

Review article

AĞIZDA HIZLI DAĞILAN/ÇÖZÜNEN TABLETLER

FAST DISINTEGRATING/DISSOLVING TABLETS

Tülin ÇULCU, Tansel ÇOMOĞLU*

Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı
06100 Tandoğan-Ankara, TÜRKİYE

ÖZET

Ağızda hızlı dağılan/çözünen tablet formülasyonları ağıza alındıklarında suya ve çiğnemeye ihtiyaç duyulmadan 1 dakikadan daha kısa sürede dağılan/çözünen katı dozaj formlarıdır. FDT'ler, eğer içerdikleri etkin madde ağız mukozasından absorbe oluyorsa ilk geçiş etkisine uğramadan kana karışırlar ve etkinin hızla başlamasını sağlarlar. Bu nedenle FDT'ler acil müdahale gerektiren durumlarda ilk tercih olarak kullanılabilirler. Pediatrik ve geriatrik hastalar gibi yutma güçlüğü çeken hastalarda, yatan ve mental bozukluğu olan hastalarda, ani alerjik atak geçiren kişilerde, hareket hastalığı olan ve mide bulantısı çeken hastalarda, suya kolayca ulaşılamayan durumlarda rahatlıkla kullanılabilirler. Kullanım kolaylığı sağlamaları, hasta uyuncunu olumlu yönde etkilemeleri ve üretimlerinin kolaylığı FDT'lerin popülerlik kazanmasına, buna bağlı olarak da birçok FDT teknolojisinin gelişmesine neden olmuştur.

Anahtar kelimeler: *Hızlı çözünen tabletler, Hızlı çözünen tabletlerin üretim yöntemleri, Patentli teknolojiler, Patentli olmayan teknolojiler*

ABSTRACT

Fast disintegrating/dissolving tablet formulations are solid dosage forms which disintegrate/dissolve less than 1 minute without any need of additional water or chewing when they are placed in mouth. They are absorbed by blood vessels and bypasses the hepatic first-pass metabolism if the active drug can be absorbed from the oral mucosa. Thus FDTs are used as the first choice in situations requiring emergency intervention. Patients with swallowing difficulties, such as pediatric and geriatric patients and people with mental disorders, people who has sudden allergic attacks, patients suffering from motion sickness and nausea, can easily use FDTs. FDTs provide ease of use, ease of production and has a positive effect on patient, accordingly several FDT technologies has been developed.

Key words: *Fast disintegrating tablets, Production methods of fast disintegrating tablets, Patented technologies, Nonpatented technologies*

*Correspondence: comoglu@pharmacy.ankara.edu.tr

GİRİŞ

Ağızda hızlı dağılan/çözünen tabletler (fast disintegrating/dissolving tablet=FDTs), ağıza alındıktan sonra bir dakikada ya da daha kısa sürede suya ve çiğnemeye ihtiyaç duymadan dağılan/çözünen tabletlerdir. Avrupa Farmakopesi, ağızda hızlı dağılan tablet terimini “ağıza yerleştirilen ve yutmadan önce hızlı bir şekilde disperse olan ya da dağılan, kaplı olmayan tablet” olarak tanımlamakta ve dağılma testinde 3 dakikadan kısa sürede dağılması gerektiğini bildirmektedir (1). FDT’ler klasik ve çiğneme tabletlerine, sıvı ilaç şekillerine göre kullanım kolaylığı sağlayan, özellikle yatan hastalar, yaşlılar ve çocuklar için geliştirilmiş tablet formlarıdır (2-5).

FDT’ler,

- *Ağızda eriyen tabletler (Melt-in-mouth tablets)*
 - *Ağızda dağılan/çözünen tabletler (Mouth dissolving tablets)*
 - *Hızlı çözünen tabletler (Rapid disintegrating)*
 - *Orodispersibl tabletler (Orodispersibl tablets, Orally disintegrating tablets)*
 - *Hızlı dağılan tabletler (Quick disintegrating tablets)*
- şeklinde de adlandırılmaktadırlar (6).

Hızlı Çözünen Tabletlerin Kullanım Alanları

Son zamanlarda hızlı çözünen ilaç taşıyıcı sistemler popülerlik kazanmış, etkin bir tedavi sağlamak ve hasta uyuncunu artırmak amacıyla sıklıkla kullanılır hale gelmişlerdir. FDT’lerin birkaç saniye ile 1 dakika arasında ağızda dağılarak hızlı etki göstermesi hedeflenmiştir. Hızlı dağılma sonucunda hızlı ve etkin bir tedavi amaçlanmıştır (5-7).

FDT’ler, pediatrik ve geriatrik hastalarda olduğu gibi yutma zorluğu çeken, yatan/engelli ya da akıl hastalarının tedavisinde kolaylık sağlamak ve olası alerji atakları sırasında yaşam kalitesini artırmak amacıyla geliştirilmiştir. Ayrıca suya ulaşmanın mümkün olmadığı durumlarda, sık seyahat eden kişilerde, hareket hastalığı ve öksürük gibi durumlarda kullanılabilir. Ağızda hızlı çözünen tabletlerin kullanımının konvansiyonel tabletlere göre daha kolay olduğu belirtilmiştir (5,8-10).

Hızlı Çözünen Tabletlerin Avantajları

FDT’lerin hasta uyuncunu artırması ve kullanımının kolay olması çok büyük bir avantaj sağlamaktadır. Ayrıca suya ve çiğnemeye ihtiyaç duymadan kullanılmaları da hasta uyuncu ve etkin tedavi sağlanmasında önemli bir avantajdır. FDT’ler, üretim yöntemine bağlı olmakla birlikte

stabiliteilerinin iyi olması, sürekli/kontrollü salım için uygun yapıda olmaları, ambalajlama ve üretim kolaylığı açısından avantaj sağlamaları ile ön plana çıkmaktadırlar (6,11).

FDT'lerin bir diğer avantajı da sıvı ve klasik tablet formülasyonlarının avantajlarını birleştirmiş olmaları ile ilgilidir. FDT'ler, oral sıvı dozaj formlarının yerine ilk alternatif olarak kullanılmaktadırlar (5,12-14).

FDT'ler ağızda dağılarak bukal, faringeal ve gastrik bölgeden hızla absorbe olurlar. Böylece biyoyararlanımın artmasına da olanak sağlayabilirler (12,15).

Sayılan avantajlarından dolayı FDT'ler pediatrik, geriatrik, yatan ve mide bulantısına sahip hastalara kullanım kolaylığı sağlamaktadırlar (12-14).

Hızlı Çözünen Tabletlerin Dezavantajları

Ağızda dağılan/çözünen tabletler, düşük basınçta basılan ve poroziteleri yüksek tabletler oldukları için kırılırlar. Bu nedenle özel ambalajlamaya ihtiyaç duyarlar (7,16). Sıcaklık ve neme karşı hassasiyetleri de bir diğer önemli dezavantajlarıdır (7). Üretimlerinde kullanılan liyofilizasyon ve vakumlayarak kurutma işlemlerinde özel aletler gerekmektedir. Bu durum da maliyetlerini artırmaktadır (13).

Hızlı Çözünen Tabletlerin Taşınması Gereken Özellikler

FTD'ler konvansiyonel tabletlerden farklı olarak bazı özellikleri sağlayabilmelidirler. Bu özellikleri kısaca aşağıdaki gibi açıklayabiliriz.

Hızlı Dağılma: FDT'ler ağızda susuz ya da 1-2 ml gibi çok az miktarda suyla dağılmalıdır. Dağılan tablet yumuşak bir pasta veya sıvı süspansiyon haline gelmelidir. Bu şekilde ağızda iyi bir his ve yutma kolaylığı sağlamalıdır (12).

Etkin Maddelerin Tadı: FDT'ler ağızda tat tomurcuklarına yakın yerlerde dağılır/çözünürler. FDT'ler çözüldükten sonra ağız boşluğunda hiçbir kalıntı bırakmamalı ya da çok az kalıntı bırakmalıdır. Ağızda kalan tat hasta uyuncu için oldukça önemlidir. Eğer etkin madde istenmeyen tada sahipse tat maskeleyen yöntemleri kullanılır. Tat maskelemede kullanılan maddelerin miktarı tablet boyutunun aşırı artışı için mümkün olduğu kadar az ve formülasyonla uyumlu olmalıdır. Acı, istenmeyen tadın baskılanması FDT formülasyonları için kritik önem taşıyan bir parametredir (12).

Etkin Maddenin Özellikleri: İdeal bir FDT formülasyonunda etkin madde tablet bileşenleri ile etkileşmemelidir. Çözünürlük, partikül büyüklüğü, basılabilirlik, higroskopiklik gibi birçok özellik FDT'lerin performansını etkilemektedir. FDT teknolojisi etkin maddenin özelliklerini karşılamak için yeterli ve çok yönlü olmalıdır (12).

Tablet Dayanıklılığı ve Gözenekliliği: FDT'ler hızlı çözünme için tasarlandıklarından tablet gözenekliliği oldukça önemlidir. FDT formülasyonlarının kritik parametreleri hızlı bir çözünmeyle bileşenlerinin dağılması ve etkin maddenin hızla absorbe olmasıdır. Formülasyonda kullanılan yardımcı maddeler kolayca ıslanabilmeli ve gözenekli yapıya sahip olmalıdır. Tabletin dayanıklılığı basım kuvvetiyle ilgilidir, ancak gözeneklilik basım kuvvetiyle ters orantılıdır. Çok düşük basınç kullanılarak yapılan üretim hızlı çözünen dozaj formunun yumuşak ve kırılabilir yapıda olmasına ve ambalajlamada çeşitli zorlukların oluşmasına neden olabilir (12).

Nem Hassasiyeti: FDT'lerin nem hassasiyeti düşük olmalıdır. Formülasyonda ağızda iyi his vermesi için kullanılan bazı yardımcı maddelerin suda çözünürlüğü yüksek olabilir, bu da FDT'ler için problem yaratabilir. Bazen suda çözünen yardımcı maddeler neme karşı duyarlı olabilir ve yüksek nemde eriyebilir. Ambalajlama ile ya da farklı teknolojiler kullanarak FDT'ler ortam koşullarından korunmalıdır (12).

Ağızda Hızlı Dağılan Tabletlerde Tat Maskeleye

Ağızda yaklaşık 10.000 tat tomurcuğu vardır. Bunlar ağız, yanak ve boğazda bulunur. Her bir tomurcuğu 60-100 reseptör hücrelerine sahiptir. Reseptörler çözünen molekülle temas edince ağızda iyi ya da kötü tat kalır. Çoğu etkin madde tatsız ve lezzetsizdir. Tat maskeleye işlemiyle fizyolojik ve fizyokimyasal olarak ilacın kötü tadı azaltılır veya ortadan kaldırılır (12).

İlaç tükürükte çözüldükten sonra yutulana kadar ağız boşluğunda kalır. Eğer etkin madde kötü tada sahipse bu durum hastanın uyuncunu kötü yönde etkiler. Tatlandırıcıların kullanılması ile veya enkapsülasyon yöntemleriyle tat maskeleye yapılabilir (12).

Tatlandırıcılar ve lezzet verici maddelerin eklenmesi: Şeker bazlı bazı yardımcı maddeler negatif çözünme ısısına sahiptirler. Tükürük içerisinde hızla çözünerek ağızda hoş, serinletici bir his bırakırlar. Piyasada bulunan ürünlerin birçoğunda bu tip yardımcı maddeler kullanılmaktadır. **WowTab®** (9,12), **Zydis®** (12,17), **Durasolv®** (12,18) tat ve lezzet verici maddeler içermektedir.

Etkin maddelerin lezzetlerinin düzeltilmesi için enkapsülasyonu ve kaplanması: Bazen tatlandırıcılar tat maskeleye yetersiz olabilirler. Kaplama ya da enkapsülasyon yöntemleriyle etkin maddenin kötü ve istenmeyen tadı önlenir (12,19,20) Bu amaçla yapılan bir çalışmada, linezolidinin tadı Eudragit L30D kullanılarak koaservasyon yöntemi aracılığı ile maskelenmiştir (21). Tat maskeleye kristaller, granüller, pelletler, metakrilik asit ve metakrilik ester kopolimerleri (Eudragit RL 30D, RS 30D, L 30D-55 ve NE 30D) kullanılabilir (22). Bu materyallerin yanı sıra mumsu maddeler ve fosfolipitlerden de yararlanılabilir. Siklodekstrinler ile

karıştırma (23) ve enterik kaplama da tat maskeleye yöntemlerine örnektir (12). Tablo 1’de hızlı çözünen tabletlerin bileşimine girebilecek bazı etkin madde grupları verilmiştir.

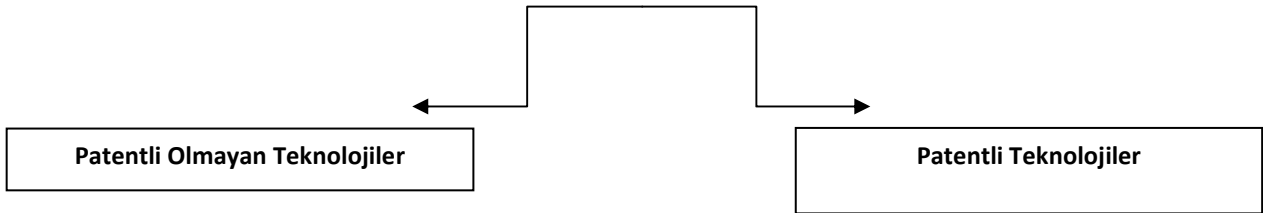
Tablo 1. FDT Formülasyonlarının Bileşimine Giren Bazı Etkin Madde Grupları (6)

Analjezik-antienflamatuvar bileşikler	Antineoplastik ajanlar
Antihelmintikler	Antiprotozoal ajanlar
Antiaritmikler	Antitiroid ajanlar
Antibakteriyeller	Sedatif, hipnotikler
Antikoagülanlar	Kortikosteroidler
Antidepresanlar	Diüretikler
Antidiyabetikler	Antiparkinson ajanlar
Antiepileptikler	Lipit düzenleyici ajanlar
Antifungaller	Lokal anesteziçiler
Antigut ajanlar	Nöromusküler ajanlar
Antihipertansifler	Antianjinal ajanlar
Antimalaryal ajanlar	Opioid analjezik bileşikler
Antimigren ajanlar	Histamin reseptör antagonisti ajanlar
Antimuskarinik ajanlar	

Hızlı Çözünen Tabletlerin Üretim Yöntemleri

FDT üretim teknolojilerinin her biri farklı mekanizmalara sahiptir ve bu teknolojilerle elde edilen tabletler mekanik dayanıklılık, stabilite, tabletin çözüldükten sonra ağızda bıraktığı his/tat, tükürükle çözünmesi, ıslanma kapasitesi, tükürükten absorbe olma oranı ve biyoyararlanım açısından farklılık gösterirler (24). FDT’ler için geliştirilen üretim teknolojileri patentli ve patentli olmayan teknolojiler olmak üzere ikiye ayrılarak incelenebilir (6).

FDT ÜRETİM YÖNTEMLERİ



1. Dondurarak kurutma (Liyofilizasyon)
2. Kalıba dökme (Molding)
3. Basınçla Şekillendirme (Kompresyon)
4. Süblimasyon
5. Nem uygulaması
6. Sinterleme

1. Zydis®
2. OraSolv®
3. DuraSolv®
4. WOWTab®
5. FlashTab®
6. Oraquick®
7. Flashdose®
8. AdvaTab®
9. Pharmaburst®
10. Frosta®
11. Çözünür tablet teknolojisi
12. Flash Heat®

Patentli Olmayan Hızlı Çözünen Tablet Teknolojileri

1- Dondurarak Kurutma (Liyofilizasyon)

Liyofilizasyon; donmuş etkin madde çözeltisi ya da yapıyı oluşturan yardımcı maddeleri içeren süspansiyondan çözücünün uzaklaştırılması işlemidir. Oluşan tabletler çok hafiftir ve fazla sayıda porlara sahiptir. İlaç ağıza alındığında hemen erir. Dondurarak kurutma termal etkileri ortadan kaldırmak için yüksek olmayan sıcaklıklarda yapılır (12,24,25). Dondurarak kurutma yöntemi ile elde edilen ürünler kurutulmuş olarak saklanırsa raf ömrü boyunca çok az stabilite problemi gösterirler. Dondurarak kurutma yardımcı maddelerin amorf formlarına dönmesine neden olabilir. Pahalı bir teknolojidir ve nem varlığında elde edilen ürünün stabilitesi zayıftır (12). Etkin madde dondurarak kurutma ile matriks içine hapsedilir. Matriks parçaları ve aktif bileşenler ürünün in vivo çözünme süresini iyileştirecek ve kalitesini artıracak yardımcı maddeleri içerir. Bu yardımcı maddeler; süspansiyon ve ıslatıcı ajanlar, koruyucular, antioksidanlar, renk ve tat verici maddeler şeklinde sayılabilir (6).

Dondurarak kurutma ile FDT eldesi için kullanılacak maddelerin sahip olması gereken bazı özellikler vardır. Buna göre liyofilizasyonla FDT üretiminde kullanılacak maddeler kimyasal açıdan stabil, düşük etkin madde dozuna ve küçük partikül büyüklüğüne sahip ve tatsız olmalıdır (6).

Araştırmacılar hidrokloriazid, maltodekstrin, jelatin ve hidrosietilselüloz kullanarak hazırlanan hızlı çözünen tablet formülasyonları üzerinde yaptıkları çalışmalarda, maltodekstrinin dondurarak kurutmaya daha uygun olduğu sonucuna varmışlardır (25-27). Dondurarak kurutma teknolojisiyle üretilen tabletlerin kırılma, paketlenme zorluğu, stabilitelerinin kötü olması gibi bazı dezavantajları vardır (6,28).

2- Kalıba Dökme (Molding)

Kalıba dökme yöntemiyle tablet üretilirken suda çözünen maddeler kullanılır (12,29). Bu maddeler etanol veya su ile nemlendirilir, sonra düşük basınçta kalıplara dökülür ve basılır (Bu yöntem "*Compression molding = Kompresyonla kalıplara dökme*" olarak adlandırılır). Çözücü kurutma ile ortamdan uzaklaştırılır. FDT'ler geleneksel tabletlerden daha düşük basınçla basıldığından yüksek gözenekli bir yapı oluşur. Bu yapı dağılmayı kolaylaştırır. Kalıba dökme yöntemi kullanılarak üretilen tabletlerin dağılma süresi 5 ile 15 saniye olarak belirtilmiştir (25,30).

Kalıba dökme yöntemiyle üretilen partiküller matriks içinde dağıtılır ya da çözülür. Kullanılan yardımcı maddelerin karakterleri tabletin dağılma-çözünme zamanını etkiler. Suda çözünen şeker bileşenlerinden dolayı kalıba dökme teknolojisinde tablet hızla dağılır (31). Bu yöntemle hazırlanan tabletlerde iki sorunla karşılaşılabilir. Birincisi; mekanik dayanıklılık ile

ilgilidir. Sakkaroz, arap zımkı, polivinil prolidon (PVP) kullanılarak mekanik dayanıklılık artırılabilir (6). İkinci problem ise kötü tıttır. Kötü tadın üstesinden gelmek için de hidrojene pamuk yağı, sodyum bikarbonat, lesitin, poli etilen glikol (PEG) gibi maddeler kullanılmıştır (27). Dondurarak kurutma ile kalıba dökme teknolojileri karşılaştırıldığında, kalıba dökme ile hazırlanan tabletlerin daha basit bir yapıya sahip ve endüstriyel üretimlerinin daha kolay olduğu sonucuna ulaşılmıştır (12).

3- Basınçla Şekillendirme (Kompresyon)

Klasik tablet basım yöntemleri kullanarak FDT üretmek, düşük maliyetli ve kolay teknoloji transferiyle cazip bir yöntemdir. Bu yöntemle FDT üretmek için birçok yaklaşım denenmiştir. İlk olarak; FDT üretmek için yaş granülasyon, kuru granülasyon, püskürterek kurutma gibi birçok granülasyon yöntemi kullanılmıştır (12). Basınçla şekillendirme yöntemlerini de kendi içinde aşağıdaki gibi gruplandırabiliriz:

I-Granülasyon

- *Yaş granülasyon*
- *Kuru granülasyon*
- *Melt granülasyon*

II- Püskürterek kurutma

III- Doğrudan Basım

I-Granülasyon

Yaş Granülasyon: Yaş granülasyon yöntemi ile FDT üretimi için formülasyonda efervesan ajanların %5'ten daha az bulunması gerektiği bildirilmiştir. Hızlı dağılma asit bileşen kullanılarak sağlanır. Bu yöntemde mannitol, ksilitol, sorbitol, maltilol, eritritol, laktitol gibi polialkoller bulunmaktadır. Formülasyon sulu çözelti veya suda disperse olan polimerleri (PEG, karagen, etil selüloz) içerir. Yüksek gözeneklilik ve düşük görünür yoğunluklu granüller elde edilir. Bu granüller tükürük ile 3-30 saniye arasında hızla çözünür (32).

Kuru Granülasyon: Bu yöntemle FDT üretiminde, yüksek yoğunluklu toprak alkali metal tuzlarının ve suda çözünen karbonhidratların genellikle hızlı dağılmada gösterdikleri sorunlar ve ağızda bıraktıkları lezzet nedeniyle uygun olmadıkları bildirilmiştir. Düşük yoğunluklu toprak alkali metal tuzlarının da basımı zordur. Çünkü bu tuzların içerik tek düzeliği yetersizdir. Bu

nedenle düşük yoğunluklu toprak alkali metal tuzları veya suda çözünen karbonhidratlar önceden sıkıştırılır, sonra elde edilen granüller tablet şeklinde basılır (33).

Melt Granülasyon: Abdelbary ve ark. hidrofilik mumsu bağlayıcılar (Superpolystate[®], PEG-6-stearat) kullanarak melt granülasyon yöntemi ile FDT üretimini gerçekleştirmişlerdir. Superpolystate[®] mumsu bir materyaldir ve 33-37°C'de erir. HLB'si 9'dur. Bağlayıcı olarak kullanıldığı gibi tabletin mekanik gücünü artırmak ve hızlı dağılma sağlamak için de kullanılır. Bu yöntemde granüller 40-44°C'de yüksek hızlı bıçaklı karıştırıcıda hazırlanır. Superpolystate[®] granülasyon ajanı olarak kullanılır. Granüller, çapraz bağlı sodyum nişasta glikolat, aspartam, magnezyum stearat ile harmanlanır, basılır. Yapılan deneyler sonucunda melt granülasyon yöntemi kullanılarak üretilen FDT'lerin, yaş granülasyon kullanılarak üretilen FDT'lerden daha iyi sertliğe sahip ve dağılma süresinin 1 dakikadan fazla olduğu bildirilmiştir (34).

II- Püskürterek Kurutma

Farmasötik açıdan önemli bir yöntemdir. Hızlıdır ve çözücüyü ortamdaki uzaklaştırmak için ekonomik bir yoldur. Bu yöntem kullanılarak yüksek gözenekli, ince tozlar üretilebilir (34).

Allen ve Wang, bu yöntemle aynı dozda iki polipeptid bileşen içeren FDT'leri üretmişlerdir. Polipeptidlerin net dozlarını korumak için asidik ve alkali ajanlar karışıma dahil edilmiştir. Karışım gözenekli yapı elde etmek için püskürterek kurutulmuştur. Aynı dozlu polipeptid bileşenlerinin kullanılma gerekçesi ise bu moleküllerin püskürterek kurutmadan sonra birbirlerini itmeleri nedeniyle gözenekli ve düşük yoğunluklu partiküllerin oluşumu olarak açıklanmıştır. Buharlaştırılan etanol ile daha gözenekli ve kanallı bir yapı oluştuğu ve kullanılan dolgu maddelerinin matriks içindeki maddelerin çözünürlüğünü artırdığı bildirilmiştir. Efervesan ajanların çözünme oranının artması için bileşime dahil edilebileceği ve tabletlerin taşınma sırasında zarar görmemeleri için ince polimerik materyal ile kaplanabileceği söylenmektedir. Ancak bu kaplama suda çözünme sırasında su alımına engel olmaması gerektiği belirtilmektedir. Bu yöntemde etkin maddenin tadı mikroenkapsülasyon ya da nanokapsülasyon yöntemleri kullanılarak maskelenebilir (35).

III- Doğrudan Basım

Doğrudan basım FDT hazırlamak için iyi ve basit bir teknolojidir (36,37). Uygun fiziksel direnç ve hızlı dağılma sağlanır. Şeker bazlı maddeler, suda çözünürlüğü sağlamak, tat vermek, ağızda iyi bir his elde etmek ve kötü tadı maskeleyerek için dolgu maddesi olarak kullanılır. Genellikle tüm FDT formülasyonlarında şeker yapılı bileşenler bulunur (5).

4- Süblimasyon

Bu yöntemde kolayca gaz haline gelen kafur, amonyum bikarbonat, naftalin, üre, üretan gibi maddeler diğer yardımcı maddelerle tablet haline getirilir. Uçucu maddeler süblimasyon yoluyla ortamdan uzaklaştırılır (6,29).

Süblimasyon yöntemi tükürkte hızla çözünen yüksek porlu tablet hazırlanmasında uygulanmıştır. Mannitol ve kafur süblimasyon malzemesi olarak kullanılmıştır. Araştırmacılar, kafurun 80°C’de, 30 dakika sonunda gözenekli yapının oluşmasını sağladığı sonucuna varmışlardır (27).

Heinemann ise süblimasyonla gözenekli yapı oluşturma prosesini araştırmıştır. Uçucu madde karışımlarından önce tabletlerin hazırlanıp ardından bu tabletlerin ısıtılmasıyla uçucu bileşenlerin uzaklaştırılabildiği ve gözenekli yapıların elde edilebildiği gözlemlenmiştir (38).

Roser ve Blair ise uçucu materyaller için vakum kullanmışlardır. Çalışmada dağılma süresi 10-15 dakika olan klasik tabletlerin, bu yöntemin uygulanmasından sonra çözünme zamanının 1 dakikanın altına düştüğü saptanmıştır. Bu yöntem için kullanılacak uçucu materyaller; mentol, kafur, timol, adipik asit, araşidik asit, kaprik asit, miristik asit, palmitik asit şeklinde sıralanabilir. Süblimasyon sıcaklığı 40-60 °C ve ağızda dağılma süresi yaklaşık 25 saniye olarak belirtilmiştir (39).

5- Nem Uygulaması

Nem uygulamasıyla FDT hazırlama süreci aşağıdaki gibi açıklanmaktadır:

1. Suda çözünebilen polimer, etkin madde ve yardımcı maddelerden granüeller hazırlanır.
2. Elde edilen granüellerden tablet basılır.
3. Tabletler yaklaşık % 50-100 bağıl nem ortamında tutulur.
4. Tabletler kurutulur.

Tablet sertliği 0,5-12,0 kilopound civarındadır. Bu tabletlerin in vivo dağılma süresi 1-40 saniye olarak bildirilmiştir (40).

Tatara ve ark., nem uygulaması yoluyla FDT hazırlamışlardır. Etkin madde ve diğer yardımcı maddeler, düşük basınçta sıkıştırılmış ve ardından % 20-40 arasında gözenekliliğe sahip tabletlerin elde edilebilmesi için nemlendirilmiş ve kurutulmuşlardır (41).

6- Sinterleme

Sinterleme, genellikle yüksek ergime sıcaklığına sahip malzemelerin üretiminde uygulanan ve ısı içeren bir işlemdir. Ayrıca sinterleme toz kütle içindeki partiküllerin atomlarının, ısının etkisi sonucu oluşan çekimle birbirine bağlanması olarak da tanımlanabilir. Toz ve seramik üretim

teknolojisinde üretim yöntemi ne olursa olsun yer alan sinterleme, malzemenin ergime sıcaklığına çıkmadan daha düşük sıcaklıklarda yoğunlaştırılmasını, mekanik, fiziksel, ısı ile ilgili özelliklerinin geliştirilmesini veya yükseltilmesini sağlayan bir prosestir (42).

Lagoviyer ve ark., yüksek sıcaklıkta sinterlenen tabletlerin mekanik gücünün arttığını belirtmişlerdir. Bu yöntemde dolgu maddeleri, çözücüler ve bağlayıcılar kullanmışlardır. Dolgu maddeleri; karbonhidratlar, kalsiyum karbonat, magnezyum karbonattır. Ayrıca agar, jelatin, albumin, kondrotin de ağızda hızlı çözünme için porlu yapıyı sağlamak üzere formülasyona ilave edilmişlerdir.

Bu yöntem uygulanırken dolgu maddelerini ve yapı ajanlarını uygun çözücüde çözdükten sonra karışım ya püskürterek kurutulmuş ya da disperse edilmiştir. Çözücü olarak su, etanol, izopropil alkol veya bunların karışımlarından birisi kullanılmıştır. Araştırmacılar, sinterleme yöntemi kullanılarak elde edilen ürünün mekanik gücünün ve dayanıklılığının arttığını belirtmişlerdir (43).

Patentli Hızlı Çözünen Tablet Teknolojileri

Bu kısımda ilaç piyasasında en yaygın olarak kullanılan patentli teknolojilerden söz edilecektir.

1. Zydis® Teknolojisi

Bu teknoloji dondurarak kurutmanın ilk örneklerinden olup 1986 yılında üretimine başlanmıştır (44-46). Zydis® formülasyonunda etkin madde matriks içine hapsedilir. Bu teknoloji başlıca iki bileşenden oluşur. Bu bileşenler, mannitol gibi bir sakkarit ve bir polimerdir (47,48). Kullanılan taşıyıcı moleküller ise genellikle jelatin, hidrolize dekstran, dekstrin, aljinatlar, polivinil alkol, polivinil prolidon, akasya ve karışımlarıdır (12,49). Bu teknolojide mannitol, sorbitol gibi sakkaritlerden kristalliğin sağlanmasında ve sertlik vermede yararlanılır. Hızlı çözünmede porlu yapıyı sağlamak için su, dondurarak kurutma ve uzun süreli depolama için ise glisin gibi koruyucular kullanılır (6,25,30). Çözünmeden sonra karışım blister ambalajın boşluklarına doldurulur ve sonra sıvı nitrojen tünellerde dondurulur. Gözenekli yapıda çözücü donmuş durumdadır. Üniteler kırılğan ve hafif ağırlıklıdır. Basınca dayanıklı değildir (12). Zydis® teknolojisinde paketlemek için folyolar kullanılır. Final su içeriği dondurularak kurutulduğu için ürünün mikrobiyolojik stabilitesi yüksektir (12,17,46). Zydis® teknolojisinin kullanımını sınırlayan bazı durumlar vardır (6).

Bu sınırlamalar:

- Formülasyondaki hidrofilik karakterli etkin maddeler 400 mg'dan ve hidrofobik karakterli etkin maddeler ise 60 mg'dan fazla olmamalıdır.

- Hidrofobik karakterli etkin maddelerin partikül büyüklüğü sedimentasyonu önlemek için 50 µm'den az, 200 µm'den fazla olmamalıdır.

Zydis® teknolojisinin sağladığı bazı avantajlar ve dezavantajlar vardır.

Bunlar şöyle sıralanabilir:

Avantajları:

- Bu yöntemle üretilen FDT'ler için bukal, faringeal ve mide bölgeleri emilim bölgesidir. Herhangi bir pregastrik absorpsiyon, hepatik ilk geçiş metabolizmasını önler ve klasik dozaj şekillerine göre büyük avantaj sağlar.
- Bu formülasyon, kendini koruyan bir formülasyondur. Çünkü dondurarak kurutma ile su uzaklaştırılır ve üründe mikrobiyal üreme olasılığı çok düşük olur.

Dezavantajları:

- Pahalı bir teknolojidir.
- Elde edilen FDT'ler çok hafif ve kırılımandır. Hastanın beraberinde taşınması zordur.
- Yüksek sıcaklık ve nem varlığında düşük stabiliteye sahiptir.
- Üretimi zaman alan bir teknolojidir.
- FDT'lere yüksek doz etkin madde yüklenmesi mümkün değildir.

Zydis® teknolojiyle 13 ürün üretilmiştir. Bu ürünler: *Claritin® Reditabs®*, *Feldene melt®*, *Maxalt®-MLT*, *Pepcid® ODT*, *Zyprexa®*, *Zofran® ODT*, *Risperdal M-Tab™*, *Zuprin™*, *Zelapar®*, *Klonopin® Wafers*, çocuklar için *Dimetapp® ND*, *Imodium instant melts* (12,49).

2. WOWTab® Teknolojisi

WOWTab® teknolojisi Yamaouchi firmasının patenti altındadır. WOW “susuz” anlamında kullanılmaktadır (29,44). Bu teknoloji, suda çözünen ya da çözünmeyen etkin maddeler için uygulanabilir (44). Bu teknoloji uygulanırken yüksek ve düşük molekül ağırlıklı sakkaritler kullanılabilir. Kullanılan sakkaritler karıştırılır, klasik granülasyon ve tablet üretim metodları kullanılarak FDT'ler üretilir (10,12). Formülasyonda kullanılan sakkaritler ikiye ayrılır. Düşük molekül ağırlıklı sakkaritler laktoz, mannitol, glikoz, sukroz ve ksilitoldur. 150 mg sakkarit, 10-50 kg/cm² basınç ile ve 8 mm çapında zimbalarla basıldığında tablet sertliği 0-2 kg arasında bulunmuştur.

Yüksek molekül ağırlıklı sakkaritler kullanılarak basılan tabletlerin sertliği ise 2 kg olarak kaydedilmiştir. Bu sakkaritler ise maltoz, maltilol, sorbitol ve oligosakkaritlerdir (12).

Düşük ve yüksek molekül ağırlıklı sakkaritler tek olarak kullanıldıklarında ağızda hızlı dağılma ve yeterli sertlik bir arada sağlanamaz. Düşük molekül ağırlıklı sakkaritler, yüksek

molekül ağırlıklı sakkaritlerin çözücüsüyle granüle edilir. Düşük molekül ağırlıklı sakkaritler ana bileşen olarak kullanılır. Granülelere nem uygulaması yapılır. Böylece yeterli sertlik, hızlı dağılma-çözünme sağlanır (12).

WOWTab® teknolojisinin avantajları şöyle sıralanabilir (6,31,50,51):

- Bu yöntemle üretilen FDT'ler kolay erir ve ağızda iyi his bırakırlar.
- Klasik şişe ve blister ambalajlama için uygundur.
- Zydis® ve OraSolv® teknolojilerine kıyasla taşınmaya daha dayanıklıdır

3. OraSolv® Teknolojisi

CIMA laboratuvarı tarafından geliştirilmiş bir teknolojidir. Bu teknolojiye efervesan ajanlar kullanılır (6,44). Efervesan dağıtıcılar asit ve karbonat kaynağı içerir. Asit kaynağı olarak sitrik asit, tartarik asit, malik asit, fumarik asit, adipik ve süksinik asitlerden yararlanılabilir. Karbonat kaynakları ise sodyum bikarbonat, sodyum karbonat, potasyum karbonat ve bikarbonattır. Asit ve karbonat kaynakları arasında meydana gelen reaksiyon sonucu karbondioksit oluşur. Karbondioksit efervesan reaksiyon vererek ağızda hoş bir organoleptik hisse neden olur. Kullanılan efervesan dağıtıcı miktarı tablet ağırlığının %20-25' i kadar olmalıdır (25,46,52).

OraSolv® teknolojisinde oral çözünme zamanını en aza indirmek için düşük basım kuvveti ile doğrudan basım uygulanır. Klasik karıştırıcılar ve tablet makinelerinden yararlanılır. Tabletler yumuşak ve kolay kırılabilir yapıda oldukları için özel dizayn edilmiş ambalajlarda hazırlanır (6,44).

OraSolv® Teknolojisinin avantaj ve dezavantajları şöyle sıralanabilir (6):

Avantajları:

- Formülasyonda etkin madde miktarı yüksek olabilir.
- Efervesan ajanlar kullanıldığı için ağızda hoş bir his bırakır.

Dezavantajları:

- Üretilen tabletlerin mekanik dayanıklılığı zayıftır.
- Üretimi klasik tabletlerden daha maliyetlidir.

4. DuraSolv® Teknolojisi

Bu teknik, CIMA laboratuvarı tarafından geliştirilmiş bir yöntemdir (12,44). DuraSolv teknolojisinde blister ambalajlamaya ve ambalajlamada şişelerin kullanımına imkan sağlar (12,25,53). Formülasyondaki önemli maddeler doğrudan basılamayan dolgu maddeleri ve kaydırıcılardır. Doğrudan basılamayan yardımcı maddelerin partikül büyüklüğü 20-65 µm'dir. Doğrudan

basılabilen yardımcı maddelerin ise %85'inin partikül büyüklüğü 100 µm'nin üzerindedir. Dekstroz, sukroz, laktoz, mannitol, sorbitol bu teknolojiye kullanılan bazı yardımcı maddelerdir. Bu maddeler formülasyonda tablet ağırlığının % 60-95'i kadar miktarda bulunmalıdır. USP' ye göre bu teknolojiyle üretilen tabletlerin % 2 veya daha az kırılabilirliğe sahip olması gerektiği bildirilmiştir. Ayrıca sertlik 15-20 N'dan ve dağılma süresi 60 sn'den az olmalıdır (12).

Klasik tablet formülasyonları ile karşılaştırıldığında, DuraSolv® teknolojisi uygulanırken magnezyum stearat gibi lipofilik özellikte bir kaydırıcı varlığında etkin maddeye doğrudan basılamayan madde/ler eklenebilir. Klasik tablet formülasyonlarında kaydırıcı oranı % 0,2-1 iken DuraSolv® teknolojisinde bu oran % 1-2,5'dur. Kaydırıcı ile harmanlama süresi klasik tablete göre 10-15 dakika daha fazladır. Direk basım, klasik tablet metodları ve paketleme yöntemleri kullanılarak tablet üretilir ve maliyet önemli ölçüde azaltılmış olur (12).

DuraSolv® Teknolojisinin avantaj ve dezavantajları şöyle sıralanabilir (6,31,54):

Avantajları:

- Yüksek basınç uygulanarak üretilen tabletler yüksek mekanik dayanıklılığa sahiptir.
- DuraSolv® teknolojisiyle FDT üretimi daha hızlı olabilmektedir.

Dezavantajları:

- Etkin maddenin yüksek dozlarını içeren formülasyonlar için uygun bir yöntem değildir.
- Basınç uygulanması esnasında etkin madde parçalanabilir, hastanın tat tomurcuğunda acı tat oluşabilir.

5. FlashDose® Teknolojisi

FlashDose®, FUISZ tarafından patenti alınmış bir FDT üretim teknolojisidir. Bu teknoloji kullanılarak yüksek gözenekli ve hidrofilik tabletler üretilir. Üretim 4 aşamada gerçekleşir. Bu aşamalar iplikli yapıdaki maddelerin karıştırılması, işlenmesi, öğütülmesi-havalandırılması ve tablet basımı şeklindedir (25,55). İbuprofenin yeni formu olarak bilinen "Nurofen" FDT tabletler bu teknolojiyle hazırlanmış olup, Biovail Corporation tarafından üretilen ilk ticari üründür (6).

6. Flash-Tab® Teknolojisi

Flash-Tab® Teknolojisi, Ethypharm firması tarafından patenti alınmış bir teknolojidir (12,44,56). Mikrokristal haldeki etkin maddelerin FDT'lerini hazırlamak için kullanılır. Koaservasyon, mikroenkapsülasyon, ekstrüzyon gibi tekniklerden yararlanır (6). Bu teknolojiye kullanılan yardımcı maddeler ikiye ayrılır. Birinci grubun içinde karboksimetil selüloz, polivinil prolidon gibi dağıtıcılar yer alır. İkinci grup yardımcı maddeler arasında ise karboksimetil selüloz,

nişasta, modifiye nişasta, karboksi metil nişasta, mikrokristal selüloz ve direk basılabilen şeker gibi şişme özelliği gösteren formülasyon yardımcıları sayılabilir. Kuru ya da yaş granülasyon yöntemleri ile üretim yapılabilir (12,25,44). Yeterli fiziksel dirence sahip olan tabletler ağızda yaklaşık 1 dakika içinde dağılır (12).

7. Oraquick® Teknolojisi

Oraquick® teknolojisi tat maskelemek için kullanılan bir teknolojidir. “**Mikro Mask**” adıyla da bilinir. Bu teknolojiye tat maskelemek için ayrıca formülasyon yardımcıları kullanılmaz, tat maskeleme üretim teknolojisi içinde sağlanır. Bu nedenle daha hızlı ve verimli üretim sağlanır. Üretim düşük ısıda yapıldığı için ısıya duyarlı maddeler için de kullanılabilen alternatif bir yöntemdir. Oraquick® teknolojisi kullanılarak üretilen herhangi bir ürün henüz piyasada yer almamıştır. Fakat öksürükte, soğuk algınlığında kullanılan bazı etkin maddeler ile psikotrop, antiinfektif ve analjezik etkili olan bir kısım diğer etkin maddeler ile yapılan araştırma çalışmaları bulunmaktadır (6,27,31,57).

8. Advatab® Teknolojisi

Bu teknoloji ile FDT üretim sürecinde püskürterek kurutma yöntemi temel alınarak üretim yapılmaktadır. Püskürtülerek kurutulan toz kütlelerinden basılan tabletlerin mekanik gücü zayıftır. Bu teknoloji ile üretimde, hidrofobik lubrikantların kullanılmasıyla klasik tabletlerden % 30-40 kat daha fazla mekanik dayanıklılığa sahip tabletler üretilmiştir. Advatab® teknolojisinde formülasyon etkin maddenin yüksek dozlarını içerebilir ya da etkin madde kaplandıktan sonra üretim yapılabilir. Üretilen tabletler özel ambalajlama gerektirmez. Standart şişeler ve blister ambalajlar kullanılabilir (12,31).



Şekil 1. Zydis® ve Advatab® Teknolojileri ile Üretilen FDT Örnekleri

9. Pharmaburst® Teknolojisi

Pharmaburst® teknolojisi, SPI Pharma tarafından geliştirilmiş patentli bir teknolojidir. Kuru haldeki toz karışımına tatlandırıcılar ve lubrikantlar eklenir. Üretim normal sıcaklık ve nem

varlığında yapılır. Etkin maddenin 700 mg'a kadar olan dozlarında üretim yapılabilir ve in vivo çözünme 30-40 sn arasında olur. Üretilen tabletler için blister ambalajlar veya şişeler kullanılabilir (12,44).

10. Çözünür Tablet Teknolojisi

Bu konudaki çalışma örnekleri arasında dihidroergotoksin (12,58-60) ve simetidin kullanılarak yapılmış çözünür tablet formülasyonları verilebilir (12,61). Bu tabletler oda sıcaklığında suyla temas edince 1 dakikadan kısa bir sürede dağılmıştır. Dihidroergotoksin ve simetidin ile yapılan çalışmalarda kullanılan dağıtıcılar ile hızlı şişme, iyi ıslanma ve hızlı çözünme sağlanmıştır. Kullanılan dağıtıcı ajanlar nişasta, modifiye nişasta, mikrokristal selüloz, aljinik asit, çapraz bağlı sodyum karboksimetil selüloz ve siklodekstrin polimerleridir. İki veya daha fazla dağıtıcının karışımı kullanıldığında tablet dağılmasının daha iyi olduğu bildirilmiştir (12).

11. Frosta® Teknolojisi

Akina Laboratuvarlarınca patenti alınmış bir teknolojidir (44). Bu teknoloji ile FDT üretiminin temelini yüksek plastik özelliğe sahip granülelerin düşük basınçta sıkıştırılarak yüksek gözenekli, dayanıklı tabletlerin üretilmesi esası oluşturur. Gözenekli-plastik materyal suyun içeri girişini artırıcı maddeler ve bağlayıcılar içerir. Plastik maddeler su ile temasta çözünür ya da disperse olur. Tozların plastik deformasyonu ile partiküller arası bağlar oluşur. Plastik yapıdaki polimerik maddeler, tablet yüzeyinde viskoz bir tabaka oluşturur. Suyun tablet içine girişini artırıcı maddeler ile tabletin gözenekliliği sağlanırken plastik karakterli maddeler de viskoz tabaka oluşumuna yol açar. Granülasyon sırasında bağlayıcı ilavesi bu iki bileşenin ayrışmasını önler. Bu teknoloji kullanılarak üretilen tabletler birkaç saniye ile 30 sn arasında dağılır (25,28).

12. Flash Heat

Fuisz, "Shearform" Teknolojisi'ni temel alarak Flash Heat teknolojisini geliştirmiştir. Shearform Teknolojisi'nde kristal yapının elde edilmesi için "iplik" mekanizmaları kullanılır. Bu süreçte hammadde aynı anda merkezkaç kuvvetine ve sıcaklığa tabi tutulur. İç akış bu yöntemle dönen bir kafa çevresinde kitleyi dışarı çıkarmak için zorlar. Kitle pamuk şeker gibi fiber bir yapı oluşturmak için soğutulur. Hız 3000-4000 rpm civarında ve sıcaklık 180-250 °C civarındadır. Kullanılan taşıyıcı materyaller; sakkaritler, polisakkaritler ve karışımlarıdır (1).

Tablo 2'de bazı patentli hızlı çözünen tablet üretim teknolojileri verilmiştir.

Tablo 2. Bazı Patentli FDT Teknolojileri (44)

Formülasyon	Teknolojinin Özelliği	Firma
Zydis®	Blisterlerde dondurarak kurutma	RP Scherer (Cardinal)
Lyoc®	Dondurarak kurutma	Laboratories L. Lafon, Maisons Alfort, Fransa
Flashtab®	Yardımcı maddelerin kuru ya da yaş granülasyonu	Ethypharm Fransa
OraSolv®	Suda çözünen bir ajanla bir efervesanı düşük basınçta birleştirme	Cima Labs Inc.
DuraSolv®	Suda çözünen yardımcı madde kullanarak doğrudan basınç	Cima Labs Inc.
WOWTAB®	Sakkaridleri kalıplanması	Yamanouchi
Pharmaburst	Doğrudan basınç	SPI Pharma
Advantol™200	Doğrudan basınç	SPI Pharma
Advatab®	Doğrudan basınç	Eurand

SONUÇ

FDT'ler suya ve çiğnemeye ihtiyaç duyulmadan kullanılabilmesi, pediatrik, geriatric, yatan hastalar gibi birçok hastada kullanım kolaylığı sağlamaları ve acil müdahalelerde ilk tercih olarak kullanılacak dozaj formu olmalarından dolayı son zamanlarda oldukça önem kazanmışlardır. FDT'ler birçok teknolojiyle üretilen, kolay ve ekonomik kullanıma sahip formülasyonlar olmalarına rağmen yukarıda açıklanan üretim teknolojileriyle üretimlerinde henüz tüm sorunlar aşılmış değildir. Özellikle formülasyonda hidrofobik karakterli etkin madde miktarı fazla olduğunda dağılma zamanının uzaması, kötü lezzetin ortaya çıkması ve hasta uyuncunun sağlanmasının zorlaşması gibi FDT'lerin sağlanması gereken temel özellikler açısından bazı problemler karşımıza çıkmaktadır. Ancak bu problemlerin giderilmesi konusunda yoğun çalışmalar sürmektedir (61-63).

KAYNAKLAR

1. Avrupa Farmakopesi (EP) (2007). 6th Ed Strasbourg, Fransa.
2. Modasiya MK, Lala I, Prajapati BG, Patel VM, Shah DA. Design and Characterization of Fast Disintegrating Tablets of Piroxicam, International Journal of Pharmaceutical Technology Research, 2, 353-357, 2009.
3. Shukla D, Chakraborty S, Singh S, Mishra B. Mouth dissolving tablets I: An overview of formulation technology, Scientia Pharmaceutica, 77, 309-326, 2009.

4. Laitinen R, Suihko E, Bjorkqvist M, Riikonen J, Lehto VP, Jarvien K, Ketolainen J. Perphenazine solid dispersions for orally fast-disintegrating tablets: physical stability and formulation, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 36(5), 601-613, 2010.
5. Çomoğlu T, Doğan A, Çomoğlu S, Başçı N. Formulation and Evaluation of Diclofenac Potassium Fast-Disintegrating Tablets an Their Clinical Application in Migraine Patients, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 37(3), 260-267, 2011.
6. Panigrahi R, Behera SA. Review on Fast Dissolving Tablets, *Webmedcentral Quality and Patient Safety*, 1(9): WMC00809 :1-15, 2010.
7. Habib W, Khankari R, Hontz J. Fast-Dissolving Drug Delivery Systems, *Critical Review in Therapeutics, Drug Carrier Systems*, 17(1), 61-72, 2000.
8. Kulkarni V Suresh, Ranjit Kumar P, Nikunj Patel, Someshwara Rao B, Ramesh B, Ashok Kumar P. Formulation and evaluation of fast disintegrating meloxicam tablets and its comparison with marketed product, *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 3, 91-93, 2011.
9. Mizumoto T, Masuda Y, Fukui M. Intrabuccally dissolving compressed moldings and production process thereof. US Patent 5: 576, 014, 1996.
10. Mizumoto T, Masuda Y, Kajiyama A, Yanagisawa M, Nyshadham JR. Tablets quickly disintegrating in the oral cavity and process for producing the same, US Patent 6: 589, 554. 2003.
11. Mizumoto T, Masuda Y, Yamamoto T, Yonemochi E, Terada K. Formulation design of a novel fast-disintegrating tablet, *International Journal of Pharmaceutics*, 306, 83-90, 2005.
12. Yang S, Fu Y, Jeong SH, Kimura S, Park K. Orally Fast Disintegrating Tablets: Developments, Technologies, Taste-Masking and Clinical Studies, *Critical Review in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 21 (6), 433-475, 2004.
13. Sandri G, Bonferoni MC, Ferrari F, Rossi S, Caramella C. Differentiating factors between oral fast-dissolving Technologies, *American Journal of Drug Delivery*, 4 (4), 249-262, 2006.
14. Ishikawa T, Mukai B, Shiraishi S, Utoguchi N, Fujii M, Matsumoto M, Watanabe Y. Preparation of rapidly disintegrating tablet using new types of microcrystalline cellulose (PH-M series) and low substitutedhydroxypropylcellulose or spherical sugar granules by direct compression method, *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 49 (2), 134-139, 2001.
15. Sastry SV, Nyshadham JR, Fix JA. "Recent technological advances in oral drug delivery – a review, *Pharmaceutical Yamanouchi Pharma Technologies*, 3(4), 138-145, 2000.
16. Pfister WR, Ghosh TK. Orally Disintegrating Tablets. Products, Technologies and Development Issues, *International Journal of Pharmaceutical Frontier Research*, 1(3),1, 2005.
17. Seager H. Drug-delivery products and the Zydis fast-dissolving dosage form, *Journal of Pharmacology and Pharmacology*, 50(4), 375–382, 1998.

18. Khankari RK, Hontz J, Chastain SJ, Katzner I. Rapidly dissolving tablet dosage form, US Patent , 19, 6, 221, 392, 2001.
19. Tian W, Langride J. Fast dissolving and taste masked oral dosage form comprising sildenafil, Patent WO 2004017976, 2004.
20. Anand V, Kandarapu R, Garg S. Preparation and evaluation of taste masked orally disintegrating tablets of prednisolone. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2(6), 227-238, 2007.
21. Percel PJ, Venkatesh GM, Vishnupad KS. Functional coating of linezolid microcapsules for taste-masking and associated formulation for oral administration, WO Patent, 152, 848, 2001.
22. Lehamann K, Peterreit HU, Dreher D. Fast disintegrating controlled release tablets from coated particles, *Drug Made Germany*, 37(2), 53–60, 1994.
23. Stroppolo F, Ciccarello F, Milani R, Bellorini I. Oral pharmaceutical compositions containing cyclodextrins as taste masking agent, WO Patent, 241, 920, 2002.
24. Nail SI, Gatlin LA. Freeze Drying: Principles and practice, in *Pharmaceutical Dosage forms*, Marcel Dekker, New York 1993, p. 163. 1993.
25. Badgujar PB, Mundada SA. The technologies used for developing orally disintegrating tablets, *Acta Pharmaceutica*, 61, 117-139, 2011.
26. Corveleyn S, Remon JP. Formulation and production of rapidly disintegrating tablets by lyophilization using hydrochlorothiazide as a model drug, *International Journal of Pharmaceutics*, 152, 215–25, 1997.
27. Indurwade NH, Rajyaguru, TH, Nakhat, PD. Novel approach – Fast Dissolving Tablets, *Indian drugs.*, August , 39 (8), 405-409, 2002.
28. Kaushik D, Dureja S, Saini TR. An overview of melt in mouth tablet technologies and techniques, *Journal of Pharmaceutical Research*, 3, 35–37, 2004.
29. Dhakane K, Rajebahadur M, Gorde P, Salve P. Fast dissolving tablet: a future prospective, *Journal of Pharmacy Research*, 4(11), 4176-4180, 2011.
30. Dobetti I. Fast-melting tablets: Developments and Technologies, *Pharmaceutical Technology Drug Delivery*, 12(9), 44–50, 2001.
31. Bangale GS, Shinde GV, Rathinaraj BS. New generation of orodispersible tablets; recent advances and future prospects, *International Journal of Advances in Pharmaceutical Sciences*, (2), 17-28, 2011.
32. 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 by thereby. US Patent 6, 149, 938; 1998
33. Eoga AB, Valia KH . Method for making fast-melt tablets, US Patent 5, 939, 091, 1999.

34. Abdelbary G, Prinderre P, Eouani C, Joachim J, Reynier JP, Piccerelle P. The preparation of orally disintegrating tablets using a hydrophilic waxy binder, *International Journal of Pharmaceutics* , 278(2), 423–433. 2004.
35. Allen LV, Wang B. Process for making a particulate support matrix for making a rapidly dissolving dosage form, US Patent 6, 207, 199, 2001.
36. Mannur VS, Karkı SS, Ramani KB. Formulation and characterization of ranitidine hydrochloride fast disintegrating tablets, *International Journal of Chemical and Technological Research*, 2, 1163-116, 2010.
37. Çomoğlu T. Formulation and Evaluation of Carbamazepine Fast Disintegrating Tablets, *Pharmazeutische Industrie*, 72 (1), 150-158, 2010.
38. Heinemann H, Rothe W. Preparation of Porous Tablets. US Patent 3, 885, 026, 1975.
39. Roser BJ, Blair J. Rapidly soluble oral solid dosage forms, methods of making same, and compositions thereof, US Patent 5, 762, 961, 1998.
40. Liu FY, He MM, Nyshadham JR, Sharma K, Chu JS, Fix JA. Water soluble polymerbased rapidly dissolving tablets and production processes thereof, US Patent 6, 465, 009, 2002.
41. Tatara M, Matsunaga K, Shimizu T. Method and apparatus for manufacturing tablet capable of quick disintegration in oral cavity. US Patent 6, 316, 026, 2001.
42. Web 2:<http://en.wikipedia.org/wiki/Sinterleme>, 21.04.2012.
43. Lagoviyer Y, Levinson RS, Stotler D, Riley TC. Means for creating a mass having structural integrity, US Patent 6, 465, 010, 2002.
44. Bhandari D, Agarwal A, Gupta H. Recent trends- Fast dissolving tablets. *Latest Review*, 6 (6), 2008.
45. Corveleyn S, Remon JP. Freeze-dried disintegrating tablets, US Patent 6010719, 2000.
46. Nayak AK, Manna K. Current developments in orally disintegrating tablet technology, *Journal of Pharmaceutical Educational Research*, 28(1), 21-34, 2011.
47. Gregory GKE, Ho DSS. Pharmaceutical dosage form packages. US Patent 4, 305, 502, 1981.
48. Yarwood R, Kearney P, Thompson A. Process for preparing solid pharmaceutical dosage form, US Patent 5, 738, 875, 1998.
49. Bogner RH, Wilkosz MF. Fast-dissolving tablets: New dosage convenience for patients. *US Pharmacist*, 27,(3), 34–43, 2002.
50. Shangraw R, Mitrevej A, Shah M. Improving the tablet characteristics and dissolution profile of ibuprofen by using a novel coprocessed superdisintegrant: A technical note, *AAPS Pharm. Sci. Tech*, 8 (1), 49-57, 2007.
51. Rish RK. A review on fast dissolving tablets techniques, *The Pharma Review*, 2: 32, 2004.

52. Bankar GS, Anderson NR. Tablets, in *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy* (Eds. L. Lanchman, H. A. Lieberman and J. L. Kanig), Varghese Publishing House, Bombay, pp. 293–345, 1987.
53. Khankari RK, Hontz J, Chastain SJ, Katzner I. Rapidly dissolving robust dosage form, US Patent 6, 024, 981, 2000.
54. Deshmukh KR Patel PA. Review on mouth dissolving techniques, *International Journal of Research in Ayurveda and Pharmacy*, 2(1), 66-74, 2011.
55. Cherukuri SR, Fuisz R. Process and Apparatus for Making Tablets and Tablets Made Therefrom, U.S. Patent 5, 654, 003, 1997.
56. Cousin G, Bruna E, Gendrot E. Rapidly disintegratable multiparticular tablet, US Patent 5, 464, 632, 1995.
57. Kuchekar BS, Badhan AC, Mahajan HS. Mouth Dissolving Tablets: A Novel Drug Delivery System, *Pharma Times.*, June , 35, 2003.
58. Hayakawa E, Ohta M, Ito K, Tokuno S, Morimoto K, Watanabe V. Intrabuccally rapidly disintegrating tablet, WO Patent 9, 747, 287, 1997.
59. Hayakawa E, Ito K, Ohta M, Tokuno S, Morimoto K, Watanabe V. Intrabuccally rapidly disintegrating tablet, EU Patent 0, 914, 818, 1999.
60. Milovac J, Kovacic M, Kopitar Z, Urbancic-Smerkolj J, Lenardic A, Zorz M, Kofl Er B, Vene-Mozna A, Nikolic V, Lampret M, Meden B. Dispersible tablets of dihydroergotoxine methanesulfonate and of acid addition salts thereof, US Patent 5, 047, 247, 1991.
61. Kovacic M, Milovac J, Cvelbar P, Stalc A, Trost Z, Kopitar Z, Kofl Er B, Nikolic V, Lampret M, Lippai M. Dispersible cimetidine tablets, US Patent 5, 069, 910, 1991.
62. Gürsoy A. *Farmasötik Teknoloji-Temel Konular ve Dozaj Şekilleri, Kontrollü Salım Sistemleri Derneği Yayını*, 2, 349-362, 2004.
63. Bircan Y, Çomoğlu T. Formulation technologies of orally fast disintegrating tablets, *Marmara Pharmaceutical Journal*, 16, 77-81, 2012.

Received: 20.09.2012

Accepted: 06,02,2013