

Ağızda Dağılan Tabletler: Genel Bakış ve Tasarımla Kalite Yaklaşımı

Orally Disintegrating Tablets: General Overview and Quality by Design Approach: Review

Emine TAŞHAN,^{ab}
Alptuğ KARAKÜÇÜK,^b
Nevin ÇELEBİ^b

^aZoleant İlaç A.Ş.,
İstanbul

^bFarmasötik Teknoloji AD,
Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 09.01.2017

Kabul Tarihi/Accepted: 16.02.2017

Yazışma Adresi/Correspondence:
Nevin ÇELEBİ
Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,
Farmasötik Teknoloji AD, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
ncelebi@gazi.edu.tr

ÖZET Bütün farmasötik dozaj formları arasında tabletler, en çok tercih edilen ve uygulanan katı dozaj formlarıdır. Ağızda dağılan tabletler (ADT) ise son zamanlarda birçok hastalığın tedavisinde önem kazanan katı dozaj formları olmuştur. Tabletlerin dil üzerine yerleştirildikten sonra ağızda hoş bir his bırakarak çok kısa sürede dağılması ya da çözünmesi ve kullanım sırasında suya ihtiyaç duyulmaması özellikle yaşlı ve çocuk hastalar ile yutma problemi (disfaji) olanların tedaviye daha kolay uyum sağlaması ağızda dağılan tablet teknolojilerinin geliştirilmesinde çok önemli etkenler olmuştur. Tedavide hızlı etki göstermesi beklenen antiemetik, antipsikotik, analjezik, antiepileptik gibi farmakolojik gruplardaki etken maddeler ADT olarak formüle edilebilir. ADT'lerin üretiminde çeşitli konvansiyonel ve patentli teknolojiler söz konusu olmakla birlikte, tabletlerin geliştirilmesinde ve üretim işleminde tasarımla kalite yaklaşımının uygulandığı birçok çalışma mevcuttur. Tasarımla kalite yaklaşımı ile kritik kalite özellikleri ve kaliteli hedef ürün profili belirlenerek tüm sürecin önceden tasarlanması ile risk yönetiminin yapılmasını, sürecin daha iyi anlaşılmasını, olası risklerin azaltılmasını ve istenilen kalite profilinde tasarım alanının oluşturulmasını sağlar. Tasarım alanı içerisinde çalışma olanağı, hasta ve üretici yararına daha esnek ruhsatlandırma yaklaşımları sunarak, daha düşük maliyette daha kaliteli ürün üretilmesine olanak tanır. Bu çalışma kapsamında, ADT'lerin mevcut üretim yöntemleri, patentli üretim teknolojileri ve ADT formülasyonlarında kullanılan süper dağıtıcıların özelliklerinin yanı sıra, istenen kalitede ADT'lerin geliştirilmesinde tasarımla kalite yaklaşımı ile ilgili bilgiler ve araştırmalar değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Tabletler; uygulama, ağızdan; teknoloji, farmasötik; dozaj formları

ABSTRACT Among all solid pharmaceutical dosage forms tablets are the most preferred and used dosage forms. Recently, orally disintegrating tablets (ODTs) had become favorite as solid dosage forms for treatment of many diseases. Disintegration or dissolution of tablets in a very short time with nice taste after placing on tongue, no need to drink water during use and well compliance in treatment specially for pediatric and geriatric patients and patients with difficulties in swallowing (dysphagia) are very important considerations for development of ODT technologies. Active ingredients belong to many pharmacological groups like antiemetic, antipsychotic, analgesic, antiepileptic which are expected to show immediate effect in treatment can be formulated as ODTs. There are various conventional methods and patented technologies to produce ODTs as well as there are a lot of studies which apply quality by design (QbD) approach through development and production process of tablets. Quality by design approach determined by critical quality attributes and quality target product profile provides performing risk management with pre-designing of whole process, better understanding of the process, reduction of possible risks and creation of design area in desired quality profile. Working opportunity within design space enables more flexibility in regulatory affairs in favor of patient and manufacturer and makes possible to manufacture more qualified product with less cost. In the scope of this review, current production methods and properties of superdisintegrants using in ODT formulations as well as studies and related information for development of desired quality ODTs by QbD approach were evaluated.

Key Words: Tablets; administration, oral; technology, pharmaceutical; dosage forms

AĞIZDA DAĞILAN TABLETLERİN TANIMI

Hızlı çözünen, hızlı dağılan, ağızda çözünen, ağızda eriyen ve hızlı çözünen tabletler olarak da isimlendirilen ağızda dağılan/çözünen tabletler (ADT), suya veya çiğnemeye ihtiyaç duyulmaksızın ağız boşluğunda dağılan veya çözünen katı ilaç şekilleridir.

Amerikan İlaç ve Gıda İdaresi (FDA) İlaç Değerlendirme ve Araştırma Merkezi [center for drug evaluation and research (CDER)]'nin tanımına göre ADT, etken madde içeren ve dil üzerine yerleştirildiğinde saniyeler içinde dağılan katı dozaj şekilleridir. Avrupa Farmakopesi'nde ise "Orodispersible" olarak tanımlanan ADT, ağız boşluğuna yerleştirildiğinde yutmadan önce 3 dk'dan daha kısa bir sürede hızlıca dağılabilen tabletler olarak tanımlanmaktadır.¹

ADT teknolojisinin son yıllarda ilaç endüstrisinde göstermiş olduğu başarıdan dolayı günümüzde bu konuda yapılan çalışmalar oldukça artmıştır. Standart tabletlere, çiğneme tabletlerine ve sıvı ilaç şekillerine göre kullanım kolaylığı sağlayan, su gerekmesizin kullanılabilmesi ile özellikle yatalak hastalar, mide bulantısı ve yutma güçlüğü çekenler, yaşlılar, zihinsel engelliler ve çocuklar için geliştirilen; Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı, psikoz, şizofreni, kardiyovasküler hastalıklar ve ağrı, ateş, allerji gibi rahatsızlıklarda kullanımı tercih edilen sistemlerdir.²⁻⁴

İDEAL BİR AĞIZDA DAĞILAN TABLET FORMÜLASYONUNUN SAHİP OLMASI GEREKEN ÖZELLİKLER

Ağızda birkaç saniye içinde dağılmalı veya çözünmeli ve yutma için suya gereksinim duyulmamalıdır.⁵

- Oral kullanım sonrası ağızda çok az kalıntı bırakmalı veya hiç bırakmamalıdır. Tablet ağızda dağılır iken mümkün olduğunca küçük partiküller hâline gelmesi istenir,

- Tadı kabul edilebilir olmalı ve ağızda hoş bir his bırakmalıdır,⁶

- Üretim, ambalajlama, taşıma ve kullanım sırasında kırılmaması için yeterli sertlikte olmalıdır,

- Sertliğin artırılması dağılma süresinde gecikmeye neden olabileceğinden bu iki parametre arasında denge sağlanmalıdır,

- Nem, sıcaklık gibi çevresel koşullara dayanıklı olmalıdır,⁷

- Klasik üretim ve ambalajlama teknikleri ile üretilmeli ve maliyeti uygun olmalıdır.

AĞIZDA DAĞILAN TABLETLERİN ÜSTÜNLÜKLERİ

ADT'lerin diğer katı oral dozaj formlarına kıyasla birçok üstünlükleri bulunmaktadır.

ADT'ler kullanıcı dostu olarak tasarlanmıştır. Özellikle yaşlı ve çocuklardan oluşan veya oral ilaç alımında güçlük çeken hasta popülasyonunda kolay ilaç alınmasına olanak sağlamaktadır.⁸ Böylelikle yutma veya çiğneme zorlukları ortadan kalkmıştır.

Hasta uyuncunu artırmak için geliştirilen dozaj şekillerinden efervesan tabletlerin ve kuru toz süspansiyonların uygulamadan önce hazırlanma gerekliliği vardır, sakız veya çiğneme tabletleri ise yaşlı hastaların genellikle büyük parçaları çiğneyememeleri nedeni ile dezavantaja sahiptir ve ağızda uzun süre kaldıklarında acı tat bırakan ilaçlar bazen hoş olmayabilir.⁹ ADT, tükürükle temas ettiğinde hemen dağılacak ya da çözünecek şekilde tasarlandığı için tabletin çiğnenmesi ya da bütün tabletin yutulması için su içilmesi gerekmez.

Birçok etken maddenin kötü/acı tadını en iyi maskeleyen yöntemlerinden biri ADT formunda hazırlanmasıdır.¹⁰ Çünkü ADT'ler hazırlanır iken tat maskeleyen ajanları ve tatlandırıcılar kullanılmakta ve ağızda hoş bir tat bırakmaktadır.

Çoğu hasta tablet ve sert jelatin kapsülleri kullanırken yutma sırasında zorlanmakta ve bunun sonucu olarak ilaçlarını tarif edildiği şekilde almamaktadır. Tümör, nöromusküler hastalıklar, metabolik hastalıklar, enfeksiyöz hastalıklar, iyatrojenik nedenler, anatomik bozukluklar, otoimmün hastalıklar, stres, anksiyete gibi yutma zorluğuna (disfaji) neden olan durumlar bütün yaş gruplarında görülebilmekte olup, genel popülasyonun %35'ini etkilediği bildirilmiştir.¹¹ Özellikle bu hastalıklara ve/veya durumlara sahip kişilerde ADT formülasyonlarının kullanılması yutma kolaylığı sağlayarak tedavide hasta uyuncunu artırmaktadır.

Konvansiyonel tabletlere göre ADT'lerin hızla dağılması, çabuk çözünmesi ve buna bağlı çabuk absorpsiyonu etkinin daha kısa sürede başlamasını sağlayabilmektedir.^{12,13} Tabletlerin ağızda dağılması ile çabuk çözünen etken maddelerin mide öncesi (ağız, yutak, yemek borusu) absorpsiyona uğrayabileceği de bildirilmiştir.¹⁴

Oral mukozal absorpsiyon karaciğer ilk geçiş etkisini önlemekte ve hepatik metabolizmaya uğrayan ilaçlar için önemli bir üstünlük sağlamaktadır.^{12,15}

Psikiyatride tedaviye uyunç göstermeme ve özellikle şizofreni hastalarının konvansiyonel tableti dil altında gizleyerek ilacı yutmamaları sıklıkla karşılaşılan bir durumdur. Ağızda hızla dağılan tablet teknolojisi ile psikiyatride hastanın rahatı ve yaşam kalitesi artırılabilir.¹⁶ Tedaviye uyunç göstermeme ve etkin olmayan tedavi ile sonuçlanan bu problemten populasyonun %50'sinin etkilendiğinin tahmin edildiği bildirilmiştir.¹⁷

ADT'ler katı ilaç şekillerinin stabilite, doğru dozlama ve kolay üretim gibi üstünlüklerinin yanında sıvı ilaç şekillerini kolay uygulama gibi üstünlüğü de sağlamaktadır.¹⁸

ADT formülasyonları, endüstriyel alanda aynı zamanda ürün farklılığı, patent süresini uzatma gibi üstünlükler de sunmaktadır.¹⁹

AĞIZDA DAĞILAN TABLETLERİN DEZAVANTAJLARI

- Sıcaklık ve neme karşı hassastır.²⁰
- Liyofilizasyon metodu ile hazırlanan ADT'ler için doz, suda çözünmeyen etken maddeler için 400 mg, suda çözünenler için ise 60 mg'dan az olmalıdır.²¹
- Kısa yarılanma ömrü, sık dozlama ve kontrollü veya sürekli salım göstermesi gereken ilaçlar için uygun bir form değildir.²²
- ADT'ler porözitesi fazla olan ve çok düşük basınçta basılan tabletler olduğu için kırılındır, bu nedenle özel ambalaja gereksinim duymaktadır.²³
- ADT'lerin üretiminde kullanılan liyofilizasyon ve vakumlayarak kurutma işlemlerinde özel

aletler gerekebildiğinden veya patentli teknolojiler kullanıldığından yüksek maliyete neden olabilmektedir.²⁰

AĞIZDA DAĞILAN TABLET FORMÜLASYONLARI İÇİN UYGUN ETKEN MADDE SEÇİM KRİTERLERİ

ADT formülasyonlarında yer alacak etken maddelerin taşınması gereken özellikler aşağıda görülmektedir.^{4,24}

- Yüksek basılabilirliğe sahip olması,
- Oral mukozaya permeasyon yeteneğinin olması,
- Oral kavite pH'sında kısmi olarak iyonize olmamış hâlde bulunması,
- Kısa yarılanma ömrü ve sık dozlamasının olmaması,
- Acı veya kabul edilmeyen bir tat ve koku da olmamasıdır.

Ağızda dağılan ilaç şekillerinin kullanımının en uygun olduğu gruplar ise antipsikotikler, anti-depresanlar, kardiyovasküler ajanlar, analjezikler, antiastmatikler, antidiyabetikler, antiallerjikler, antiinflamatuvar ilaçlar, erektil disfonksiyon ilaçları, antiepileptikler, anksiyolitikler, sedatifler, hipnotikler, diüretikler, antiparkinson ve antibakteriyel ilaçlardır.^{5,25} Ticari olarak bulunan ADT formülasyonları, belirtilen farmakolojik grupları ve etken maddelerini kapsamaktadır (Tablo 1).^{18,26,27}

AĞIZDA DAĞILAN TABLET FORMÜLASYONLARINDA KULLANILAN YARDIMCI MADDELER VE FONKSİYONLARI

ADT'lerde kullanılan yardımcı maddeler süper dağıtıcılar, dolgu maddeleri, bağlayıcı madde çözelti/süspansiyonları ve lubrikanlar olabilmektedir.^{28,29} Tablet bileşiminde özellikle süper dağıtıcı özelliğindeki maddelerin rolü, dağılma süresi açısından çok önemlidir (Tablo 2).³⁰ Süper dağıtıcıların etki mekanizmaları aşağıda açıklanmıştır.

Deformasyon Mekanizması

Basım sırasında dağıtıcılar deformasyona uğrayabilmekte, fakat sulu ortamda tekrar kendi görünümünü kazanmaktadır. Böylelikle dağıtıcı partiküllerin başlangıç boyutu şişer ve tablet matriksinin kırılması meydana gelir.³¹

TABLO 1: Ticari olarak bulunan ağızda dağılan tabletler, etkin maddeler ve farmakolojik grupları.

Ticari Adı	Etken madde	Kullanım alanı	Firma adı	Ruhsat tarihi
Maxalt-MLT®	Rizatriptan benzoat	Migren	Merck Co, Inc.	2007
Zomig-ZMT-Rapimelt®	Zolmitriptan	Migren	AstraZeneca	2012
Claritin RediTabs®	Loratadin	Allerji	Bayer Healthcare LLC	2002
Children's Dimetapp® ND	Loratadin	Allerji	Wyeth Consumer Healthcare	2002
Zofran® ADT	Ondansetron	Antiemetik	Glaxo Smith Kline	1999
Feldene Melt®	Piroksikam	Osteoartrit, romatoid artrit, ankilozan spondilit	Pfizer Limited	2015
Nurofen® Flastab	İbuprofen	Antiinflamatuvar	Reckitt Benckiser. Healthcare Int. Ltd	2009
Zyprexa Velotab®	Olanzapin	Psikotik hastalıklar	Eli Lilly and Company Limited	2000
Risperdal® M-Tab	Risperidon	Şizofreni	Janssen Pharmaceuticals, Inc.	1993
Zelapar TM	Selejilin	Parkinson hastalığı	Valeant Pharmaceutical Int.	2006
Remeron® SolTab®	Mirtazapin	Depresyon	Organon USA Inc.	2001
Fluoxetine ADT	Fluoksetin	Depresyon	APIL	2006
Ralivia FlashDose®	Tramadol HCl	Ağrı	Hendricks Regional Health	2004
Excedrin® QuickTabs	Asetaminofen kafein	Ağrı	Bristol-Mayers Squibb Company	2003
Zolpidem ADT	Zolpidem tartarat	Uyku hastalıkları	PAR Pharmaceutical	2016
Pepcid® ADT	Famotidin	Ülser	Merck Co., Inc.	1998
NuLev®	Hiyosiyamin sülfat	Ülser	Alaven Pharmaceutical LLC	2008
Klonopin® Wafers	Klonazepam	Sedasyon	Roche	2013
Imodium Instant Melts	Loperamid HCl	Diyare	McNeil Products Limited	2008
Aricept® ADT	Donepezil HCl	Alzheimer hastalığı	Eisai Inc.	2004

TABLO 2: Ağızda dağılan tabletlerde tercih edilen süper dağıtıcılar ve bileşimleri.

Ticari isim	Bileşim
Kollidon CL® Crosspovidon M® Polyplasdone®	Krospovidon (Polivinilpolipirrolidon)
Ac-Di-Sol® Crosscarmellose® Nymce ZSX® Primellose Solutab® Vivasol L-HPC®	Kroskarmelloz sodyum (Çapraz bağlı sodyum karboksimetil selüloz)
Explotab® Primojel® Explotab V17® Explotab CLV®	Sodyum nişasta glikolat
L-HPC Satialgine®	Hidroksipropilmetil selüloz Çapraz bağlı aljinik asit
Ludiflash® F-MELT Modifiye kitozan ile silikon dioksit Pharmaburst® Ludipress®	%90 mannitol, %5 krospovidon, %5 kollikoat SR 30 D (povinil asetat)'nin birlikte işlenmiş karışımı Karbonhidratlar, dağıtıcılar ve inorganik maddelerin birlikte işlenmiş karışımları Kitozan ve silikanın birlikte çöktürülmesi ile elde edilir Mannitol, sorbitol, krospovidon, silikon dioksit karışımı %93 laktöz monohidrat, %2,5 kollidon CL, %3,5 kollidon 30-SF (krospovidon)

Şişme Mekanizması

Yüksek poröziteye sahip tabletler yeterli şişme kuvvetine sahip olmamaları nedeni ile zayıf dağılma özelliği gösterebilmektedir. Düşük poröziteye sahip tabletlerde dağıtıcının şişmesi tabletin kırılmasına sebep olabilmektedir.

Emme Mekanizması

Tablet sulu ortamla temas hâlinde olduğunda, suyun penetrasyonundan dolayı etken madde partikülleri arasında zayıf bağlanma kuvveti olabilmektedir. Böylece tablet küçük partiküller hâlinde kırılmaktadır.³²

Porözite ve Kapiler Etki (wicking) Mekanizması

Sulu ortam içerisinde, su tabletin içine penetre olurken elektriksel bir kuvvet meydana gelebilmektedir. Birbirine yapışabilen ilaç partiküllerinin birbirini itmesinden dolayı da tablet küçük partiküllere parçalanmaktadır.³²

AĞIZDA DAĞILAN TABLETLERİN ÜRETİM YÖNTEMLERİ

ADT'ler farklı üretim teknolojileri kullanılarak hazırlanmaktadır. Her bir teknoloji farklı üstünlük ve sakıncalara sahiptir. Konvansiyonel aletler kullanarak doğrudan basım yöntemi ile ADT hazırlama teknolojisi, düşük maliyetinden dolayı en çok tercih edilen ve kullanılan yöntemdir.

ADT'lerin üretim teknolojileri farklıdır ve bu teknolojiler sonuç üründe mekanik dayanıklılık, stabilite, ağızdaki his, tat, dağılma hızı, yutulabilme, tükürük çözeltisinden absorpsiyon hızı ve biyoyararlanım açısından farklılık göstermektedir.

ADT'lerin hazırlanma yöntemleri konvansiyonel teknolojiler ve patentli teknolojiler olarak iki sınıfa ayrılmaktadır.

KONVANSİYONEL TEKNOLOJİLER

Dondurarak Kurutma (Liyofilizasyon)

Dondurarak kurutma yöntemi etken maddeyi ve yardımcı maddeyi içeren çözeltiden/süspansiyondan solvanın uçurulmasıyla elde edilen bir yöntemdir.

Dondurarak kurutma yönteminde ürün stabilitesini etkileyen termal reaksiyonları engellemek için düşük sıcaklık kullanılmaktadır.^{1,5,24} Yani ısıya duyarlı etken maddeler içinde oldukça uygundur.

Liyofilizasyon tekniği ile hızlı çözünen ve çok hafif poröz yapıda tabletler hazırlanabilmektedir.³³ Dondurularak kurutulmuş tablet, dil üzerine yerleştirildiğinde neredeyse anında çözülür. Diğer yöntemlere göre en önemli üstünlüğü bu yöntemle hazırlanan tabletlerin dağılma süresinin çok kısa olması (<5 saniye) ve ağızda hoş bir his bırakmasıdır.^{5,24} Üretimi maliyetli olmakla birlikte, bu yöntemle üretilen tabletler yüksek nem ve sıcaklıkta düşük fiziksel dirence sahiptir. Liyofilizasyon tekniği ile etken madde içeren çözelti, süspansiyon veya emülsiyonların kullanılması mümkündür.³⁴ Üstünlüklerinin yanında dondurarak kurutma yöntemi pahalı ve zaman alıcı bir yöntem olmakla birlikte, elde edilen tabletler çok kırılabilir yapıya sahiptir ve bu tabletlerin çevresel koşullara karşı stabiliteyi çok düşüktür.³⁵

Kalıpla Şekil Verme Yöntemi

Kalıpla şekillendirilen tabletlerin ana bileşenleri tipik olarak suda çözünen maddelerdir. Çözünme hızını artırmak için toz karışımı çok ince bir elekten geçirilmekte ve bir çözücü ile (genellikle etanol veya distile su) ıslatılmaktadır. Daha sonra karışım klasik tabletlere uygulanan basınçtan daha düşük basınç altında tabletler hâlinde şekillendirilmektedir. Bu işleme "sıkıştırılarak kalıpla şekil verme" adı verilmektedir. Daha sonra ise hava ile kurutularak çözücü uzaklaştırılmaktadır. Klasik tabletlerden daha düşük basınç altında basıldıklarından daha poröz yapıdadır. Kalıpla şekillendirilmiş ilaç şekilleri doğrudan etken madde çözeltisinden veya süspansiyonundan çevre basıncı altında çözücünün buharlaştırılması yolu ile de hazırlanabilmektedir. Isı ile kalıpla şekil verme yöntemi için ise disperse olmuş etken maddeyi içeren erimiş hâldeki bir karışım hazırlanmaktadır. Bu işlemde bağlayıcı olarak agar çözeltisi ve kalıplama için ise blisterler kullanılmaktadır. Etken madde agar ve şeker içeren süspansiyon blisterlere dökülmekte, oda sıcaklığında agar çözeltisi katılarak jele dönüştükten sonra yaklaşık 30° C'de vakum al-

tında kurutulmaktadır. Dondurarak kurutma olmaksızın vakumla buharlaştırma yöntemi ile yapılan kalıplama işleminde ise etken madde ile yardımcı maddelerin karışımı kalıplara dökülmektedir. Matriks katılaşana kadar dondurulmakta ve çökmenin gerçekleştiği sıcaklık ile donma sıcaklığı arasındaki bir sıcaklıkta vakumla kurutulmaktadır. Sonuç olarak, kısmen çökmüş bir matriks elde edilmektedir. Dondurarak kurutma işlemine göre bu yöntem, daha sağlam bir matriks oluşumunu ve daha dayanıklı tabletler elde edilmesini sağlamaktadır. Yine de bu sertlik yeterli değildir, üretim, taşıma ve kullanım sırasında tablet aşınabilir veya kırılabilir. Dondurarak kurutma yöntemi ile karşılaştırıldığında, kalıba şekillendirilmiş tabletlerin üretimi daha kolay olmasına rağmen dağılma süreleri dondurarak kurutma ile elde edilen tabletlere göre daha uzundur.^{35,36}

Basım Yöntemi

ADT'lerin üretiminde klasik tablet makinelerinin kullanılabilmesi üretim kolaylığı ve maliyeti açısından oldukça önemlidir. Bu nedenle uygun yardımcı maddelerin seçimi, düşük basınç uygulaması, granülasyon (yaş ve kuru) yapılması ile ADT'lerin basılması mümkündür. Bu yöntemler yaş granülasyon, kuru granülasyon, püskürterek kurutma ve erime granülasyonu gibi farklı granülasyon yöntemleri, özel yardımcı maddelerin seçimi ve düşük basınç altında tabletlerin basılması ve yumuşak tablete basım sonrasında çeşitli uygulamalar yapılarak tablet sertliğinin artırılması şeklindedir.^{26,37}

Granülasyon Yöntemi

Yaş granülasyon ve kuru granülasyon yöntemleri kullanılarak ADT'ler elde edilebilmektedir.

Yaş granülasyon

Bir patent çalışmasında mannitol, ksilitol, sorbitol, maltilol, eritriol, laktitol gibi polialkoller ile birlikte %1-30 sitrik asit ve etken maddenin kuru karışımı hazırlanmış ve bu karışım polimerlerin (polietilenglikoller, etilselüloz) sulu çözeltisi ile yaş granülasyon işlemine tabi tutulmuştur. Böylece yüksek derecede poröz ve dağılma süresi 3-30 saniye olan ADT'ler elde edilmiştir.³⁸ Bir başka çalış-

mada ise yaş granülasyon metodu ile kontrollü salım sağlayan ilaç etken maddesi ile iyon değiştirici reçinelerin kompleks oluşturmaya dayanan ADT'ler elde edilmiştir.³⁹ Acı tadı ve ilacın etkilerini maskeleyen için yaş granülasyon ile etken madde öncelikle hidroksipropil beta siklodektrin gibi siklodektrin ve tatlandırıcılar ile kompleks oluşturulduktan sonra ağızda dağılan yardımcı maddeler ile formüle edilerek basılması söz konusudur.⁴⁰

Kuru granülasyon

Eago ve Valia, kuru granülasyon metodu ile düşük dansiteli alkali metal tuzları (kalsiyum karbonat, kalsiyum hidroksit, magnezyum karbonat vb.) ve suda çözünebilir karbonhidratları (maltoz, maltilol, sorbitol, mannitol, glukoz, sükröz, ksilitol) kullanarak ağızda hoş bir tat bırakan ve hızlı dağılan tabletler geliştirmişlerdir.⁴¹

Püskürterek Kurutma

Püskürterek kurutma metodu, çözücünün uzaklaştırılması işlemi için hızlı ve ekonomik bir yöntem olup, yüksek derecede poröz ve ince granüller elde edilmektedir. İlaç, bağlama ajanları, efervesan ve dağıtıcı ajanlarını içeren karışımın püskürtülerek kurutulması ile basılması esasına dayanmaktadır. Çalışmalarda, püskürtülerek kurutulmuş kompozit partiküllerin doğrudan basım ile hazırlandığı görülmektedir.⁸

Eritme Granülasyonu (Melt Granulation)

Yaş granülasyon metodu ile hidrofilik bağlayıcılar kullanarak (PEG-6-stearat, Superpolystate®) mekanik dayanıklılığı daha fazla olan ve yaklaşık 40 saniyede dağılabilen ADT'ler elde edilebilmektedir (Abdelbary G. Vd, 2004). Superpolystate® erime noktası 33-37°C olan mumsu hidrofilik bir madde olup tabletin fiziksel dayanıklılığının artmasına rağmen hızla dağılmasını sağlamaktadır. Erime granülasyonu metodunda, granüller 40-44°C'de ve yüksek hızdaki bir karıştırıcı içerisinde hazırlanmıştır. Toz karışımına eklenen Superpolystate® yüksek sıcaklıkta eriyerek granülasyonun meydana gelmesini sağlamıştır. Yaklaşık 40 saniyede dağılan ADT'ler elde edilmiştir.⁴²

Doğrudan Basım Metodu

Özel üretim ekipmanları gerektirmeyen ve yaygın olarak kullanılan yardımcı maddeler kullanılabilirdiğinden basit ve az maliyet gerektiren bir metoddur. Bu yöntem ile hızlı dağılmayı ve yeterli fiziksel direnci sağlayabilecek uygun yardımcı maddelerin seçilmesi ile ADT'ler geliştirmek mümkündür. Formülasyondaki suda çözünmeyen yardımcı madde miktarının azaltılması ile dağılma süresi artmaktadır. Eğer etken madde tüm formülasyonun küçük bir kısmını oluşturuyor ise suda çözünen maddelerin kullanılması ve dağıtıcıların miktarları ile dağılma süresi ayarlanabilmektedir. Granülasyon metotlarına göre daha kısa süre ve enerji gerektirmektedir. Isıya ve neme duyarlı etken maddeler için de uygun bir metoddur. En önemli sakıncası ise etken maddenin segregasyona uğramasıdır.⁴³

PATENTLİ TEKNOLOJİLER

ADT'lerin üretiminde patentli teknolojiler bulunmaktadır (Tablo 3). Bu teknolojiler kısaca aşağıda açıklanmıştır.

DuraSolv Teknolojisi

CIMA Lab. tarafından patentlenen bir teknolojidir. Bu teknoloji ile geliştirilen ADT'nin mekanik dayanıklılığı oldukça yüksek ve sertlik değerleri 15-100 N arasındadır. Blisterler içerisinde ambalajlamaya olanağı sağlayan bir ADT formülasyonudur. Formülasyon basım sırasında çok yüksek basınca tabi olduğundan, çok yüksek etken madde dozları için uygun değildir.³⁶

Cotton Candy Teknolojisi

Bu teknoloji ile pamuk şekerine benzer kristal yapıda floş ürünler elde edilmektedir. Polisakkarit veya sakkaritlerden oluşan bir matrisin eritilerek döndürülmesi ile oluşan şeker floşunun etken madde ve yardımcı maddeler ile karıştırılıp ADT hâlinde basılması esasına dayanmaktadır. Yüksek dozdaki etken maddelere uygulanabilir olmakla birlikte, işlem sırasında yüksek sıcaklık olması sürecin uygulanabilirliğini kısıtlayabilir.^{44,45}

Wowtab Teknolojisi

Bu teknolojiye şeker ve şeker benzeri yardımcı maddeler kullanılmaktadır. Wowtab, susuz verilecek tablet anlamına gelmektedir. Burada iki farklı tipte sakkarit yeterli sertlik ve çözünme hızında tablet elde etmek için birleştirilmektedir. Maltoz, manitol, sorbitol ve oligosakkaritler gibi yüksek kalıplanabilirliğe sahip iyi bağlanma özelliğinde sakkaritler ile laktoz, glukoz, ksilitol gibi düşük kalıplanabilirlik ve hızlı çözünme özelliğine sahip sakkaritler kullanılmaktadır. Bu sayede çok iyi sertliğe sahip ve suya ihtiyaç duymaksızın ağızda hızla dağılabilen tabletler elde edilmektedir. Zydis ve Orasolv teknolojilerine kıyasla daha stabil tabletler elde edilmektedir.⁴⁶

Oraquick Teknolojisi

Patentli tat maskeleye yönelik bir teknolojidir. Herhangi bir solvan kullanılmaksızın daha hızlı ve etkili üretime olanak sağlayan bir tat maskeleye sürecidir. Sürecin sırasında düşük ısı kulla-

TABLO 3: Ağızda dağılan tabletler için patentli formülasyon teknolojileri.

Patentli teknoloji	Firma	Ticari ürün
AdvaTab™	Eurand	AdvaTab Cetrizine, AdvatAB parasetamol
Durasolv	Clima Labs Inc.	Nulev, Zomig ZMT
Flashtab	Prographarm	Nurofen®, Flashtab®
Lyoc™	Cephalon-France, Inc.	Sermion®, Paralyoc®, Seglor®
Orasolv	Cima Labs Inc.	Remeron Soltab, Tempra First Tabs
Quicksolv	Janssen Pharmaceutica	Risperdal Quicklet TM, Propulsid®
Oraquick	KV Pharmaceutical Co. Inc.	Hyoscyamine Sulfate ADT
Wowtab	Pfizer/Yamanouchi Pharma	Benadryl Allergy, Sinus Fastmelt
Zydis	Catalent	Ativan® claritin, Imodium, Feldene melt, Zyprexa®

nıldığından ısıya duyarlı etken maddeler için uygundur.⁴⁷

Nanokristal Teknolojisi

Çeşitli nanokristal elde etmeye yönelik teknolojiler kullanarak partikül büyüklüğü <2 mikrona getirildiğinde farmakokinetik özellikleri iyileşen etken maddenin ADT formülasyonu geliştirilmesi esasına dayanmaktadır. Etken maddenin nanokristal kolloidal dispersiyonlarının (nanosüspansiyon) suda çözünen bileşenler ile blisterlere doldurulup liyofilize edilmesi veya nanosüspansiyonunun liyofilize edildikten sonra doğrudan basım özelliklerine sahip yardımcı maddeler ile formüle edilerek tablet basılması ile ADT'ler elde edilmektedir.⁴⁸

Shearform Teknolojisi

Burada bir Shearform matrisi yani floş hazırlanmaktadır. Bir şeker taşıyıcı ile hazırlanan besleme stoğu ısı süreci altında gerçekleşmektedir. Bu süreçte, şeker eş zamanlı olarak merkezi kuvvete ve kütlenin artan sıcaklığına maruz kalmasına neden olan sıcaklık değişimine tabi olmakta, bu nedenle ilgili kütlenin hareketine olanak sağlayan bir iç akış koşulu oluşturulmaktadır. Bunu, floşu merkezi kuvvetin altına fırlatan dönme başlığından çıkması izlemektedir. Böyle üretilen floş, tek düze bir akış sağlamak için kesilmiş ve yeniden kristalize olmuştur, bu şekilde karışımı kolaylaştırır. Daha sonra, yeniden kristalize olan matris etken madde ve diğer yardımcı maddeler karıştırılmakta ve son olarak tablet hâline basılarak getirilmektedir. Etken madde ve diğer yardımcı maddeler yeniden kristalizasyondan önce floş ile karıştırılabilmektedir. Bu süreç ile üretilen tabletler oldukça poröz yapıda olup, ağızda çok hoş bir iz bırakarak tükürükte hızlıca çözünmektedir.⁴⁹

Frosta Teknolojisi

Bu teknolojinin ana konsepti yüksek porözitede dayanıklı tabletlerin düşük basınç altında oldukça plastik granüllerin basılmasıdır. Oldukça plastik granüller üç bileşen sınıfından oluşmaktadır. Bunlar; poröz ve plastik bir materyal, su penetrasyon artırıcı ve bir bağlayıcıdır. Süreç, su penetrasyon artırıcısı ile poröz plastik materyalin

karıştırılması ve bunu takiben bağlayıcı ile granülasyonundan oluşmaktadır. Teknoloji hemen hemen tüm etken maddeler için uygulanabilmektedir. Oldukça yüksek plastik granül yaklaşımı mükemmel sertlikte ve hızlı dağılma süresine sahip (tabletlere büyüklüğüne bağlı olarak birkaç saniye ile 30 saniye arasında) hızlı eriyen tabletler üretilmektedir.²⁶

AĞIZDA DAĞILAN TABLETLERİN KALİTE KONTROLÜ

ADT'lerde friabilite, porözite, sertlik, ıslanma ve absorpsiyon kapasitesi in vitro dağılma süreleri yapılmaktadır.

FRIABILİTE

Doğru tartılmış tabletler friabilitöre yerleştirilerek 25 rpm/dk hızında 4 dk döndürülür ve ufalanma ve aşınmayı belirlemek için tekrar tartılır. Tabletlerdeki friabilitenin %1'in altında olması beklenir.⁵⁰

SERTLİK

Sertlik veya kırılma kuvveti, diametrik bir basınç uygulandığında tabletin kırılması için gerekli olan kuvveti ifade eder. ADT'ler taşıma koşullarına dayanıklı olmalı ve kısa sürede dağılması istenildiğinden uygun bir sertlik değerinde olmalıdır. Sertliğin >30 N olması istenir.⁵¹

PORÖZİTE TAYİNİ

ADT'lerin hızlı dağılma ve çözünme hızına sahip olması istendiğinden tablet içine suyun absorbe olabilmesi için uygun porözitede olması istenir. Civa porözimetresi kullanılarak tablete suyun penetrasyon derecesi ölçülerek porözite ölçümü yapılabilmektedir. Diğer yöntem ise gaz piknometresi ile tablet basım kütlelerinin gerçek yoğunluğunun (r gerçek) bulunup, ölçülen ağırlık (m) ve hacminden (V) yararlanarak aşağıdaki eşitlik ile porözitenin ölçülmesine dayanır.⁵²

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

ISLANMA SÜRESİ VE ABSORPSİYON KAPASİTESİ

Tabletlerin dağılma sürelerini saptamak için kullanılan bir yöntemdir. Petri kabına dairesel kesilmiş

kağıt yerleştirilerek tablet üzerine konulur. Oda sıcaklığında 6 mL distile su üzerine konularak suyun tabletin üzerinde kapladığı süre ıslanma süresidir. Absorpsiyon kapasitesi için ise ADT kuru olarak tartılır (W_{ilk}), tamamen ıslandıktan sonra tekrar tartılır (W_{son}) ve aşağıdaki eşitliğe göre hesaplanır.⁵³

Su absorpsiyon kapasitesi: $100 (W_{son} - W_{ilk}) / W_{ilk}$

IN-VİTRO DAĞILMA TESTLERİ

a. Farmakopelerde Yer Alan Dağılma Testi

Avrupa, Amerikan ve Japon farmakopesinde tanımlanan dağılma testidir. $37 \pm 2^\circ C$ 'de 1.000 mL distile su veya ortam içerisinde yapılır. Aletin her bir bölmesine bir tablet atılır ve distile suyun bulunduğu beher içine alet daldırılır. Tabletın tamamının dağıldığı süre saptanır.

b. Modifiye Dağılma Testi

Amerikan farmakopesi aparat 2 ile çözünme hızı test aleti ile aynıdır. Dağılma ortamı $37 \pm 2^\circ C$ 'de 1.000 mL distile sudur. Tablet bir daldırıcı içine konularak kap tabanından 6-8,5 cm yukarıya ve kabın ortasına gelecek şekilde asılır. Tabletın tamamen dağıldığı ve daldırıcı eleğinden geçtiği süre hesaplanır.

c. Tekstüre Analiz Yöntemi

Dağılmanın başlangıç ve bitiş zamanını belirlemek için Tekstüre aleti (Stable Micro Systems, Birleşik Krallık) kullanılır. Bir milin (probe) altına yapıştırılan tablet 0,4 mL su içeren beher veya petri kutusuna daldırılır. Sabit bir basınç uygulayarak tablet beherin tabanına doğru sıkıştırılır ve penetrasyon aralığı ölçülür. Tablet dağıldığı zaman sıkışma aralığı artmaktadır. Alet tarafından oluşturulan zaman-aralık grafiğinden dağılmanın başlangıç ve bitiş zamanı belirlenir.²⁶

d. Kamera Yöntemi

Bilgisayara bağlı bir kamera yardımıyla ölçülür. Kameranın çektiği resimler bilgisayarda depolanır. Dağılma aleti, çelikten yapılmış dağılma kabı ve bunun hemen dışında termostatlı su içeren dış kap olmak üzere iki parçadan oluşmaktadır. Dağılma süresi boyunca arka arkaya çekilen fotoğraflar bilgisayarda değerlendirilerek sistem tarafından

farklı zamanlardaki yüzey alanı hesaplanır. Zamanın fonksiyonu olarak tabletin yüzey alanındaki aşınmaya bağlı olarak grafikler çizilir. Bu grafikler kullanılarak dağılma zamanı hesaplanır.²⁶

e. Dönen Mil Yöntemi

Dönen mil, dilin tablet üzerinde oluşturduğu mekanik stresi taklit eder. Tablet paslanmaz çelik tel kafes üzerine yerleştirilir ve hafifçe test ortamına daldırılır. Tablete mekanik stres oluşturmak için dönen bir mil kullanılır. Kritik parametre dönme hızı ve mekanik streştir. Tabletın dağıldığı süre saptanır.

f. Elek Yöntemi

10 mesh'lik elek ve cam silindir kullanılır. Elek altta 2 mL dağılma ortamı kalacak şekilde cam silindir içine yerleştirilir. Alet içine 1 mL ortamdan ilave edilir. Alet içinde $37^\circ C$ 'de sabit sıcaklıkta su bulunan çalkalayıcı su banyosuna yerleştirilir. Alet 150 rpm'de dönmeye başlayınca dağılma ortamı içine daldırılmış elek üstüne tablet yerleştirilir. Bütün tablet parçalarının elekten geçtiği süre hesaplanarak dağılma süresi saptanır.

AĞIZDA DAĞILAN TABLETLERDE TASARIMLA KALİTE YAKLAŞIMI

TASARIMLA KALİTE (QUALITY BY DESIGN)

Tasarımla kalite [Quality by design (QbD)], ICH Q8 kılavuzunda belirtildiği şekilde önceden tanımlanmış amaçlarla başlayıp, ürün ve sürecin sağlık bilim ve kalite risk yönetimine dayalı olarak anlaşılmasını vurgulayan sistematik bir ilaç geliştirme yaklaşımıdır.⁵⁴ FDA 2003 yılında QbD yaklaşımını başlatmıştır ve günümüzde de bu yaklaşım ruhsatlandırma prosedürlerini azaltmak ve ürünün geliştirilmesinden ruhsatlandırma sonrasındaki onay sürecine kadar bütün süreçlerde kalitenin sağlanmasını hedeflemektedir.^{55,56} QbD ile yapılan ticari üretim sürecine dayanan bilgiler spesifikasyonların ayarlanmasında ve onay sonrası değişikliklerde esnekliği sağlamada yeterli olur. Önceden belirlenen kalite gerekliliklerini karşılamak için risk bazlı teknikler kullanarak ürün ve süreç tasarlanır, böylelikle ruhsatlandırma işlemleri maliyeti, varyasyonların da önüne geçildiğinden

azalır.⁵⁵ QbD'nin iki temel bileşeni; kalite risk yönetimi ve bilgi yönetimi kavramlarıdır.⁵⁴ QbD yaklaşımının mevcut üretim teknolojilerine göre farkları bulunmaktadır (Tablo 4).

QbD stratejileri aşağıda kısaca verilmiştir:

- Ürün, hasta ihtiyaçlarını ve performans gereksinimlerini karşılamak üzere tasarlanmıştır,

- Etken maddenin, yardımcı maddelerin ve süreç parametrelerinin ürünün kalitesine olan etkisi incelenir. Etkin madde, yardımcı maddeler ve süreç hakkında mevcut bilgiler toplanır ve risk değerlendirmesi yapılır,

- Hedef ürünün kalite profilini karşılamak için kontrol edilmesi gereken bitmiş ürünün kritik kalite özellikleri belirlenir, bu kritik özelliklere sahip bitmiş ürünü üretmek için üretim süreci tasarlanır. Kritik süreç ve formülasyon değişkenlerinin kaynağı belirlenir ve kontrol edilir,

- Tasarım alanı için önceden elde edilen bilgiler deneylerle birleştirilir,

- Aynı kaliteyi sağlamak için süreç sürekli izlenir ve güncellenir.

TASARIMLA KALİTE AVANTAJLARI

- Hasta güvenliği ve ürün etkililiğine odaklanır,

- Farmasötik süreç ve metodların bilimsel kavrayışı uygulanır; yani dayanıklı, sağlam metod ve süreç teklif eder,

- Ürün tasarımı ve süreç gelişimini kapsar (Şekil 1),

- Bilimsel bazlı risk değerlendirme gerçekleştirilir,

- Kritik kalite özellikleri tanımlanır ve ürünün final kalitesine etkileri analiz edilir,

- QbD prensipleri inovasyonu ve devamlı ürün gelişimini teşvik eder,

- QbD süreçle ilgili bilgilerin artırılmasının yanı sıra ürünün daha iyi anlaşılmasına yardımcı olur.

Esasında QbD, ilaç geliştirmenin bütün aşamalarını hedefleyen kapsamlı bir yaklaşım olup, tüketiciler için kaliteyi geliştirip maliyetleri azaltmayı amaçlar. Ürün bilgisi ve süreç anlayışı, devamlı geliştirme için süreç ve ürün bilgilerinin gerekliliklerini karşılar.

QbD kavramı kapsamında önemli terimler aşağıda verilmiştir.

HEDEF BİTMİŞ ÜRÜN PROFİLİ (TARGET PRODUCT PROFILE, TPP)

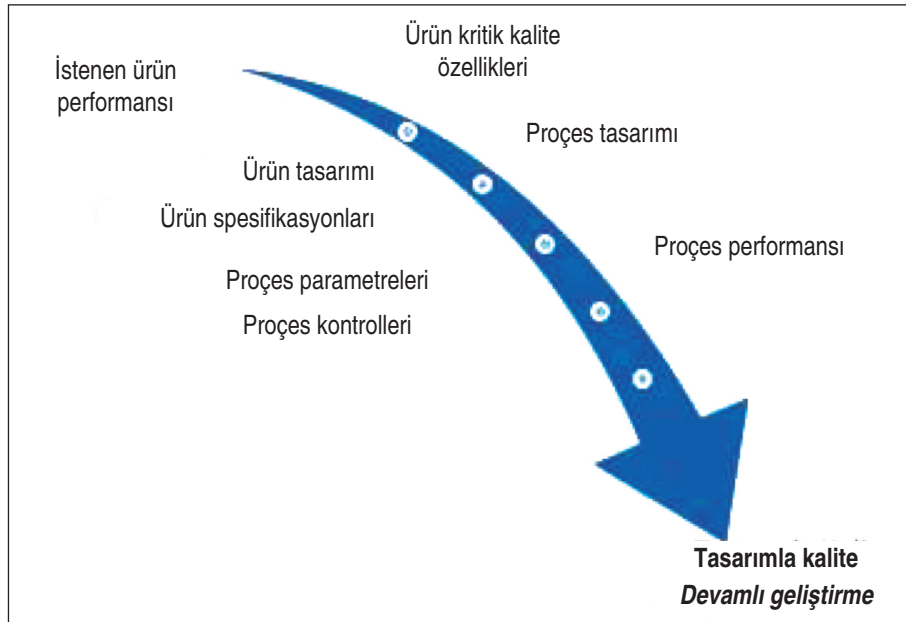
TPP, ilacın verilme yolu, dozu, dozaj şekli, terapötik doz aralığı, farmasötik görünüm ve hedef hasta popülasyonunu dikkate alır. Farmasötik ürünün etiketinde yer alan ana bölümlere göre organize edilir.

HEDEF BİTMİŞ ÜRÜN KALİTE PROFİLİ (TARGET PRODUCT QUALITY PROFILE, TPQP)

İlacın etiketinde belirtilen yararı gösterebilmesi için sahip olması gereken kalite özellikleridir.

TABLO 4: Mevcut durum ile istenen QbD durumu arasındaki karşılaştırma.

Parametreler	Mevcut durum	İstenen QbD durumu
Farmasötik gelişim	Empirik; tipik olarak tek değişkenli	Sistemik; çok değişkenli deneyler
Üretim süreci	Üç serinin validasyonu; tekrar üretilebilirliğe odaklılık	Tasarım alanı içerisinde ayarlanabilir; tasarım alanı içerisinde devamlı doğrulama; kontrol stratejisine odaklılık
Süreç kontrol	Süreç içi test	Geri besleme için süreç analitik teknolojiyi kullanır
Ürün spesifikasyonu	Başlıca kalite kontrolü anlamındadır; seri verilerine dayanır	Genel kalite kontrol stratejisinin bir parçası; ürün performansına dayanır.
Kontrol strateji	Başlıca ara ve son ürün testi ile	Risk-bazlı; üretime dönük kontroller; gerekece zamanlı serbest bırakma
Yaşam döngü yönetimi	Problemlere açık ve onay sonrası değişiklikler gerekebilir	Tasarım alanı içerisinde olabilen devamlı geliştirme



ŞEKİL 1: Tasarımla kalite konsepti.

TPQP ürün geliştirilmeden önce ürün spesifikasyonlarını belirlemek, formülasyonu ve üretim proçesini tasarlamak ve optimize etmek için kullanılır.⁵⁷ TPQP, hedef bitmiş ürün profilini sağlamak için üretim proçesi ve formülasyonunun optimizasyonunda kullanılan verilerdir. Ürünün etkili ve güvenli olmasının garanti edilmesini amaçlar. TPQP kapsamında bitmiş ürünün safsızlığı, stabilitesi, salım profilleri, partikül büyüklüğü, çözünme hızı, sertliği, tanıma ve miktar tayini gibi ürün spesifikasyon parametreleri vardır. Bunun dışında uygulama yolu, ambalajı da TPQP kantitatif hedefleri arasındadır. Jenerik ürünler için biyodeşdeğerlik de TPQP'nin bir parçasıdır.⁵⁸

KRİTİK KALİTE ÖZELLİĞİ (CRITICAL QUALITY ATTRIBUTE, CQA)

CQA, ilk kez 2007 yılında Uluslararası İlaç Mühendisliği Topluluğu [International Society of Pharmaceutical Engineering (ISPE)] tarafından tanımlanmıştır. Bu tanıma göre CQA, ürünün kalitesini güvence altına almak için doğrudan veya dolaylı olarak kontrol edilmesi gereken fiziksel, kimyasal, biyolojik ve mikrobiyolojik özelliklerdir. CQA, ürünün doğrudan performansını veya per-

formansını belirleyen parametreleri tanımlar. ICH Q8 (R2)'ye göre CQA ise istenen ürün kalitesi için belirlenen aralıklarda veya değerde olması gereken fiziksel, kimyasal, biyolojik veya mikrobiyolojik özelliklerdir.⁵⁸

KRİTİK MADDE ÖZELLİĞİ (CRITICAL MATERIAL ATTRIBUTE, CMA)

İstenen kalitede ürün sağlamak için uygun limit, aralık veya dağılım içerisinde olması gereken proçese giren materyalin fiziksel, kimyasal, biyolojik veya mikrobiyolojik özelliğidir.⁵⁹

KRİTİK PROÇES ÖZELLİĞİ (CRITICAL PROCESS ATTRIBUTE, CPA)

Değişkenliğinin CQA'ya etkisi olan bir proçes parametresidir. Bu nedenle proçesin istenen kalitede ürün üretmesini sağlamak için izlenmeli veya kontrol edilmelidir.

Üretim Yöntemini Tasarlamak ve Geliştirmek Tasarım alanını belirlemek

Ürün kalitesini garantileyen girdi değişkenlerinin (madde özellikleri) ve proçes parametrelerinin çok boyutlu kombinasyonu ve etkileşimi tasarım alanı olarak tanımlanır.

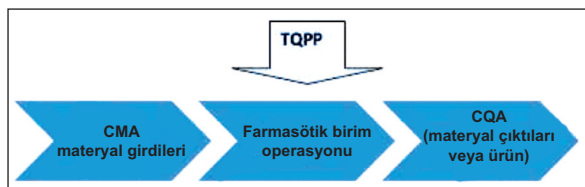
Zaman İçerisinde Sürekli Kaliteyi Üretmek İçin Üretim Yöntemlerini Kontrol Etmek

Kritik madde özelliği [critical material attribute (CMA)] verileri dikkate alınarak TPQP çerçevesinde üretim süreci sağlandığında CQA'ya uygun ürün elde edilmesi ve süreç tasarım alanının CQA'ya uygun olarak optimize edilmesi QbD yaklaşımı uygulayarak mümkündür (Şekil 2). Yani ürün kalitesini etkileyen CQA ile kritik süreç parametreleri, TPQP sağlamada birbirleri ile doğrudan ilişki içerisindedir.

AĞIZDA DAĞILAN TABLETLERDE QbD YAKLAŞIMI

ADT formülasyonu geliştirmede QbD yaklaşımının uygulanması, formülasyon geliştirme aşamasında zaman ve maliyet avantajı sağlayabilir. Stabil ve sağlam olarak önceden tasarlanmış ADT geliştirmek için tasarım alanını QbD elementlerini ve risk yönetimi kullanarak oluşturmak esastır. Sürecin ve formülasyon parametrelerinin ürün özelliklerini nasıl etkilediğini anlamak ve sonrasında ise ürünün final spesifikasyon parametreleri ile ilgili olarak bu parametreleri optimize etmek QbD göstergesidir.⁵⁹

ADT'lerde kısa dağılma zamanı (<3 dk), düşük sertlik, ambalajlama ve taşıma koşullarına dayanıklı formülasyon geliştirmek ve işlem parametrelerini optimize etmek gereklidir. QbD uyular iken ürün için öncelikle TPP ve kalite hedef ürün profili [quality target product profile (QTPP)] belirlenir. TPP bileşenleri ürünün farmakolojik yönlerini ele alır iken, QTPP formülasyon ve süreç tasarımı yani miktar tayini, içerik tek düzeliliği, çözünme ve stabilite gibi kalite özellikleri ile ilgilidir. ADT formülasyon gelişiminde QbD yaklaşımı ele alındığında, kritik materyal ve süreç parametreleri ürünün kalite risk yönetimini sağlamada rol oynayan CQAs ve CMAs ile bağlantılıdır. CQA'lar



ŞEKİL 2: CMA, TPQP ve CQA arasındaki ilişki.

QTPP ve önceki bilgilere dayanarak oluşturulur.⁵⁵ Risk tanımlama kalitatif olarak çeşitli risk yönetimi araçları ile değerlendirilir [örneğin; Failure Mode Effects Analysis (FMEA), Fault Tree Analysis (FTA)]. Risk yönetimi QbD'de yer alan avantajları ile farmasötik endüstride öncelikli bir süreç hâline gelmiştir. Kalite risk yönetimi değerlendirme, kontrol, iletişim, ürün yaşam döngüsü boyunca tıbbi ürünün kalite risklerinin gözden geçirilmesi için sistematik bir süreçtir.

QbD yaklaşımının temelini deney tasarımları oluşturmaktadır. Farmasötik ürün gelişimi, geniş alandaki materyal ve süreç özellikleri boyunca maksimum ürün performansı sağlamak için tasarlanır. Bu amaçla, yaygın olarak kullanılacak deney tasarımları faktöriyel tasarımdır. Faktöriyel tasarım kullanımının majör yararı bütün tahmin edilen etki ve etkileşimlerin diğer faktörlerin etkisi ile bağımlı olduğunu göstermesidir.⁶⁰ Bunun için farklı çalışmalar yapılır. Bunlar; ADT'lerde CQA olan dağılma zamanı, sertlik, friabilite ve çözünme hızı üzerine dağıtıcı miktarı, türünün etkisi, dağılma süresi ve çözünme hızı üzerine kaydırıcı düzeyinin etkisi, tablet basım sürecinin CQA'lar üzerine etkisi ve kritik süreç parametrelerinin risk analizi olarak düşünülmektedir (Tablo 5).^{59,61} Deney tasarımı yapılarak elde edilen veriler ile kontur grafiklerinden tasarım alanı belirlenebilmektedir.¹⁷

Günümüzde ADT üretiminde AstraZeneca, Glaxo SmithKline, Merck, Schering-Plough, Eisai, Eli Lilly, Johnson & Johnson ve Organon gibi global ilaç firmaları QbD yaklaşımını

TABLO 5: ADT listesi geliştirilmesinde formülasyon bileşenleri ile kritik kalite özellikleri.

Formülasyon bileşenleri	Kritik kalite özellikleri (CQAs)
Dağıtıcı miktarı	Friabilite
Dağıtıcı tipi	Sertlik
Lubrikan miktarı	Dağılma süresi
Lubrikan tipi	Çözünme hızı
Tablet basım kuvveti	
Granülasyon sıvı tipi	
Toz karıştırma hızı	
Granül kaplama tipi	

TABLO 6: Jenerik bir ağızda dağılan tablet dozaj formu için TPP ve QTPP.

Özellik	QTPP	TPQP	Kritiklik
Dozaj form	Ağızda dağılan tablet	Dağılıma süresi (<3 dk), çözünme (en az %85)	Tam dispersiyon, ilaç salımı, etkililik ve uygulamada kolaylık sağlar
Görünüm	Kaplanmamış tablet	Hızlı salım gösteren yuvarlak tabletler	Hasta kabul edilebilirliği ve uygulama açısından önemlidir
Yitilik	(dozu)	Tanınma (pozitif), miktar tayini (\pm %5), içerik tek düzeligi (uygun)	Etkililik
Uygulama yolu	Oral	Lezzetli	Tedavide hastanın uyuncu
Önerilen endikasyon	(endikasyonu)	Çözünme ve biyoeşdeğerlik	Terapötik etkililik sağlama
Safsızlıklar	-	Olmamalı	Güvenlik safsızlığın toksikolojik çalışmalara göre limitinin kontrol edilmesi ile sağlanır.

uygulamaktadır. Jenerik ilaç geliştirilmesinde ADT'lerde TPP ve QTPP belirlenmektedir (Tablo 6).

TASARIMLA KALİTE YAKLAŞIMI UYGULANARAK AĞIZDA DAĞILAN TABLETLERİN GELİŞTİRİLMESİ İLE İLGİLİ ÇALIŞMALAR

Basalious ve ark.nın yaptığı bir çalışmada, Biyofarmasötik Sınıflandırma Sistemi (Biopharmaceutics Classification System-BCS), Sınıf II bir etken madde olan felodipin ile ADT'lerin geliştirilmesi ve optimizasyonu yapılmıştır.⁶⁰ Tabletlerin geliştirilmesinde QbD yaklaşımı ele alınarak 2⁴ tam faktöriyel tasarım uygulanmıştır. Dört formülasyon değişkeni olarak sıvı tipi, ilaç konsantrasyonu, kaplama tipi ve yardımcı madde oranı ele alınmıştır. Yani dört formülasyon parametresinin iki farklı nicel değerinin CQA olan çözünme ve akış özellikleri üzerine etkisi incelenmiştir. QTPP sağlayan sonuçlar ile formülasyon optimize edilmiştir. Faktöriyel tasarım ile dört değişkenin etkileşimleri ve CQA üzerine etkileri değerlendirilmiştir. Kontur grafikleri çıkarılarak çalışma aralığı belirlenmiştir.

Charoo ve ark. ise ADT'lere QbD yaklaşımını uygulamak için güncel çalışmalara yönelmiştir.⁵⁵ Ürünün CQA'ları ile kritik materyal ve proses parametreleri bağlantılı olduğundan değişkenlik, kalite yönetimi, risk azalması ve üretilebilirliğin geliştirilmesi olan proses anlayışı ile azalmaktadır. ADT'lerde QbD açısından hedef ürün profili

(TPP=ürünün etkinliği ile ilişkili olan), kaliteli hedef ürün profili (QTPP=sadece ürünün kalite özelliklerini ilgilendiren) bunlara bağlı olarak TPQP belirlenir.

Ürün kalitesine etken ve yardımcı maddenin, proses parametrelerinin etkileri bulunmaktadır. QbD ile ürün kalitesini etkileyen bütün parametrelerin etkisi, etkileşimleri ve TPP için tasarımlar yaparak çalışma aralığını belirlemek mümkündür.

Yapılan bir başka çalışmada ise indometazin katı dispersiyonu ile ADT'lerin QbD yaklaşımı yapılmıştır. 3² faktöriyel tasarım yapılarak süper dağıtıcı miktarı ve tablet sertliğinin dağılıma süresine, 2 ve 10. dk sonrası dağılan ilaç yüzdesine etkisi istatistiksel olarak değerlendirilmiş ve optimize edilmiştir. CQA'nın bağımlı değişkenlere (proses değişkenlerine) olan etkisinin üç boyutlu grafikleri elde edilerek istenen QTPP'ye uygun çalışma aralığı belirlenmiştir. Örneğin; tablet sertliği 3 ve süper dağıtıcı oranı %1,5 civarında iken, tabletlerin dağılıma süresi 30 saniye civarında bulunmuştur. Dağılıma süresi ve çözünme özelliklerinde tablet sertliği ile değerlendirilen basım kuvvetlerinin çok önemli etkisi olduğu görülmüştür. Minimum sertlik ve maksimum süper dağıtıcı konsantrasyonunda maksimum ilaç salımı ve minimum dağılıma süresi olduğu saptanmıştır. Bu çalışma, ADT geliştirilmesinde QbD'nin potansiyelini göstermiştir.⁵⁹

El-Nabarawi ve ark., aseklofenak ve ranitidin içeren doğrudan basım metodu ile geliştirilen ADT'lere QbD yaklaşımı uygulayarak polimer, sürfaktan ve pH modifiye edici madde ile aseklofenak katı dispersiyonu hızlı dağılan bir matriks oluşturmuştur.⁶¹ Aseklofenak etken maddesinin gastrointestinal yan etkilerini minimize etmek için ise ranitidin HCl formülasyona eklenmiştir. Seyreltici tipi, katı dispersiyon tipi, süper dağıtıcı miktarı seçiminde istatistiksel bir yaklaşım olarak IV-optimal tasarım uygulanmış ve CQA olarak sertlik, friabilite ve dağılma süresine etkileri incelenmiştir. Dağılma süresi ve çözünme profilinde en anlamlı faktörün sertlik ve friabilite olduğu gözlenmiş olup, QbD yaklaşımının ADT'nin kalitesini ve optimizasyonunu belirlemede etkili olduğu sonucuna varılmıştır.

Prasanthi ve ark. ziprasidon hidroklorür içeren ADT'lerin tasarımını ve değerlendirilmesini çalışmıştır.⁶² Yaş granülasyon metodu ile süper dağıtıcıların kombinasyonu (sodyum nişasta glikolat, polivinilpirolidon ve prejelatinize nişasta) ile ADT formülasyonunun geliştirilmesi amaçlanmıştır. İki düzeyli üç faktörlü (3^2) bir faktöriyel tasarım ilaç salım profilini optimize etmek için uygulanmıştır. Tabletler, sertlik, friabilite, ağırlık varyasyonu, içerik tek düzeligi, ıslanma süresi, su absorpsiyon oranı, dağılma süresi ve çözünme çalışmaları ile değerlendirilmiştir. Süper dağıtıcıların farklı oranlarda kombinasyonu ile sekiz formülasyon çalışılmıştır. Tablet sertlik sonuçları 42-49 N arasında değişir iken, friabilite %0,53-0,79, dağılma süresi ise 30-76 saniye arasında bulunmuştur. Faktöriyel tasarım ile süper dağıtıcıların konsantrasyonu optimize edilmiştir. Sodyum nişasta glikolatın

%4, krospovidonun %2 ve prejelatinize nişasta oranının %2 olduğu formülasyon en uygun sonuçları (CQA) vermiştir.

QbD yaklaşımı ile formülasyon geliştirilmesi ve optimizasyonunda ADT'lerde QTPP için değişkenler arasında kritik süreç parametreleri de (basım kuvveti, karıştırma hızı vb.) ele alınarak üretim sürecini etkileyen faktörlerin de değerlendirilmesi söz konusudur.⁵⁴

SONUÇ

Son zamanlarda ADT'ler hızlı etki göstermesi beklenen çeşitli hastalıkların tedavisinde oldukça önem kazanmıştır. Buna bağlı olarak üretim teknolojileri geliştirilmiş ve çoğu patentlenmiştir. ADT'lerin geliştirilmesinde zaman ve maliyet kazancı sağlanması açısından QbD yaklaşımı, kritik formülasyon ve işlem parametrelerinin belirlenmesi ile formülasyon geliştirme aşamasında avantaj sağlaması nedeni ile ilaç sektöründe uygulanmaya başlanmıştır.

Teşekkür

Bu çalışmanın hazırlanmasında faydalandığımız "Oral Dağılabilen Tablet Formülasyonlarının Geliştirilmesi ve Değerlendirilmesi" isimli tez çalışması ile katkı veren Uzm. Ecz. Emine Tuncay'a teşekkür ederiz.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması veya finansal destek bildirmemiştir.

Yazar Katkıları

Bu derlemenin fikrini oluşturma, kaynak taranmasında ve tamamının yazılmasında sorumluluk alma gibi konularda derleme yazarları olarak belirtilen Emine Taşhan, Alptuğ Karaküçük ve Nevin Çelebi katkıda bulunmuşlardır.

KAYNAKLAR

- Reddy AM, Srinivasa Babu P, Harshita B, Sravya R. Conventional and patented technologies in oral dispersible tablets: a review. *JCHPS* 2013;6(4):286-92.
- Jain CP, Naruka PS. Formulation and evaluation of fast dissolving tablets of valsartan. *Int J Pharm Pharm Sci* 2009;1(1):219-26.
- Slavkova M, Breikreutz J. Orodispersible drug formulations for children and elderly. *Eur J Pharm Sci* 2015;75:2-9.
- Siddiqui N, Garg G, Sharma PK. Fast dissolving tablets: Preparation, characterization and evaluation: An overview. *IJPSR* 2010;4(2):87-96.
- Yapar EA. Orally disintegrating tablets: an overview. *JAPS* 2014;4(2):118-25.
- Garud SS, Derle DV, Valavi AB, Shaikh SJ, Derle ND. A review on: orodispersible tablet (ODT) technology - A novel approach to develop süpergenerics. *Int J Pharm Sci Rev Res* 2014;26(2):231-6.
- Kumar S, Gupta SK, Sharma PK. A review on recent trends in oral drug delivery-fast dissolving formulation technology. *Advan Biol Res* 2012;6(1):6-13.
- Tanimura S, Tahara K, Takeuchi H. Spray-dried composite of erythritol and porous silica for orally disintegrating tablets prepared by direct tableting. *Powder Technol* 2015;286:444-50.
- Ölmez SS, Vural İ, Şahin S, Ertugrul A, Çapan Y. [Oral disintegrating tablets I: preparation technologies]. *Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy* 2010;30(2):205-30.
- Nishiyama T, Ogata T, Ozeki T. Preparation of bitter taste-masking granules of lafutidine for orally disintegrating tablets using water-insoluble/soluble Polymer combinations. *J Drug Deliv Sci Tec* 2016;32(A):38-42.
- Koch WM. Swallowing disorders. Diagnosis and therapy. *Med Clin North Am* 1993;77(3):571-82.
- Clarke A, Brewer F, Johnson ES, Mallard N, Hartig F, Taylor S, et al. A new formulation of selegiline: improved bioavailability and selectivity for MAO-B inhibition. *J Neural Transm (Vienna)* 2003;110(11):1241-55.
- Ventura CA, Giannone I, Musumeci T, Pignatello R, Puglisi G. Technological evaluation and equivalence assessment of lorazepam tablets in rabbits. *Pharmazie* 2007;62(7):515-8.
- Golden G, Honigfeld G. Bioequivalence of clozapine orally disintegrating 100-mg tablets compared with clozapine solid oral 100-mg tablets after multiple doses in patients with schizophrenia. *Clin Drug Investig* 2008;28(4):231-9.
- Lew MF. Selegiline orally disintegrating tablets for the treatment of Parkinson's disease. *Expert Rev Neurother* 2005;5(6):705-12.
- Sivannarayana P, Prameela Ranni A, Saikishore V. Formulaiton and in-vitro characterisation of fast disintegrating tablets of ziprosidone. *Res J Pharm Biol Chem Sci* 2013;4(3):1424-31.
- Rahman Z, Siddiqui A, Khan MA. Orally disintegrating tablet of novel salt of antiepileptic drug: formulaiton strategy and evaluation. *Eur J Pharm Biopharm* 2013;85(3 Pt B):1300-9.
- Habib W, Khankari R, Hontz J. Fast dissolve drug delivery systems. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst* 2000;17(1):61-72.
- Ölmez SS, Vural İ. Advantages and quality control of orally disintegrating tablets. *FABAD J Pharm Sci* 2009;34(3):167-72.
- Thakur RR, Rathore DS, Narwal S. Orally disintegrating preparations: recent advancement in formulation and technology. *JDDT* 2012;2(3):87-96.
- Singh CL, Rajput N, Monga M. A review on fast dissolving tablets (FDTs). *World J Pharm Sci* 2014;2(11):1572-81.
- Deepak G, Geeta A, Harikumar SL. Fast dissolving drug delivery systems. *World J Pharm Sci* 2016;5(4):833-49.
- Makino T, Yamada M, Kikuta J. Fast dissolving tablet and its production. *European Patent: 0553777A2*; 1993.
- Velmurugan S, Vinushitha S. Oral disintegrating tablets: an overview. *IJCPS* 2010;1(2):1-12.
- Kusumi I, Honda M, Uemura K, Sugawara Y, Kohsaka M, Tochigi A, et al. Effect of olanzapine orally disintegrating tablet versus oral standard tablet on body weight in patients with schizophrenia: a randomized open-label trial. *Prog Neuropsychopharmacol Biolo Psychiatry* 2012;36(2):313-7.
- 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.
- Srivastava SK, Verma R, Chandra V, Srivastava SP. Orally disintegrating tablets; A dosage form that extends the market exclusivity and patent protection. *World J Pharm Pharm Sci* 2014;3(7):526-46.
- Sharma V, Philip AK, Pathak K. Modified polysaccharides as fast disintegrating excipients for orodispersibl tablets of roxithromycin. *AAPS PharmSciTech* 2008;9(1):87-94.
- Zhao N, Augsburg LL. The influence of swelling capacity of superdisintegrants in different pH media on the dissolution of hydrochlorothiazide from directly compressed tablets. *AAPS PharmSciTech* 2005;6(1):E120-6.
- Pahwa R, Piplani M, Sharma PC, Kaushik D, Nanda S. Orally disintegrating tablets-friendly to paediatrics and generics. *Arch Appl Sci Res* 2010;2(2):35-48.
- Bhowmik D, Chiranjib B, Pankaj K, Chandira RM. Fast dissolving tablet: An overview. *J Chem Pharm Res* 2009;1(1):163-77.
- Sammour OA, Hammad MA, Megrab NA, Zidan AS. Formulation and optimization of mouth dissolve tablets containing rofecoxib solid dispersion. *AAPS PharmSciTech* 2006;7(2):E55.
- Lai F, Pini E, Corrias F, Perricci J, Manconi M, Fadda AM, et al. Formulation strategy and evaluation of nanocrystal piroxicam orally disintegrating tablets manufacturing by freeze-drying. *Int J Pharm* 2014;467(1-2):27-33.
- Stange U, Führing C, Gieseler H. Influence of non-water-soluble placebo pellets of different sizes on the characteristics of orally disintegrating tablets manufactured by freeze-drying. *J Pharm Sci* 2013;102(6):1786-99.
- Dobetti L. Fast melting tablets: Developments and technologies. *Pharmaceutical Technology Drug Delivery* 2001;12(91):44-50.
- Badgujar BP, Mundada AS. The technologies used for developing orally disintegrating tablets: a review. *Acta Pharm* 2011;61(2):117-39.
- Jeong SH, Takaishi Y, Fu Y, Park K. Material properties for making fast dissolving tablets by a compression method. *J Mater Chem* 2008;18:3527-35.
- Bonadeo D, Ciccarello F, Pagano A. Process for the preparation of a granulate suitable to the preparation of rapidly disintegrable mouth-soluble tablets and compositions obtained thereby. *US Patent: US006149938A*; 2000.
- Jeong SH, Park K. Development of sustained release fast-disintegrating tablets using various polymer-coated ion-exchange resin complexes. *Int J Pharm* 2008;353(1-2):195-204.
- Fini A, Bergamante V, Ceschel GC, Ronchi C, de Moraes CA. Fast dispersible/slow releasing ibuprofen tablets. *Eur J Pharm Biopharm* 2008;69(1):335-41.
- Eoga A.B, Valia K.H. Method for making fast-melt tablets. *US Patent: US0059339091A*; 1999.
- Abdelbary G, Prinderre P, Eouani C, Joachim J, Reynier JP, Piccerelle P. The preparation of orally disintegrating tablets using a hydrophilic waxy binder. *Int J Pharm* 2004;278(2):423-33.

43. Prajapati BG, Ratnakar N. A review on recent patent on fast dissolving drug delivery system. *Int J PharmTech Res* 2009;1(3):790-8.
44. Allen LV, Wang B, Davis JD. Rapidly dissolving tablet. US Patent: US005807576; 1998.
45. Acosta C, Tabare R, Ouali A. Fast-melt tablet and method of making same. US Patent: US005807578; 1998.
46. Cirri M, Cirri M, Rangoni C, Maestrelli F, Corti G, Mura P. Development of fast-dissolving tablets of flurbiprofen-cyclodextrin complexes. *Drug Dev Ind Pharm* 2005;31(7):697-707.
47. Seager H. Drug-delivery products and the Zydys fast-dissolving dosage. *J Pharm Pharmacol* 1998;50(4):375-82.
48. Lai F, Pini E, Angioni G, Manca ML, Perricci J, Sinico C, et al. Nanocrystals as tool to improve piroxicam dissolution rate in novel orally disintegrating tablets. *Eur J Pharm Biopharm* 2011;79(3):552-8.
49. Kaushik D, Dureja H, Saini TR. Orally disintegrating tablets: An overview of melt-in mouth tablet technologies and techniques. *Tablets, Capsules* 2004;2(1):30-6.
50. Council of Europe. *European Pharmacopoeia: Published in Accordance with the Convention on the Elaboration of a European Pharmacopoeia (European Treaty Series No. 50)*. 6th ed. Strasbourg, France: Council of Europe; 2007. p.32.
51. Ishikawa T, Watanebe Y, Utoguchi N, Matsumoto M. Preparation and evaluation of tablets rapidly disintegrating in saliva containing bitter-taste-masked granules by compression method. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 1999;47(10):1451-4.
52. Schiermeier S, Schmidt PC. Fast dispersible ibuprofen tablets. *Eur J Pharm Sci* 2002;15(3):295-305.
53. Ölmez SS, Vural İ, Şahin S, Ertugrul A, Çapan Y. [Oral disintegrating tablets II: In vitro and in vivo evaluations]. *Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy* 2010;31(1):59-70.
54. Aksu B, Yegen G, Purisa S, Cevher E, Ozsoy Y. Optimisation of ondansetron orally disintegrating tablets using artificial neural networks. *Trop J Pharm Res* 2014;13(9):1374-83.
55. Charoo NA, Shamsheer AA, Zidan AS, Rahman Z. Quality by design approach for formulation development: a case study of dispersible tablets. *Int J Pharm* 2012;423(2):167-78.
56. Amasya G, Badilli U, Aksu B, Tarimci N. Quality by design case study 1: Design of 5-fluorouracil loaded lipid nanoparticles by the W/O/W double emulsion - Solvent evaporation method. *Eur J Pharm Sci* 2016;84:92-102.
57. Yu LX, Raw A, Lionberger R, Rajagopalan R, Lee LM, Holcombe F, et al. US FDA question-based review for generic drugs: A new pharmaceutical quality assessment system. *Journal of Generic Medicines* 2007;4(4):239-48.
58. Khatri S, Saini S, Gangawat K, Gurubalaji S. *Pharmaceutical QbD: Concepts for drug product development*. *Int J Pharm Sci Rev Res* 2014;26(1):84-91.
59. Sammour OA, Hammad MA, Zidan AS, Mowafy AG. QbD approach of rapid disintegrating tablets incorporating indomethacin solid dispersion. *Pharm Dev Technol* 2011;16(3):219-27.
60. Basalious EB, El-Sebaie W, El-Gazayerly O. Rapidly absorbed orodispersible tablet containing molecularly dispersed felodipine for management of hypertensive crisis: development, optimization and in vitro/in vivo studies. *Pharm Dev Technol* 2013;18(2):407-16.
61. El-Nabarawi MA, El-Miligi MF, Khalil IA, El-Nabarawy NA. Applying QbD approach to develop ODTs containing aceclofenac solid dispersion with ranitidine HCL using direct compression technique, then pharmaceutically evaluating and pharmacologically confirming the therapeutic actions. *Int J Pharm Pharm Sci* 2013;5(4):577-93.
62. Prasanthi NL, Manikiran SS, Rao NR. Design and evaluation of orodispersible tablets of ziprasidone hydrochloride. *The Indian Pharmacist* 2010;11:92-6.