
13. Borges AF, Silva C, Coelho JFJ, Simões S. Oral films: current status and future perspectives: I — Galenical development and quality attributes. *J Control Release* 2015;206:1-19
14. Borges AF, Silva C, Coelho JFJ, Simões S. Oral films: current status and future perspectives II — Intellectual

- property, technologies and market needs. *J Control Release* 2015;206:108-21
15. Cilirzo F, Cupone IE, Minghetti P et al. Nicotine fast dissolving films made of maltodextrins: a feasibility study. *AAPS PharmSciTech* 2010;11(4):1511-7
  16. Krampe R, Visser JC, Frijlink HW et al. Oromucosal film preparations: points to consider for patient centricity and manufacturing processes. *Expert Opin Drug Deliv* 2016;13(4):493-506
  17. Aboelwafa AA, Fahmy RH. A pilot human pharmacokinetic study and influence of formulation factors on orodispersible tablet incorporating meloxicam solid dispersion using factorial design. *Pharm Dev Technol* 2012;17(1):1-14
  18. Reiner V, Giarratana N, Monti NC et al. Rapidfilm: an innovative pharmaceutical form designed to improve patient compliance. *Int J Pharm* 2010;393(1-2):55-60
  19. Cook IJ, Weltman MD, Wallace K et al. Influence of aging on oral-pharyngeal bolus transit and clearance during swallowing: scintigraphic study. *Am J Physiol* 1994;266(6 Pt 1):G972-7
  20. Silva ACV, Fabio SRC, Dantas RO. A scintigraphic study of oral, pharyngeal, and esophageal transit in patients with stroke. *Dysphagia* 2008;23(2):165-71
  21. Abdelbary A, Bendas ER, Ramadan AA, Mostafa DA. Pharmaceutical and pharmacokinetic evaluation of a novel fast dissolving film formulation of flupentixol dihydrochloride. *AAPS PharmSciTech* 2014;15(6):1603-10
  22. Heinig R, Weimann B, Dietrich H, Böttcher M-F. Pharmacokinetics of a new orodispersible tablet formulation of vardenafil. *Clin Drug Investig* 2011;31(1):27-41
  23. Navarro V. Improving medication compliance in patients with depression: use of orodispersible tablets. *Adv Ther* 2010;27(11):785-95
  24. Regan J, Sowman R, Walsh I. Prevalence of dysphagia in acute and community mental health settings. *Dysphagia* 2006;21(2):95-101
  25. Douroumis D. Orally disintegrating dosage forms and taste-masking technologies; 2010. *Expert Opin Drug Deliv* 2011;8(5):665-75
  26. Hanning SM, Lopez FL, Wong ICK et al. Patient centric formulations for paediatrics and geriatrics: similarities and differences. *Int J Pharm* 2016;512(2):355-9
  27. EMA. Paediatric medicines: Overview. Accessibile presso: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document\\_listing/document\\_listing\\_000068.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000068.jsp). Ultimo accesso: 17 febbraio 2017
  28. FDA. Best Pharmaceuticals for Children Act and Pediatric Research Equity Act. Accessibile presso: <http://www.fda.gov/scienceresearch/specialtopics/pediatrictherapeuticsresearch/ucm509707.htm>. Ultimo accesso: 17 febbraio 2017
  29. Carnaby-Mann G, Crary M. Pill swallowing by adults with dysphagia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;131(11):970-5
  30. Koh N, Sakamoto S, Chino F. Improvement in medication compliance and glycemic control with voglibose oral disintegrating tablet. *Tohoku J Exp Med* 2008;216(3):249-57
  31. Karagianis J, Grossman L, Landry J et al. A randomized controlled trial of the effect of sublingual orally disintegrating olanzapine versus oral olanzapine on body mass index: the PLATYPUS Study. *Schizophr Res* 2009;113(1):41-8
  32. Ascher-Svanum H, Furiak NM, Lawson AH et al. Cost-effectiveness of several atypical antipsychotics in orally disintegrating tablets compared with standard oral tablets in the treatment of schizophrenia in the United States. *J Med Econ* 2012;15(3):531-47



