

Ağızda Hızlı Çözünen Tablet Formülasyonlarına Genel Bakış

Overview on the Orally Disintegrating Tablet Formulations

Emine Dilek ÖZYILMAZ^{a,b},
Tansel ÇOMOĞLU^a

^aFarmasötik Teknoloji AD,
Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,
Ankara, TÜRKİYE
^bFarmasötik Teknoloji AD,
Doğu Akdeniz Üniversitesi
Eczacılık Fakültesi,
Gazimağusa, KKTC

Received: 02.10.2018
Received in revised form: 15.11.2018
Accepted: 20.11.2018
Available online: 05.12.2018

Correspondence:
Tansel ÇOMOĞLU
Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,
Farmasötik Teknoloji AD, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
comoglu@pharmacy.ankara.edu.tr

ÖZET Oral yolla ilaç kullanımı yaygın olarak kullanılan bir ilaç uygulama yoludur. Günümüzde, özellikle pediatrik, geriatrik ve herhangi bir nedenle yutma güçlüğü çeken hastalar için tedaviye uyumun sağlanması ve ilaç uygulamasının kolaylaştırılması amacıyla yeni dozaj formları üzerine çalışılmaktadır. Ağızda dağılan tabletler (ADT'ler) dil üzerine yerleştirildiğinde, tükürük yardımı ile parçalanarak ve daha sonra suya ihtiyaç duymadan oromukozal boşluktan etken maddenin kan dolaşımına katıldığı tablet şekilleridir. Bu tablet formları, geleneksel katı dozaj şekillerinin sahip olduğu üstünlüklerin yanı sıra; hepatik metabolizmayı elimine ederek, daha fazla ilacın sistemik dolaşıma katılması ve bunun sonucunda da daha yüksek biyoyararlanım ve terapötik etkinliğe ulaşılması gibi diğer bazı avantajlara da sahiptirler. ADT'leri formüle etmek için, süblimasyon, liyofilizasyon vb. gibi klasik yöntemler kullanılmakla birlikte, patentli modifiye yöntemler de geliştirilmiştir. ADT'lerde, ağırlık sapması, ufalanma-aşınma, dağılıma, çözünme ve etken madde miktar tayini gibi klasik tabletlerde yapılan kontrollerin yanı sıra tabletlerin ıslanma zamanı ve nem çekme miktarları da belirlenmektedir.

Anahtar Kelimeler: Ağızda dağılan tablet; ağızda dağılan tabletlerin üstünlükleri; ağızda dağılan tabletlerde kullanılan formülasyon yardımcıları; ağızda dağılan tabletlerin üretim yöntemleri; ağızda dağılan tabletlerde yapılan kontroller

ABSTRACT Oral drug administration is a widely used administration route. Nowadays, new solid dosage forms are being studied to ensure compliance with medication and to facilitate drug administration especially for patients suffering from pediatric, geriatric, and swallowing difficulties for any reason. Oral disintegrating tablets (ODTs) are tablet forms which, when placed on the tongue, break up with the help of saliva and then join the bloodstream of the active substance from the oropharyngeal space without the need for water. Besides the advantages of conventional solid dosage forms, ODTs have some advantages, such as the ability of more drug to participate in systemic circulation, higher bioavailability and therapeutic efficacy. In addition to using conventional methods such as sublimation and lyophilization to formulate ODTs, patented modified methods have also been developed. After the ODTs are prepared, the wetting time and the amount of moisture of the tablets are tested, as well as the quality parameters performed on conventional tablets like weight deviation, friability, dissolution and assay.

Keywords: Orally disintegrating tablets; advantages of orally disintegrating tablets; excipient used in orally disintegrating tablets; preparation methods of orally disintegrating tablets; quality controls performed on orally disintegrating tablets

Oral yolla ilaç uygulama; güvenli, kolay uygulanır ve hasta uyuncunun yüksek olması nedeni ile sıklıkla tercih edilen bir veriliş yoludur.^{1,2} Tabletler ise oral dozaj formları içerisinde en çok tercih edilen dozaj şekilleridir. Ancak, popülasyonda sıklıkla karşılaşılan yutma güçlüğü, pediatrik ve geriatrik nedenler gibi tablet kullanımını sınırlayan

gerekçeler nedeni ile ağızda dağılan tablet (ADT)'ler gibi yeni tablet formları hastaların ilaç kullanımını kolaylaştırarak uyuncun artırılmasını sağlamak amacıyla geliştirilmektedirler.¹ ADT'ler özellikle yaş aralığı 6-11 yıl olan çocukların ilaç kullanımlarında yutmaya gerek duyulmadan etken madde absorpsiyonunun başlaması ve ağızda hoş his bırakması nedenleri ile kolaylık sağlamaktadırlar.³ Ayrıca yatalak, geriatrik ve herhangi bir nedenle yutma güçlüğü olan hastaların tedavisinde ADT formülasyonları önemli avantajlar sağlamaktadır.⁴

ADT'ler, aktif bileşen içeren ve ağız boşluğuna yerleştirildiğinde fazla suya ihtiyaç duymadan, tükürükle hızlı bir şekilde dağılan katı dozaj şekilleridir.⁵

ADT'lerin, farklı farmakopeler ve Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi [Food and Drug Administration (FDA)]'ndeki tanımlarında bazı küçük farklılıklar bulunmaktadır. FDA'ya göre; ADT'ler, dil üzerine yerleştirildikten birkaç saniye sonra parçalanarak katı dozaj formlarıdır. Bunun yanında Avrupa farmakopesi, ADT'leri, "Ağıza yerleştirilen ve yutmadan önce hızlı bir şekilde dağılan, kaplanmamış tablet" olarak tanımlamaktadır.⁶

ADT'ler ile ilgili farklı terminolojilere rastlanmaktadır. Ağızda eriyen tabletler (Melt-in-mouth tablets), ağızda dağılan/çözünen tabletler (Mouth dissolving tablets), hızlı çözünen tabletler (Rapid disintegrating), orodispersibl tabletler (Orodispersible tablets, orally disintegrating tablets) ve hızlı dağılan tabletler (Quick disintegrating tablets) olarak da adlandırılmaktadırlar.⁷

ADT ağıza alındıktan sonra, tabletteki etken madde ağız boşluğunda tükürük içinde serbest bırakılmakta, çözülme veya dağılma ve daha sonra yutulduktan sonra kan dolaşımı yardımıyla diğer dokular tarafından absorbe edilmektedir. Ancak, bazı etken maddelerin ADT formülasyonları hazırlanmış ve ağızda dağılır dağılmaz henüz mideye ulaşmadan, ağız mukozası ve/veya yutakta absorbe edilerek, önemli miktardaki kısmının sistemik dolaşıma katıldığı yapılan çalışmalarda görülmüştür. ADT'ler, ağız boşluğunda çözünmesi birkaç dk'dan fazla süren klasik dilaltı tabletlerin-

den, formülasyon ve hazırlanma amacı bakımından farklılıklar göstermektedirler.⁷

Okuda ve ark.nın yaptığı bir çalışmada, akışkan yataklı granülator kullanılarak hazırlanan mısır nişastası granüllerine mikrokristalize etil selüloz eklenerek istenilen sertlikte, düşük kırılmalıkta, ortamdaki neme yüksek oranda dayanıklı ve ağızda hızlı dağılma özelliğine sahip ADT'ler hazırlanmıştır. Bu yöntemle, kötü tada sahip etken maddelerin tatlarının maskelenerek, ADT formülasyonlarının hazırlanabileceği ve uzatılmış salım elde edilerek etken maddeden kontrollü salım elde edilebileceği belirtilmiştir.⁸

Bu çalışmada, ADT formülasyonlarının avantaj ve dezavantajlarından, formülasyonlarında kullanılan etken ve yardımcı madde gruplarından, hazırlama yöntemlerinden, in vitro ve in vivo kalite kontrol parametrelerinden söz edilmesi amaçlanmıştır.

AĞIZDA DAĞILAN TABLETLERİN AVANTAJLARI

■ ADT'ler, ticari tablet formülasyonlarıyla karşılaştırıldıklarında genellikle daha yüksek biyoyararlanıma sahiptirler. Bunun nedeni de ağız boşluğunda tükürükle dağılan pek çok tablet, yanak ve farenksten absorbe olabilmekte ve büyük oranda karaciğerden ilk geçiş etkisinden korunabilmektedir. Böylece, ilk geçiş etkisine uğramayan etken maddenin biyoyararlanımında da artış elde edilmektedir.⁹ Özellikle suda çözünen etken madde içeren formülasyonlarda, emilim ağız mukozasında başlamakta ve böylece etken madde henüz mideye ulaşmadan terapötik etki sağlanmaktadır.¹⁰

■ ADT'lerin kullanımı sırasında suya gerek duyulmaması nedeni ile yutma güçlüğü çeken hastalarda sıklıkla tercih edilmektedirler. Ayrıca, kötü tada sahip etken maddelerin ağızda dağılan formülasyonlarının hazırlanması ile tatlarının düzeltilmesi de hastanın ilacı kullanmasını kolaylaştırmaktadır.

■ Bunun yanında, parenteral formülasyonla elde edilebilen hızlı terapötik etkinin, pek çok etken madde için ADT'lerle de sağlanması hasta uyuncunda artış sağlamaktadır.

■ Ağız boşluğunun yüzey alanı oldukça geniş olduğundan etken madde geniş alandan absorbe edilerek bu formülasyonlarla hızlı terapötik etki elde edilebilmektedir.¹¹

■ ADT'ler, hem sıvı ilaç şekillerinin hem de klasik tablet formülasyonlarının avantajlarını taşımaktadırlar.^{12,13}

AĞIZDA DAĞILAN TABLETLERİN DEZAVANTAJLARI

■ ADT'ler düşük basınç kullanılarak hazırlanmaları nedeni ile oldukça kırılındırlar, bu nedenle taşınmaları genellikle özel ambalajlama gerektirmektedir.^{14,15}

■ Kötü tada sahip etken maddelerin ADT formülasyonlarının kullanımı oldukça güçtür. Bu nedenle bu etken maddelerin kaplama yöntemleri kullanılarak kötü tatları maskelenmelidir.¹⁶

Çomoğlu ve ark.nın yaptığı bir çalışmada, monoamin oksidaz inhibitörü olan ve Parkinson tedavisinde kullanılan rasajilin içeren ADT formülasyonu, rasajilin kötü tadını maskelemek amacıyla Eudragit® EPO ile granüle edilerek hazırlanmıştır. Bu yöntemle hazırlanan rasajilin ADT formülasyonlarının hem acı tadı maskelenmiş hem de biyoyararlanımında artış gözlenmiştir.¹⁷

■ Antidepresanlar gibi bazı ilaçların kullanımı sonucu hastalarda ortaya çıkabilecek tükürük miktarındaki azalma, ADT formülasyonlarının biyoyararlanımını doğrudan olumsuz yönde etkileyebilmektedir.¹⁸

■ ADT formülasyonu hazırlanacak etken maddenin 50 mg'ın altında terapötik etkinlik göstermesi formülasyonun hazırlanması açısından kolaylık sağlayacağından, yüksek dozda etkinliğe sahip olan maddelerin ADT formülasyonlarının hazırlanması uygun olmamaktadır.¹¹

ADT'LER İÇİN İDEAL ÖZELLİKLERİ AŞAĞIDAKİ GİBİ SIRALAYABİLİRİZ

■ Ağız boşluğundaki pH'de en azından kısmen iyonize olmamalı,

■ Ağızda iyi difüze olabilme ve dağılma yeteneğine sahip olmalı,

■ Yüksek moleküler ağırlığa sahip olmamalı,
■ Etken madde dozu tercihen 50 mg'dan az olmalı,

■ Etken madde kısa yarılanma ömürlü ve sık dozlanmayı gerektirir olmamalı,

■ Etken maddenin molekül ağırlığı 500 Daltonun altında olmalı,

■ Çok acı veya kabul edilemez tat ve kokuda olmamalı,

■ Su ile yutulmasına gerek kalmamalı ve ağızda çözünmeli veya parçalanmalı,

■ Ağızda hoş bir tat bırakmalı,

■ Oral uygulamadan sonra ağızda az kalıntı bırakmalı veya kalıntı bırakmamalı,

■ İmalat sürecinin zorluklarına dayanacak kadar güçlü olmalı,

■ Nem ve sıcaklık gibi çevresel koşullara karşı düşük hassasiyet göstermeli,

■ Mevcut işleme ve paketleme makinelerine uyarlanabilir ve uygulanabilir olmalı,

■ Konvansiyonel işleme ve paketleme kullanarak tabletlerin üretimi sağlanabilmeli,

■ Düşük maliyetli ekipmanlar ile hazırlanabilmektedir.^{19,20}

AĞIZDA DAĞILAN TABLETLERDE KULLANILAN ETKEN MADDELER

Lokal etkiden daha çok sistemik etkiye sahip etken maddeler ADT formülasyonlarında kullanılmaktadırlar. Analjezikler, antiinflamatuvarlar, antibakteriyaller, antifungaller, antihipertansifler, antilipidemikler ve oral yolla uygulanabilecek aşularla ADT formülasyonları hazırlanmıştır. Formülasyonda etken maddenin mukozadan absorbe olması istendiğinde, etken maddenin ağız pH'sinde kısmen noniyonize formda olması formülasyonda üstünlük sağlamaktadır. Ayrıca, etken maddenin çözünürlüğü, kristal morfolojisi, partikül büyüklüğü ve küme dansitesi, tabletin dağılma zamanı ve dayanıklılığı üzerine doğrudan ilgilidir.²⁰

Düşük dozda terapötik etkinliğe sahip hidrofobik etken maddelerin ADT formülasyonlarında

TABLO 1: Ağızda dağılan tablet formülasyonlarına giren etken madde grupları.¹⁵

• Analjzik-antiinflamatuvarlar	• Antilipidemikler
• Antiaritmik ilaçlar	• Antimalaryaller
• Antibakteriyeller	• Antimigren ilaçlar
• Antidepresanlar	• Antimuskarinik ilaçlar
• Antifungaller	• Antiparkinson ilaçlar
• Antihelmintikler	• Antiprotozoal ilaçlar
• Antihipertansifler	• Antitiroid ilaçlar
• Antihistaminikler	• Diüretikler
• Antikoagülanlar	• Kortikosteroidler

önemli problem yaşanmasa da gerekli olan doz miktarı arttıkça bu tarz etken maddeleri içeren ADT formülasyonlarının dağılma zamanında artış görülmektedir.²¹

ADT formülasyonlarına giren etken madde grupları **Tablo 1**'de görülmektedir.¹⁵

AĞIZDA DAĞILAN TABLETLERİN TAŞIMASI GEREKEN ÖZELLİKLER

- ADT'ler suya ihtiyaç duymadan ağızda birkaç saniye gibi çok kısa bir zamanda dağılmalı veya çözünmelidir.
- Tat maskeleyici için kullanılan bileşenlerle geçimli olmalıdır.
- Kırılmadan taşınabilir olmalıdırlar.
- Neme karşı hassasiyetleri düşük olmalıdır.
- Ağızda mümkün olduğunca az miktarda kalıntı bırakmalıdırlar.
- Üretim ve ambalajlama maliyetleri düşük olmalıdır.^{6,17}

AĞIZDA DAĞILAN TABLETLERİN FORMÜLASYONU

Yardımcı maddeler: Yardımcı maddelerin çeşitleri ve kullanım amaçları ADT'lerin formülasyonunda önemlidir. İnaktif özellikteki maddelerin formülasyona eklenmesi ile formülasyonun etkinliği ve organoleptik özelliklerinde farklılıklar elde edilmektedir.

Comoğlu ve ark.nın, diklofenak potasyum içeren ADT formülasyonları ile yaptıkları bir çalış-

mada, farklı yardımcı maddeler kullanılarak hazırlanan tabletlerin özellikleri incelenmiş ve formülasyonda mannitol, laktoz ve glukoz bulunması durumunda tabletler hızlı dağılma özelliğine sahip iken, sertliklerinde azalma olduğu belirtilmiştir.⁹

Süper Dağıtıcılar: ADT formülasyonlarında farklı yapıdaki süper dağıtıcı ajanlar, farklı konsantrasyonlarda kullanılsalar da genellikle hızlı dağılma sağlamak amacıyla krospovidon (%2-5), sodyum nişasta glikolat (%2-8) ve kroskarmeloz sodyum (%2-5) kullanılmaktadır.

Süper dağıtıcıların etki mekanizmaları arasında dağılmanın ilk basamağı olarak kabul edilen kapiller hareket; şişme, deformasyon, dağılan partiküllerin oluşturduğu itme kuvveti ve efervesan etki sayılabilmektedir.⁶

Liu ve ark.nın yaptığı bir çalışmada, püskürterek kurutulmuş laktoz, mikrokristalin selüloz ve sodyum karboksimetil selüloz olmak üzere üç farklı süper dağıtıcı ajan kullanılarak ADT formülasyonları hazırlanmış ve bu tabletlerin in vivo dağılma zamanları karşılaştırılmıştır. Püskürterek kurutulmuş laktoz kullanılarak hazırlanan tabletlerin diğer tabletlere göre daha kısa zamanda dağıldığı belirlenmiştir.²²

Yaygın olarak kullanılan süper dağıtıcı maddeler ve etki mekanizmaları **Tablo 2**'de görülmektedir.²³

Hacim arttırıcılar: Formülasyonda hacim arttırıcılar, seyreltici ve dolgu maddelerinin etkinliklerine katkıda bulunmaktadırlar. ADT'lerin formülasyonunda tavsiye edilen hacim arttırıcılar arasında mannitol, polidekstroz, direkt basıma

TABLO 2: Yaygın olarak kullanılan süper dağıtıcılar ve etki mekanizmaları.²³

Süper dağıtıcı	Etki mekanizması
Akrilik asit	Kapiler etki
Aljinik asit	Kapiler etki
Efervesan karışımlar	Efervesan etki
Mikrokristalin selüloz	Higroskop ve şişme
Sodyum nişasta glikolat	Şişme ve jelleşme
Kroscarmelloz	Şişme, fibröz yapı sayesinde kapiler etki
Krospovidon	Şişme, kapiler etki

uygun laktoz gibi şeker bazlı maddeler sayılabilmektedir. Hacim arttırıcılar, toplam tablet kütlelerinin %10-90'ı oranında kullanılabilirlerdir.²⁴

Emülsiyon ajanları: Emülsiyon yapıcı maddeler, ADT'lerin ağızda daha hızlı dağılması ve çığnemeye ve ekstra suya gerek kalmadan ilaç salımına yardımcı olması amacıyla sıklıkla kullanılmaktadırlar. Özellikle birbiriyle karışması zor olan maddelerin formülasyonunda karışmalarını sağlamak ve biyoyararlanımı arttırmak amacıyla kullanılmaktadırlar. Bu amaçla; alkil sülfatlar, propilen glikol esterleri, lesitin ve sukroz esterleri değişen (%0,05-15) konsantrasyonlarda kullanılabilirlerdir.⁶

Tadlandırıcılar: ADT'lerin hastalar tarafından kabul edilmelerini kolaylaştırmaları nedeni ile formülasyonda önemli yere sahiptirler. ADT formülasyonunun gelişmesi ile özellikle kötü tada sahip etken maddelerin formülasyonunda önemli ilerlemeler olsa da bu özellikteki etken maddeleri yüksek dozda içeren ADT'lerin formülasyonlarında sorunlar devam etmektedir.¹⁶

Ayrıca; doğal ve sentetik tadlandırıcılar, tabletlerin organoleptik özelliklerini geliştirme yönünden de önemlidirler. Formülasyonlarda şeker, dekstroz, fruktoz gibi doğal şekerlerin yanı sıra aspartam, sodyum sakkarin ve şeker alkollerini gibi tadlandırıcılar da sıklıkla kullanılmaktadır.

Pek çok araştırmacı tarafından, tatlandırıcılar granülasyon, mikroenkapsülasyon ve kaplama yöntemleriyle kullanılmış ve kötü tada sahip etken maddelerin tatları maskelenerek patentli ADT hazırlama yöntemleri ortaya konulmuştur.^{16,20}

AĞIZDA DAĞILAN TABLETLERİN HAZIRLANMA YÖNTEMLERİ

ADT'lerin hazırlanmasında kalıplama, dondurarak kurutma, pamuk şekeri prosesi, püskürterek kurutma, süblimasyon, kütle ekstrüzyonu ve direkt basım yöntemleri kullanılmaktadır.⁶

Kalıplama: Kalıplama işlemi basınçla veya sıcaklıkla yapılabilir. Basınçla kalıplamada, toz karışımı hidroalkolik bir çözücü ile nemlendirilmekte ve elde edilen kütle kalıplar hâlinde basılmaktadır. Basılan kütledeki çözücü kurutma

yöntemi ile uzaklaştırılmaktadır. Bu yöntemle elde edilen tabletlerin kırılabilirliği oldukça yüksektir.

Sıcaklıkla kalıplamada ise etken maddenin agar ve şeker içeren bir süspansiyonu hazırlanmaktadır. Kullanılan agar, formülasyonda bağlayıcı görevi görmektedir. Hazırlanan süspansiyon blisterlere dökülmekte, oda sıcaklığında agar jelleştirilmekte ve 30°C'de vakum yardımıyla çözücünün uzaklaştırılması sağlanmaktadır.²⁵

Süblimasyon: Formülasyondaki etken madde buharlaştırıcı özellikteki bir ajan ve yardımcı maddelerle karıştırılmakta ve tablet formunda basılmaktadır. Buharlaştırıcı ajanlara örnek olarak; mentol, kafur ve timol verilebilmektedir. Tablet basımı sırasında bu maddeler buharlaşmakta ve ağızda kolaylıkla dağılmaya imkân sağlayacak porlu yapı elde edilmiş olmaktadır.¹⁵

Püskürterek kurutma: Dolgu maddesi, dağıtıcı, asit ve alkali kaynakları ve jelatin içeren süspansiyon hazırlanmakta ve püskürterek kurutulmaktadır. Elde edilen porozitesi yüksek olan toz karışımı düşük basınç kullanılarak tablet hâline getirilmektedir.^{26,27}

Pamuk şekeri prosesi: Etken maddeden gelen acı tadı maskeleyen için kullanılan bir yöntemdir. Bu yöntemde, etken madde ve yardımcı maddeler karıştırılmakta ve 180-266°C'de uygun sıcaklık ve akış sağlanarak iğli yapının oluşturulması sağlanmaktadır.²⁸ Polimaltodekstrinler, polidekstroz ve sukroz kullanılarak kolaylıkla iğli yapıların oluşması sağlanabilmektedir. Flashdose®, bu yöntemle geliştirilmiş patentli bir ADT hazırlama yöntemidir.^{26,29}

Kütle ekstrüzyonu: Suda çözünen polietilen glikol ve metanol gibi çözücüler kullanılarak tableti oluşturan toz kütleleri nemlendirilmektedir. Elde edilen karışım şırıngadan ya da ekstrüzyondan geçirilmektedir.³⁰

Direkt basım: Hızlı dağılan tabletlerin büyük ölçekli üretimlerinde en çok tercih edilen yöntemdir.³¹ Bu yöntem; krospondon, kroskarmeloz, aljinik asit ve kalsiyum silikat gibi süper dağıtıcı ajanların ya da efervesan etki gösterecek maddeler kullanılarak ADT'lerin hazırlanmasını içermektedir. Formülasyonda süper dağıtıcı kullanıldığında, bu dağıtıcının cinsi ve miktarı, basımda kullanılan

basım kuvveti ve bağlayıcı ajanın cinsi ve miktarı tabletlerin dağılma zamanını doğrudan etkilemektedir. OroSolv® ve Durosolv® bu yöntemle hazırlanmış farklı özelliklerdeki patentli ADT formülasyonlarıdır.²⁶

Dondurarak kurutma: Bu yöntemle hazırlanmış patentli pek çok formülasyon bulunmaktadır. Yöntemde genel olarak etken maddenin çözeltisi, emülsiyonu ya da süspansiyonu hazırlanmakta ve blister ambalaj içinde dondurulmaktadır. Dondurulan kütleye liyofilizasyon işlemi uygulanarak kütlenin yapısındaki su uzaklaştırılmakta ve porlu bir tablet elde edilmiş olmaktadır.³²

Liyofilizasyonla ADT hazırlanır iken; formülasyona polimerler, polisakkaritler, flokülasyon ajanları, tat ve lezzet verici maddeler de eklenebilmektedir. Eklenen polimerler, tablet iskeletini oluşturmaktadırlar. Ayrıca, blister içindeki tablet kütlesinin su kaybı ile küçülmesini engellemek amacıyla mannitol ve glisin gibi çökmeyi engelleyici maddeler sıklıkla kullanılmaktadır.³³

Liyofilizasyonla hazırlanan ADT'lerin kısa dağılma süresi ve hızlı çözünmeye bağlı ağızda hoş tat bırakması gibi üstünlüklerinin yanında; liyofilizasyon işleminin pahalı ve zaman alıcı olması, klasik ambalajlamaya imkân vermeyecek kadar kırılğan olmaları gibi dezavantajları da bulunmaktadır.

Bu yöntem esasında geliştirilmiş patentli yöntemler arasında Zydis®, Lyoc® ve Quick Solv® teknolojileri sayılabilmektedir.³⁴

AĞIZDA DAĞILAN TABLET FORMÜLASYONLARINA AİT GÜNCEL ÇALIŞMALAR

Pek çok etken maddenin kullanım kolaylığını sağlamak, çözünürlüğünü ve biyoyararlanımını artırmak amacıyla ADT formülasyonlarının geliştirilmesine çalışılmıştır.⁶ Bu çalışmaların bazıları **Tablo 3'**de görülmektedir.

AĞIZDA DAĞILAN TABLETlerde YAPILAN KONTROLLER

ADT'lerde yapılan kontroller, basım öncesi toz kütlesinde yapılan kontroller ve sonrası tabletlerde yapılan kontroller olmak üzere iki grupta değerlendirilmektedir.⁴²

BASIM ÖNCESİ YAPILAN KONTROLLER

Yığın açısının belirlenmesi: Gevşek bir tozda meydana gelen sürtünme kuvveti yığın açısı θ ile ölçülebilmektedir. Bu açı, yatay düzlem ile toz kütlesi arasındaki en büyük açı olarak tanımlanmaktadır. Deneysel olarak Newman tarafından ortaya

TABLO 3: Ağızda dağılan tablet formülasyonu çalışmalarına güncel örnekler.

Etken madde adı	Hazırlama metodu	Kullanılan yardımcı maddeler	Sonuç	Kaynak
Aseklafenak	Direkt basım	Kroskarmelloz sodyum, sodyum nişasta glikolat, mikrokristalin selüloz	Kısaltılmış dağılma zamanı ve hızlı çözünme	35
Selekoksib	Direkt basım	Mikrokristalin selüloz, krospovidon, AC-DI-Sol	Etken madde biyoyararlanımında artış	36
Metformin hidroklorür	Direkt basım	Sodyum nişasta glikolat, mannitol, mikrokristalin selüloz	Yarım saatte etken maddenin yaklaşık %98'inin salımı	37
Rosuvastatin	Katı dispersiyon hazırlama	Kroskarmelloz sodyum, sodyum nişasta glikolat, prejelatinize nişasta, mannitol, polietilen glikol 6.000	Etken maddenin çözünürlüğünde artış	38
Sinarizin	Süblimasyon	Kroskarmelloz sodyum, Mikrokristalin selüloz, kafur,	Hızlı terapötik etki ve biyoyararlanımda artış	39
Okskarbazepin	Yaş granülasyon	Avicel® pH102, Aerosil	Çözünürlükte artış	40
Rizatriptan benzoat	Kütle ekstrüzyonu	Eudragit® EPO, sodyum nişasta glikolat, kroskarmelloz sodyum, krospovidon	Kötü tadı maskeleyen ve hızlı dağılma	41

TABLO 4: Tozların akış özellikleri.

Yığın açısı (θ)	Akış özelliği
25-30	Mükemmel
31-35	İyi
46-55	Zayıf
56-65	Çok zayıf

konulmuştur, huni yöntemi ile aşağıdaki formül kullanılarak belirlenmektedir.

$$\tan \theta = h/r$$

Bu formülde;

θ = Yığın açısı

h = Toz yığınının yüksekliği

r = Toz yığınının yarıçapı olarak tanımlanmaktadır.

Yığın açısı (θ), 30°'den küçük olduğunda, toz kütlelerinin serbest akış gösterdiği söylenebilmektedir. Tozların akış özelliklerinin, yığın açısı değerlerine göre değerlendirilmesi **Tablo 4'**de görülmektedir.^{2,21}

Küme dansitesinin belirlenmesi: Küme dansitesi, toz kütlelerinin ağırlığının hacmine oranı olarak tanımlanmaktadır (g/cm^3). Bu dansite değeri, tozun partikül büyüklüğü dağılımı, partikül şekli ve toz partiküllerinin birbirine yapışma yatkınlığı ile doğrudan ilgilidir. Toz kütlelerinin küme dansitesi değerinin bilinmesi, özellikle tabletlerin taşınması ve ambalaj büyüklüğünün seçilmesinde önem taşımaktadır.

Küme dansitesinin belirlenmesi için 50 cm^3 'lük toz kütleleri 100 mL'lik mezüre yerleştirilmekte ve mezür iki saniye arayla 1 inç yükseklikten üç kez sert bir zemin üzerine bırakılmaktadır. Daha sonra toz kütlelerinin son hacmi mezürden okunmakta ve aşağıdaki formül kullanılarak hesaplama yapılmaktadır.^{16,43}

$$P_b = M/V$$

P_b = Küme dansitesi

M = Tozun kütleleri (g)

V = Toz kütlelerinin son hacmi (cm^3)

Sıkıştırılmış dansitenin belirlenmesi: Toz kütlelerine vurma yapılarak, kütle içerisindeki küçük partiküllerin büyük partiküller arasındaki boşluk-

lara yerleşmesi sağlanarak toz kütlelerinin hacminin küçülmesi sağlanmaktadır. Bu küçülme belli bir noktaya gelir ve durur. Sıkıştırılmış dansite, sıkıştırılan toz kütlelerinin ağırlığının, sıkıştırılmış hacme bölünmesi ile elde edilen değerdir.^{16,44}

$$P_t = M/V$$

P_t = Sıkıştırılmış dansite

M = Tozun kütleleri (g)

V = Toz kütlelerinin sıkıştırılmış hacmi (cm^3)

Hausner oranının belirlenmesi: Sıkıştırılmış tozun dansitesinin, küme dansitesine oranına "Hausner oranı" adı verilmektedir. Bu oran toz kütlelerinin sıkıştırılabilirliğinin belirlenmesi açısından önemlidir.

Hausner oranı=Sıkıştırılmış dansite/küme dansitesi

Toz kütlelerinin Hausner oranı değerinin, 1,25'ten küçük olduğunda iyi akış, 1,25'ten büyük olduğunda ise düşük akış özelliği gösterdiği bilinmektedir.⁴⁵

Carr basılabilirlik indeks değerinin belirlenmesi: Bu indeks, tozların akmaya olan yatkınlıklarını ifade etmektedir. Aşağıdaki formül yardımıyla hesaplanmakta ve **Tablo 5'e** göre değerlendirilmektedir.^{11,46}

Carr İndeksi=(Sıkıştırılmış dansite-küme dansitesi/sıkıştırılmış dansite) x 100

BASKI SONRASI TABLETlerde YAPILAN KONTROLLER

Ağırlık sapması: Yirmi tabletin toplam ağırlığından faydalanılarak ortalama bir tablet ağırlığı belirlenmekte ve daha sonra 20 tablet tek tek tartılarak standart ve bağıl standart sapma değerleri hesaplanmaktadır. Amerikan farmakopesine göre kabul edi-

TABLO 5: Carr indeksi ve tozların akış özellikleri.

Carr indeksi	Akış özelliği
5-15	Mükemmel
12-16	İyi
18-21	Orta dereceli
23-35	Zayıf
33-38	Çok zayıf
>40	Aşırı zayıf

TABLO 6: Ağırlık sapması ve kabul kriterleri.

Ortalama bir tablet ağırlığı	Maksimum standart sapma (%)
130 mg ve daha az	10
130-324 mg	7,5
324 mg ve daha fazla	5

len maksimum yüzde sapma değerleri **Tablo 6'**da görülmektedir.²⁰

Sertlik: Sertlik, tabletin kırılması için genişliği boyunca uygulanan kuvvet olarak tanımlanabilmektedir. Hazırlanan tabletin sertlik değerleri tek tek belirlenerek istatistiksel değerlendirilmesi yapılmaktadır. Tablet sertliğinin 3-5 kg ya da diğer bir ifade ile 30 Newton'dan büyük olması istenmektedir.⁴⁷

Kalınlık: Tablet kalınlığı görünümleri bakımından önemlidir. On tabletin kalınlıkları mm cinsinden ölçülerek ortalama değer±standart sapma şeklinde ifade edilmektedir. p değerinin 0,05'in altında olması istatistiksel olarak sonuçların kabul edilebilir olduğu anlamına gelmektedir.²⁶

Ufalanma-aşınma: Ortalama bir tablet ağırlığına göre belirlenen sayıdaki tabletler tartılarak friabilitöre yerleştirilmektedir (ilk tartım). Dört dk boyunca 25 rpm hız uygulanan tabletler tekrar tartılmaktadır (son tartım) ve aşağıdaki formül kullanılarak tabletlerin ufalanma-aşınma değeri yüzde olarak hesaplanmaktadır.⁴⁸

$$\% \text{ ufalanma-aşınma} = (\text{son tartım/ilk tartım}) \times 100$$

Amerikan farmakopesine göre % ufalanma-aşınma değeri en fazla %1 olmalıdır.⁴⁶

Porözite tayini: ADT'lerin porözitesi, formülasyona suyun penetrasyon derecesini yansıttığından tabletlerin dağılma ve çözünme süresi ile ilişkilidir. ADT'lerde porözite ölçümü civa porözimetresi veya gaz piknometresi kullanılarak yapılabilmektedir. Gaz piknometresi yönteminde, porözite (€), tablet basım kütlelerinin gerçek yoğunluğu ($r_{\text{gerçek}}$), ölçülen ağırlık (m) ve hacim (V) değerlerinden yararlanılarak aşağıdaki eşitlik yardımıyla hesaplanmaktadır.²⁵

$$\epsilon = 1 - [m / (r_{\text{gerçek}} \times V)]$$

İslenme zamanı ve su tutma oranı: İslenme zamanı tabletin temas açısı ile ilgilidir ve ADT'ler için islenme zamanı en önemli parametrelerden biridir. Tabletın islenme zamanının kısa olması, tabletin içine tükürüğün hızla temas etmesine ve dağılma zamanının da kısaltacağı anlamına gelmektedir.¹⁶

İslenme zamanının belirlenmesinde kullanılan yöntem oldukça kolaydır. 10 cm çapındaki yuvarlak filtre kâğıdı petri kabına yerleştirilir. 10 mL eozinin sudaki çözeltisi petri kabına eklenmektedir. İslenme zamanı belirlenecek tablet, boyalı filtre kâğıdına dikkatlice yerleştirilmektedir. Boya çözeltisinin tabletin en üstüne ulaştığı zaman tabletin islenme zamanı olarak kaydedilmektedir.⁴⁶

Tabletin su tutma oranı ise islenme zamanı testi yapılır iken, tabletin petri kabına konulmadan önceki ve ıslandıktan sonraki ağırlıklarının belirlenmesi ile aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanmaktadır.^{6,49}

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

R= Su tutma oranı

W_a = Tabletın ıslandıktan sonraki ağırlığı

W_b = Tabletın ilk ağırlığı

Nem çekme: ADT'lerin oldukça gözenekli yapıya sahip olmaları nedeni ile, ortamdaki nem çekerek stabilite sorunu yaşayabilecekleri bilinmektedir. Bu nedenle, ADT'lerin nem çekme miktarları belirlenmelidir. Nem çekme miktarı test edilecek 10 tablet, kalsiyum klorür içeren desikatörde 37°C'de 24 saat bekletilmektedir. Yirmi dört saat sonunda tabletler tek tek tartılmaktadır. Aynı tabletler, daha önce 3 gün boyunca tabanında doymuş sodyum klorür çözeltisi olan desikatöre alınmakta ve %75 bağıl nemli ortamda 2 hafta boyunca bekletilmektedir. Bu süre sonunda tabletler tekrar tartılmakta ve yüzde ağırlık artışları hesaplanarak nem çekme miktarları belirlenmiş olmaktadır.⁶

İn vitro dağılma zamanı: ADT'lerin dağılma zamanları, genellikle 900 mL'lik, pH 5,8 yapay tükürük ortamında belirlenmektedir.⁵⁰

Bunun yanında, Avrupa ve Amerikan farmakopesinde tanımlanan dağılma testi de mevcuttur. Bu test, 37±2°C'de 1.000 mL distile su veya tabletin dağıldığı ortamı içerisinde yapılmaktadır. Aletin

her bir bölmesine bir tablet yerleştirilmekte ve içinde deneyin yapılacağı ortam (distile su veya tampon çözelti) bulunan beher içine tabletler alet yardımıyla daldırılmaktadır. Tabletlerin tamamının dağıldığı süre belirlenmektedir.⁵⁰

Japon farmakopesinde de tabletlerin dağılma zamanlarının belirlenmesinde, dağılma ortamı olarak 37 ± 2 °C'deki 1.000 mL distile su kullanılmaktadır. Tabletler dağılma testi cihazına yerleştirilmekte, suya daldırılıp çıkarılarak 30 dk sonunda tabletlerin durumu değerlendirilmektedir. Testte kullanılan bütün tabletlerin 30 dk sonunda tamamen dağılması durumunda, uygun dağılma özelliğine sahip olduğu sonucuna varılmaktadır. Ancak, tabletlerden birinin bile 30 dk sonunda tamamen dağılmamış olması durumunda ise testin 6 tablet için tekrarlanması gerekmektedir.⁵¹

İn vitro çözünme zamanı: ADT'lerin çözünme çalışmalarında Amerikan farmakopesi yöntem 1 veya 2 kullanılabilir. Ancak, yöntem 1 kullanıldığında tableti oluşturan bileşenler ya da tablet kütlesi sepetteki porları tıkayabilmekte ve çözünme profili oluşturulmasında hataya neden olabilmektedir. Bu nedenle genellikle Amerikan farmakopesi yöntem 2 olarak bilinen palet yönteminin kullanımı daha yaygındır. Testte genel olarak 50 rpm dönme hızı kullanılsa da özellikle tat maskeleye yapılmış tabletlerin ADT'lerinin çözünme zamanının belirlenmesinde 100 rpm hızda kullanılabilir. Çözünen etken madde miktarının belirlenmesinde yüksek basınçlı sıvı kromatografisi veya ultraviyole spektrofotometresi yaygın olarak kullanılmaktadır. FDA'ya göre, ADT'lerdeki etken maddenin %85'inin 30 dk'da çözünmesi gerekmektedir.^{21,52}

Rahman ve ark.nın yaptığı bir çalışmada, risperidonun katı dispersiyonu ile hazırlanan ADT formülasyonlarının in vitro çözünme özelliklerinin belirlenmesinde, Amerikan farmakopesi yöntem 2, 50 rpm hız ve 500 mL pH 6,0 fosfat tampon, tükürük pH değerine en yakın tampon olması nedeni ile kullanılmıştır.⁵³

İn vivo dağılma zamanı ve tat değerlendirme çalışmaları: Yapılan çalışmalarda hazırlanan ADT'lerin in vitro dağılma zamanına ek olarak, in

vivo şartlardaki dağılma zamanı da belirlenmekte ve tat değerlendirmeleri yapılmaktadır.

Sheshala ve ark.nın yaptığı bir çalışmada, kötü tada sahip ondansetron ADT'leri yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanmış ve bu tabletlerin ağızda dağılma zamanları ve tatları, yaş aralığı 25-33 yıl olan 12 sağlıklı gönüllüde test edilmiştir. Gönüllülerden, hazırlanan ADT'lerin ağızlarına yerleştirdikten 3-4 dk sonra tatlarını, 1-5 arasında değerlendirmeleri istenmiştir (1: İyi, 5: İğrenç).

Aynı çalışmada, gönüllülerden, ağızlarında en son granül kalıncaya kadar geçen zamanı da belirtmeleri istenmiş ve bu zaman in vivo dağılma zamanı olarak kaydedilmiştir.⁴

Çomoğlu ve ark.nın yaptığı diğer bir çalışmada ise ketoprofenin Eudragit® EPO kaplı granülleri hazırlanarak tadı maskelenmiş ve ADT formülasyonu hazırlanmıştır. Aynı çalışmada, dokuz gönüllüde in vivo tat değerlendirme testi yapılmış ve tüm gönüllüler tarafından ketoprofenin kötü tadının maskelenerek hazırlanan granüllerinin "çok iyi" tada sahip olduğu rapor edilmiştir.¹⁶

Stabilite çalışmaları: Pek çok çalışmada, ADT'lerin hazırlandıktan sonra Uluslararası Uyum Konferansı [International Conference on Harmonisation (ICH)] kılavuzlarında belirtilen farklı sıcaklık ve rölatif nem koşullarındaki dayanıklılıkları belirlenmiştir. ICH klavuzundaki stabilite çalışmalarının parametreleri **Tablo 7**'de görülmektedir.^{44,54}

Yapılan bir çalışmada, antihistaminik bir etken madde ve farklı oran ve cinsten süperdağıtıcılar içeren ADT formülasyonları hazırlanmış, **Tablo 7**'deki hızlandırılmış çalışma koşullarında saklandıktan sonra sertlik, dağılma zamanı ve etken madde miktarları belirlenerek, önceki değerlerle karşılaştırılarak stabilite sorunu olup olmadığına karar verilmiştir.^{20,49}

TABLO 7: ICH kılavuzundaki stabilite çalışma şartları.

Çalışma türü	Saklama şartları	Maksimum saklama periyodu
Uzun süreli	25°C±2°C/%60±%5 bağıl nem	12 ay
Orta süreli	30°C±2°C/%65±%5 bağıl nem	6 ay
Hızlandırılmış	40°C±2°C/%75±%5 bağıl nem	6 ay

SONUÇ

ADT'ler; bilinen tabletlere göre hasta uyuncunda artışa neden olmaları, daha hızlı dağılma ve çözünme özelliği göstermeleri nedeni ile daha yüksek biyoyararlanım sağladıkları bilindiğinden özellikle çocuk ve yaşlı hastalarda tercih edilen yeni bir dozaj şekli olarak dikkat çekmektedirler. Buna karşın, ADT formülasyonlarının sınırlı ağırlıkta hazırlanabilmesi, yüksek maliyetli teknolojiye sahip olmaları, kolay kırılma, nem çekme gibi olumsuz özellikler taşımaları ve özellikle hidrofo-bik etken maddelerin ağızda dağılma süresinin uzunluğu nedeni ile bu etken maddelerin ADT hazırlanmasındaki zorlukları göz ardı edilememekte ve son yıllarda bu sorunları ortadan kaldırmak amacıyla çalışmalara devam edilmektedir. Türkiye ilaç piyasasında bulunan ADT formülasyonlarına ait bazı örnekler **Tablo 8**'de görülmektedir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

TABLO 8: Türkiye'deki ruhsatlı ADT formülasyonlarına örnekler.⁵⁵

Ticari isim	Etken madde ve miktarı
Aerius reditabs®	Desloratadin 5 mg
Cogito®	Memantin HCl 10 mg
Demax Eastab®	Memantin HCl 10 mg
Maxthio®	Tiyokolşiksid
Ofans®	Olanzapin 10 mg
Olaxinn®	Olanzapin 5 mg ve 10 mg
Viagra®	Sildenafil sitrat 50 mg

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Emine Dilek Özyılmaz, Tansel Çomoğlu; **Tasarım:** Emine Dilek Özyılmaz, Tansel Çomoğlu; **Denetleme/Danışmanlık:** Tansel Çomoğlu; **Kaynak Taraması:** Emine Dilek Özyılmaz, Tansel Çomoğlu; **Makalenin Yazımı:** Emine Dilek Özyılmaz, Tansel Çomoğlu; **Eleştirel İnceleme:** Emine Dilek Özyılmaz, Tansel Çomoğlu.

KAYNAKLAR

- Comoglu T. Formulation and evaluation of carbamazepine fast disintegrating tablets. Pharm Ind. 2010;72(1):150-8.
- Gulsun T, Cayli YA, Izat N, Cetin M, Oner L, Sahin S. Development and evaluation of terbutaline sulfate orally disintegrating tablets by direct compression and freeze drying methods. J Drug Deliv Sci Tec. 2018;46(1):251-8. [Crossref]
- Husseiny RA, Abu Lila AS, Abdallah MH, Elghamry HA. Fast disintegrating tablet of valsartan for the treatment of pediatric hypertension: in vitro and in vivo evaluation. J Drug Deliv Sci Tec. 2018;43(1):194-200. [Crossref]
- Sheshala R, Khan N, Chitneni M, Darwis Y. Formulation and in vivo evaluation of ondansetron orally disintegrating tablets using different superdisintegrants. Arch Pharm Res. 2011;34(1):1945-56. [Crossref] [PubMed]
- Bi Y, Sunada H, Yonezawa Y, Danjo K, Otsuka A, Iida K. Preparation and evaluation of a compressed tablet rapidly disintegrating in the oral cavity. Chem Pharm Bull (Tokyo). 1996;44(1):2121-7. [Crossref]
- Chowdary KPR, Shankar KR, Suchitra B. Recent research on orodispersible tablets-a review. Int Res J Pharm. 2014;4(1):64-73.
- Hu X, Li Y, Zhang E, Wang X, Xing M, Wang Q, et al. Preparation and evaluation of orally disintegrating tablets containing taste-masked microcapsules of berberine hydrochloride. AAPS Pharm Sci Tech. 2013;14(1):29-37. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Okuda Y, Irisawa Y, Okimoto K, Osawa T, Yamashita S. Further improvement of orally disintegrating tablets using micronized ethylcellulose. Int J Pharm. 2012;423(2):351-9. [Crossref] [PubMed]
- Comoglu T, Dogan A, Comoglu S, Basci N. Formulation and evaluation of diclofenac potassium fast-disintegrating tablets and their clinical application in migraine patients. Drug Dev Ind Pharm. 2011;37(1):260-7. [Crossref] [PubMed]
- Hannan PA, Khan JA, Khan A, Safiullah S. Oral dispersible system: a new approach in drug delivery system. Indian J Pharm Sci. 2016;78(1):2-7. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Thulluru A, Kumar KM, Chandana Priya E, Mounika R, Munichandra K. Formulation and evaluation of tadalafil oral disintegrating tablets with enhanced dissolution rate by complexation. Int J Res Development Pharmacy. 2017;6(1):2631-40. [Crossref]
- Seager H. Drug-delivery products and the Zydys fast-dissolving dosage form. J Pharm Pharmacol. 1998;50(1):375-82. [Crossref] [PubMed]

13. Bircan Y, Çomoğlu T. Formulation technologies of orally fast disintegrating tablets. *Marmara Pharm J*. 2012;16(1):77-81. [[Crossref](#)]
14. Sotoyama M, Uchida S, Tanaka S, Hakamata A, Odagiri K, Inui N, et al. Citric acid suppresses the bitter taste of olopatadine hydrochloride orally disintegrating tablets. *Biol Pharm Bull*. 2017;40(1):451-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
15. Çulcu T, Çomoğlu T. [Fast disintegrating/dissolving tablets]. *J Fac Pharm*. 2010;39(1):69-90.
16. Comoglu T, Inal O, Yaacoub HB. Formulation and in vitro evaluation of ketoprofen fast-dissolving tablets. *Pharm Dev Technol*. 2016;21(8):901-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
17. Comoglu T, Inal O, Kargili A, Pehlivanoglu B. Formulation, in vitro and in vivo evaluation of taste masked rasagiline orally fast disintegrating tablets (ODTS). *Phar Pharm Sci*. 2017;6(1):27-38.
18. Mathew AK. Oral local drug delivery: an overview. *Pharm Pharmacol Res*. 2015;3(1):1-6.
19. Bharawaj S, Jain V, Sharma S, Jat RC, Jain S. Orally disintegrating tablets: a review. *Drug Invent Today*. 2010;2(1):81-8.
20. Shah T. Taste masking, formulation and evaluation of orally disintegrating tablet of anti-histaminic drug. *J Pharm Sci*. 2014;6(3):194-211.
21. Comoglu T, Unal B. Preparation and evaluation of an orally fast disintegrating tablet formulation containing a hydrophobic drug. *Pharm Dev Technol*. 2015;20(1):60-4. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
22. Liu Y, Li P, Qian R, Sun T, Fang F, Wang Z, et al. Novel and discriminative method of in vitro disintegration time for preparation and optimization of taste-masked orally disintegrating tablets of carbinoxamine maleate. *Drug Dev Ind Pharm*. 2018;44(8):1317-27. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
23. Manyikana M, Choonara YE, Tomar LK, Tyagi C, Kumar P, du Toit LC, et al. A review of formulation techniques that impact the disintegration and mechanical properties of orodispersible drug delivery technologies. *Pharm Dev Technol*. 2016;21(3):354-66. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
24. Hooda R, Tripathi M, Kapoor KA. Review on oral mucosal drug delivery system. *Pharma Innov*. 2012;1(1):14-21.
25. Kar L, Yean LK, Devi B, Rupeshkumar M. Recent trends in formulation of orodispersible drug delivery systems-a review. *World J Pharm Pharm Sci*. 2013;2(6):4202-24.
26. Velmurugan S, Vinushitha S. Oral disintegrating tablets: an overview. *Int J Chem Pharm Sci* 2010;1(2):1-12.
27. Manivannan R. Oral disintegrating tablets: a future compaction. *Drug Invent Today*. 2009;2(4):1-14.
28. Awasthi R, Sharma G, Dua K, Kulkarni GT. Fast disintegrating drug delivery systems: a review with special emphasis on fast disintegrating tablets. *J Chronother Drug Deliv*. 2013;4(1):15-30.
29. Hirani JJ, Rathod D, Vadalia KR. Orally disintegrating tablets: a review. *Trop J Pharm Res*. 2009;8(3):161-72. [[Crossref](#)]
30. Rao Y, Bandari S, Mittapalli R, Gannu R. Orodispersible tablets: an overview. *Asian J Pharm*. 2008;2(1):20-5. [[Crossref](#)]
31. Gunda RK, Kumar JNS. Formulation development and evaluation of amisulpride fast dissolving tablets. *FABAD J Pharm Sci*. 2018;43(2):15-25.
32. Lew MF. Selegiline orally disintegrating tablets for the treatment of Parkinson's disease. *Expert Rev Neurother*. 2005;5(1):705-12. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
33. Sastry SV, Nyshadham JR, Fix JA. Recent technological advances in oral drug delivery-a review. *Pharm Sci Technolo Today*. 2000;3(3):138-45. [[Crossref](#)]
34. Fu Y, Yang S, Jeong SH, Kimura S, Park K. Orally fast disintegrating tablets: developments, technologies, taste-masking and clinical studies. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst*. 2004;21(6):433-76. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
35. Kasliwal N, Negi JS. Development, characterization and performance evaluation of orodispersible tablet containing aceclofenac hydroxypropyl- β -cyclodextrin binary system. *J Incl Phenom Macrocycl Chem*. 2011;71(1):215-24. [[Crossref](#)]
36. Yadav D, Mishra A. Preparation and evaluation of orodispersible tablet of anti-inflammatory drug celecoxib. *J Pharm Pharm Sci*. 2017;1(1):35-9.
37. Petrovick GF, Kleinebudde P, Breitzkreutz J. Orodispersible tablets containing taste-masked solid lipid pellets with metformin hydrochloride: influence of process parameters on tablet properties. *Eur J Pharm Biopharm*. 2018;12(2):137-45. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
38. Elfiyani R, Amalia A, Pratama SY. Effect of using the combination of tween 80 and ethanol on the forming and physical stability of microemulsion of eucalyptus oil as antibacterial. *J Young Pharm*. 2017;9(1):1-4. [[Crossref](#)]
39. Audrzkzt MP, Bonduelle M. Review article on orally disintegrating tablets. *J Young Pharm*. 1993;20(1):372-8.
40. Mahapatra AK, Swain RP, Revathi B, Nirisha N, Murthy PN. Orodispersible tablets: a review on formulation development technologies and strategies. *Res J Pharm Technol*. 2013;6(2):941-53.
41. Kulkarni AP, Khedkar AB, Lahotib SR. Development of oral disintegrating tablet of rizatriptan benzoate with inhibited bitter taste. *Am J Sci Res*. 2012;7(3):47-57.
42. Hassan AH, Ali A, El Nabarawi MA, Elbary AA. Formulation and evaluation of taste-masked orally disintegrating tablets of nicergoline based on β -cyclodextrin inclusion complexation. *Int J Drug Deliv*. 2013; 5(2):110-20.
43. Sharma S, Gupta GD. Formulation and characterization of fast-dissolving tablet of promethazine theoclate. *Asian J Pharm*. 2008;7(1):223-5. [[Crossref](#)]
44. Gupta MM, Gupta N, Chauhan BS, Pandey S. Fast disintegrating combination tablet of taste masked levocetirizine dihydrochloride and montelukast sodium: formulation design, development, and characterization. *J Pharm (Cario)*. 2014;2014:568320. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
45. Suryadevara V, Lankapalli SR, Danda LH, Pendyala V, Katta V. Studies on jackfruit seed starch as a novel natural superdisintegrant for the design and evaluation of irbesartan fast dissolving tablets. *Integr Med Res*. 2017;6(1):280-91. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
46. El Maghraby GM, Elsergany RN. Fast disintegrating tablets of nisoldipine for intra-oral administration. *Pharm Dev Technol*. 2014; 19(1):641-50. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
47. Briak W, Jachowicz R, Pelka P. The practical approach to the evaluation of methods used to determine the disintegration time of orally disintegrating tablets (ADTs). *Saudi Pharm J*. 2015;23(4):437-43. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
48. Ibrahim MA, Abou El Ela AESF. Optimized furosemide taste masked orally disintegrating tablets. *Saudi Pharm J*. 2017;25(1):1055-62. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
49. Prateek S, Ramdayal G, Kumar SU, Ashwani C, Ashwini G, Mansi S. Fast dissolving tablets: a new venture in drug delivery. *Am J Pharm Tech Res*. 2012;2(1):253-79.
50. Kim JI, Cho SM, Cui JH, Cao QR, Oh E, Lee BJ. In vitro and in vivo correlation of disintegration and bitter taste masking using orally disintegrating tablet containing ion exchange resin-drug complex. *Int J Pharm*. 2013;455(1-2):31-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
51. Dağılma Testi. *Japon Farmakopesi*. JP XIV. 2001;33-6.
52. Klancke J. Dissolution testing of orally disintegrating tablets. *Dissolution Technol*. 2003; 10(2):6-9. [[Crossref](#)]
53. Rahman Z, Zidan AS, Khan MA. Risperidone solid dispersion for orally disintegrating tablet: its formulation design and non-destructive methods of evaluation. *Int J Pharm*. 2010; 400(1-2):49-58. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
54. Sharma D, Singh M, Kumar D, Singh G, Rathore MS. Formulation development and evaluation of fast disintegrating tablets of ambroxol hydrochloride for pediatrics-a novel approach for drug delivery. *Ind J Pharm Edu Res*. 2014;18(1):40-8. [[Crossref](#)]
55. Taşhan E, Karaküçük A, Çelebi N. [Orally disintegrating tablets: general overview and quality by design approach: review]. *Türkiye Klinikleri J Pharm Sci*. 2017;6(1):43-58. [[Crossref](#)]