

Ağızda Dağılan Tabletler II: *In Vitro* ve *In Vivo* Değerlendirilmeleri

Received : 19.08.2010
Revised : 06.10.2010
Accepted : 07.10.2010

**Senem Sevtap Ölmez*, İmran Vural*^o, Selma Şahin*,
Aygün Ertuğrul**, Yılmaz Çapan***

Giriş

Oral yolla ilaç alımı hastalar tarafından en çok tercih ve kabul edilen uygulama yoludur. Ağız yolu ile kullanılan tablet şeklindeki katı dozaj şekilleri tüm farmasötik formüller arasında en büyük ve en önemli yeri tutarlar¹. Ağızda dağılan tabletler ağızda kısa sürede tükürükte dağılır/çözünür ya da disperse olur. Dağılmış/çözünmüş/disperse olmuş ilacı içeren tükürük daha sonra normal yolla yutulur².

Avrupa Farmakopesi'nde ağızda dağılan tabletler "orodispers tablet" olarak belirtilmekte ve "ağıza yerleştirilen ve ağızda yutmadan önce hızlı bir şekilde disperse olan kaplı olmayan tablet" olarak tanımlanmaktadır³. Amerika Besin ve İlaç Yönetmeliği'nde (United States Food and Drug Administration, FDA) ise "orally disintegrating tablets" olarak sınıflandırılmış ve "dilin üzerine yerleştirildiğinde -genellikle saniyeler içinde- hızla dağılan, tıbbi madde içeren katı dozaj şekli" olarak tanımlanmıştır⁴.

Ağızda hızla dağılan tabletler tükürükle temas ettiğinde hemen dağılacak ya da çözünecek şekilde tasarlandığı için tabletin çiğnenmesi ya da bütün tabletin yutulması için su içilmesi gerekmez. Yaşlı, felçli, yataklak hasta gibi yutamayan hastalar ve pediyatrik, geriyatrik ve psikiyatrik hastalar gibi yutmayı reddeden hastalarda veya yutma zorluğu (disfaji) sorunu olan hastalarda ağızda dağılan tabletlerin uygulanması kolaylık ve üstünlük sağlar⁵⁻⁶.

* Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, Ankara / Türkiye

** Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Ankara / Türkiye

^o Corresponding author: e-mail: imran@hacettepe.edu.tr

Genel olarak, dondurarak kurutma (liyofilizasyon), şekillendirme (moulding) ve direkt basım teknolojileri, ağızda dağılan tabletlerin hazırlanmasında yaygın olarak kullanılmaktadır^{6,8}. Süblimasyon, püskürterek kurutma, kristal lif, faz geçişi, üç boyutlu baskılama, kütle ekstrüzyon ADT hazırlama yöntemleri arasındadır⁷⁻⁸. Bu derlemede ADTlerin değerlendirilmesi için yapılan *in vitro* - *in vivo* çalışmalara değinilmiştir.

Tabletlerin Kırılmaya Karşı Direnci ve Friyabilite

Tabletlerin kırılmaya karşı direnci belli koşullar altında tabletleri kırmak için gerekli kuvvetin ölçümüne dayanarak sertlik tayini cihazı ile saptanmaktadır^{3, 9-13}.

Tablet friyabilite cihazı, iç çapı 283-291 mm, derinliği 36-40 mm arasında olan iç yüzü cilalı transparan sentetik polimerden yapılmış bir aletten oluşmaktadır³. Bu aletin bir yüzü çıkarılabilir olup tam merkezden dakikada 25 ± 1 devir yapacak şekilde kendisini döndüren bir motora bağlıdır. Dolayısıyla her bir dönüşte tabletler aletin içinde yuvarlanıp düşmekte ve aletin iç yüzüyle ve birbirleriyle çarpışmaktadır. Yöntemde tabletlerin deney öncesinde tozları alınır, tabletler tartılır ve cihaza bu tabletler yerleştirilir. 100 defa döndürüldükten sonra tabletler çıkarılıp tozu alınarak tekrar tartılır^{9-10, 12-14}. Genel olarak friyabilitenin % 1'in altında olması istenir. Higroskopik tabletler için nem kontrollü ortamda çalışmak gerekir³.

Bu testler direkt basım veya şekillendirme yöntemleriyle hazırlanan tabletler için daha uygundur ve dağılma zamanının artmaması için tablet sertliğini çok arttırmaktan kaçınmak gerekir. Şekillendirilmiş tabletler genellikle ıslak bir kütle oluşturmak için öncelikle çözücü (genellikle etanol veya su) ile nemlendirilmiş toz karışımının şekillendirilmiş tabakaların içinde konvansiyonel tabletlerden daha düşük basım kuvveti ile basılması yoluyla çözünür maddelerden hazırlanır¹⁵⁻¹⁶. Liyofilizasyon yöntemiyle hazırlanan ADTlere çok kırılğan olduklarından bu testler uygulanamaz. Liyofilizasyon yönteminde etkin madde bir taşıyıcı/polimerin sulu çözeltisinde çözülür veya disperse edilir¹⁶⁻¹⁷. Blister ceplerine doldurulduktan sonra sıvı azot altında dondurulur¹⁶. Dondurarak kurutulduktan sonra blister kapatılır.

Porözite Ölçümü

ADTlerde porözite ölçümü Civa Porözimetresi kullanılarak yapılabilir^{11, 18-20}. Tabletten porözitesi formülasyona suyun penetrasyon derecesini nispeten yansıttığından dağılma süresi ile ilişkilidir.

Diğer bir yöntem gaz piknometresi ile tablet basım kütlelerinin gerçek yoğunluğunun ($\rho_{\text{gerçek}}$) bulunarak, ölçülen ağırlık (m) ve hacminden (V) yararlanarak aşağıdaki eşitlik kullanılarak porözitenin (ϵ) hesaplanmasıdır²¹⁻²⁴.

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

Püskürterek kurutma, liyofilizasyon, süblimasyon ve kristal lif yöntemiyle hazırlanan ADTlerin poröziteleri diğer yöntemlerle hazırlananlara kıyasla daha fazladır. Püskürterek kurutma yönteminde eksipyanları içeren sulu karışım püskürterek kurutulmuş yüksek oranda poröz yapı elde edilir, bu poröz toz karışımına etkin madde eklenerek tablet basılır^{16, 25}. Süblimasyon yöntemiyle ADT hazırlanmasında, hızla süblime olan inert katı maddeler (örneğin; üre, kafur gibi) diğer tablet eksipyanları ile karıştırılarak karışım tablet olarak basıldıktan sonra süblime olan madde süblimasyon yolu ile uzaklaştırılarak poröz yapı tablet elde edilir²⁶⁻²⁷. Kristal lif yönteminde hızlı eritme ve döndürme ile polisakkarit veya sakkaritler iplik (*floss*) denilen matriks oluşturur. Bu işlemle hazırlanan tabletler yüksek oranda porözdürler ve tükürükle şekerlerin hızla çözünmesinden dolayı ağızda hoş bir tat bırakırlar¹⁶.

Çözünme Testi

ADTlerin çözünme testi için genellikle USP II (pedal) yöntemi ve 50 rpm pedal hızı önerilmektedir²⁸⁻²⁹. Düşük pedal hızları ile *in vitro* çözünme profillerinin arasındaki fark daha iyi ayırt edilebilmektedir. Ayrıca basket yönteminde tabletin hızla dağılması ile oluşan tablet parçaları basketin iç üst kısmında birikerek ve yeterli karışmayarak tekrarlanabilir çözünme sonuçlarının elde edilmesini engelleyebileceği bildirilmiştir. Çözünme ortamı pH'sı ve bileşimi için ADTlere özgü genel bir kayıt yoktur.

Su Absorplama Kapasitesi/Isınma Zamanının Tayini

Bu testte petri kabına dairesel kağıt yerleştirilip tablet kağıdın üzerine yerleştirilir. Oda sıcaklığında belirli hacimde distile su konular, suyun

tabletin tüm yüzeyini kapladığı süre ıslanma zamanı olarak kaydedilir^{19-21, 30}.

Su absorplama kapasitesi için ADT önce kuru olarak tartılır (W_{ilk}), tamamen ıslandıktan sonra tekrar tartılır (W_{son}) ve aşağıdaki eşitlik ile su absorplama kapasitesi hesaplanır¹⁹⁻²⁰:

$$\text{Su Absorplama Kapasitesi} = 100 (W_{son} - W_{ilk}) / W_{ilk}$$

ADTlerin Dağılma Zamanlarının Tayini

ADTlerin üretim, saklama, taşınma mekaniklerine dayanacak kadar yeterli sertlikte, bununla beraber hasta tarafından rahatlıkla yutulması için küçük parçalara dağılacak ya da çözünecek kadar yeterli kırılma eğilimine sahip olmalıdır³¹. ADT formülasyonu geliştirilmesinde dağılma zamanı tayini önemlidir.

1. *In Vivo* Dağılma Zamanı Tayini

In vivo dağılma zamanı tayini rastgele seçilen sağlıklı gönüllülerde yapılabilir^{19-20, 32-37}. Tabletler dilin üzerine yerleştirildikten sonra son granül parçalanana kadar süre ölçülür. Test sonunda gönüllülerin ağzını çalkalaması önerilir.

Etik kurul izni gerektirmesi ve yan etkisi fazla etkin maddeler içeren tabletlerin sağlıklı gönüllülerde uygulanması kısıtlamaları arasındadır.

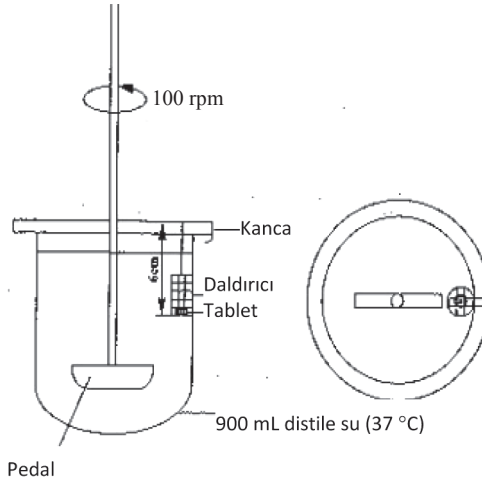
2. *In Vitro* Dağılma Zamanı Tayini Yöntemleri

2.1. Avrupa Farmakopesi (EP 6.0)

Avrupa Farmakopesi (EP 6.0)'da orodispers tabletler için dağılma zamanı tayini testinin konvansiyonel kaplı olmayan tabletlerdeki gibi olduğu ve örneklerin 3 dakikadan az sürede dağılması gerektiği bildirilmiştir³.

2.2. Modifiye Çözünme (Dissolüsyon) Testi Aleti ile Dağılma Tayini

Bu testte karıştırıcı olarak 100 rpm USP Aparat II (pedal) ve 37 °C'de 900 mL distile su kullanıldığı bildirilmiştir (Şekil 1)¹⁹⁻²⁰. Modifiye çözünme testi aletinde tablet bir daldırıcı (*sinker*) içine konularak cam kabın ortasına asılı olacak şekilde yerleştirilmekte ve dağılma zamanı, tabletin tamamen dağılıp daldırıcının eleğinden geçtiği süre olarak tespit edilmektedir¹⁹⁻²⁰.



Şekil 1
Modifiye dissolüsyon testi aleti ile dağılma tayini¹⁹⁻²⁰

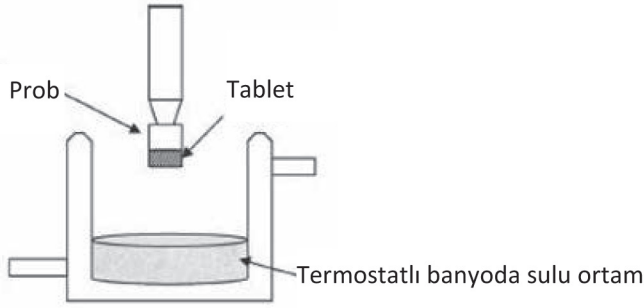
Que ve diğ. model ilaç olarak rizatriptan benzoat kullanarak hazırladıkları ADTler ile modifiye çözünme testi aleti kullanarak yaptıkları çalışmada, karıştırma hızı, batırıcı elek açıklığının çapı ve tablet sertliğinin dağılma zamanı üzerine etkili olduğunu, dağılma ortamının sıcaklığı ve batırıcının pozisyonunun dağılma zamanı üzerine etkisinin az olduğunu ve 50 rpm karıştırma hızında bu yöntemin *in vivo* dağılma zamanı ile iyi korele olduğunu bildirmişlerdir³⁸.

2.3. Texture Analiz Yöntemi

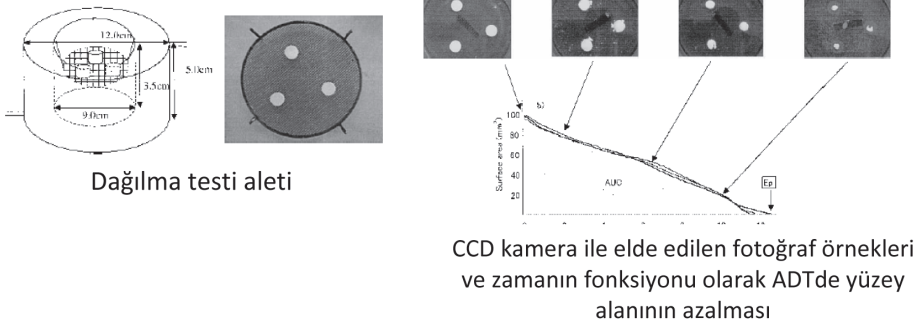
Bu yöntemde dağılmanın başlangıç ve bitiş noktasının tespit edilmesi için texture analiz aleti kullanılmaktadır (Şekil 2). Bir probun altına yapıştırılan tablet sabit basınç uygulayarak distile su içeren beherin tabanına doğru sıkıştırılır ve penetrasyon aralığı ölçülür. Tablet dağılmaya başladıkça prob sabit bir güç elde etmek için belirli bir mesafede hareket etmekte ve sıkışma aralığı artmaktadır. Alet tarafından oluşturulan zaman-aralık grafiğinden dağılmanın başlangıç ve bitiş zamanı belirlenir^{32, 39}.

2.4. CCD Kamera Yöntemi

Bu yöntemde dağılma aleti 37 ± 2 °C, 200 mL distile su içeren çelikten yapılmış dağılma kabı ve su içeren termostatlı dış kaptan oluşmaktadır (Şekil 3). Dağılma süresi boyunca CCD kamera ile elde edilen görüntüler bilgisayara aktarılır. Zamanın fonksiyonu olarak tabletin yüzey alanındaki

**Şekil 2**

Texture analiz yöntemi ile dağılma tayininde kullanılan alet^{32, 39}

**Şekil 3**

Kamera yöntemi ile dağılma tayini⁴⁰

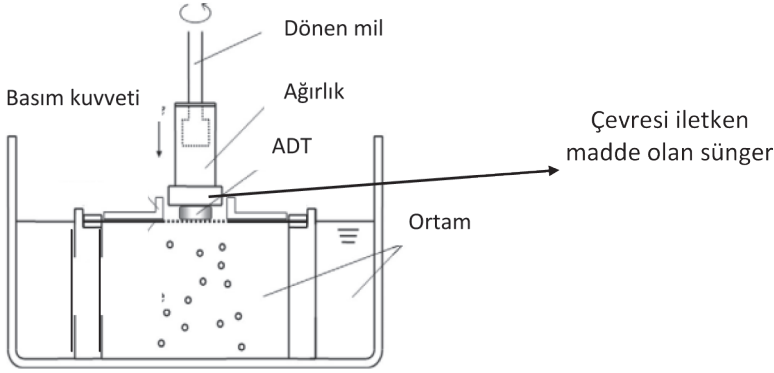
aşınmaya bağlı olarak elde edilen grafikler kullanılarak dağılma zamanı hesaplanmaktadır (Şekil 3)⁴⁰.

2.5. Dönen Mil (Rotary Shaft) Yöntemi

Bu yöntemde (Şekil 4) ADT delikli plaka üzerine yerleştirilir, tablet üzerinde mekanik stres oluşturmak için kullanılan dönen mil ile baskı uygulanır. Dönen milin altındaki ağırlığın ucunda çevresinde iletken madde olan bir sünger yer almaktadır. Ağırlık plaka ile temas edince elektrik sensörü ile dağılmanın sona erdiği an tespit edilir⁴¹⁻⁴².

ADT Klinik Çalışmalar

Ağızda dağılan tablet formülasyonlarının oral-özofageal kanalda davranışları, farmakokinetikleri, terapötik etkililikleri ve kabul edilebilirliklerine yönelik *in vivo* çalışmalar mevcuttur.



Şekil 4
Dönen mil yöntemi ile dağılma tayini aleti⁴²

Yapılan bir çalışmada asetaminofenin mikrokristalin selüloz ve küresel şeker granülleri ile hazırlanan ağızda dağılan tablet formülasyonlarının biyoyararlanımı tavşanlarda incelenmiştir. Çalışmada geliştirilen ağızda hızla dağılan asetaminofen tabletler ve konvansiyonel tabletler tavşanların direkt midesine uygulanmış ve ADTlerin konvansiyonel tabletlere kıyasla biyoyararlanımının eşit olduğu fakat daha hızlı absorbe olduğu bildirilmiştir (ADT t_{max} = 15 dak, konvansiyonel tablet t_{max} = 130 dak)⁴³. Başka bir çalışmada, dört farklı oral lorazepam tabletleri (referans tablet ve üç jenerik tablet) tavşanlara oral yolla uygulanarak biyoeşdeğerlikleri değerlendirilmiştir⁴⁴.

Golden ve Honigfeld'nin yaptıkları bir çalışmada, klozapinin 100 mg ağızda dağılan tablet formülasyonu klozapin 100 mg konvansiyonel tablet ile çoklu doz uygulamadan sonra şizofrenili hastalarda biyoeşdeğerlik açısından incelenmiş olup farmakokinetik profillerinin benzer olduğu gösterilmiştir⁴⁵.

Selegilin'in zydis teknolojisi ile hazırlanan ADT formülasyonunun oral mukozadan absorbe olabildiği, biyoyararlanımının konvansiyonel tablete kıyasla 13 kat fazla olduğu bildirilmiştir². 1.25 mg selegilin ADT'nin 10 mg konvansiyonel tablet ile terapötik eşdeğer olduğu ve ADT'in dozunun düşük olması ve mide öncesi absorbe olmasına bağlı olarak hepatik ilk geçiş etkisinden kurtulunması nedeniyle yan etkisi olan metabolit konsantrasyonunun da daha az olmasının klinik üstünlük sağladığı bildirilmiştir⁴⁶⁻⁴⁷.

Güçlü proton pompası inhibitörü olan lansoprazol ile sağlıklı gönüllülerde yapılan bir çalışmada enterik kaplı granül içeren hızla dağılan tablet formülasyonları enterik kaplı granül içeren kapsül ile karşılaştırılmış ve biyoeşdeğer oldukları gösterilmiştir⁴⁸. Ayrıca, hazırlanan hızla dağılan tablet formülasyonlarının oral kaviteden absorbe olmadığı gösterilmiştir. Lansoprazol ADTlerin hastalar tarafından tercih edildiği belirtilmiştir⁴⁹.

Antifungal olan griseofulvinin Y/S emülsiyonunun dondurarak kurutulmasıyla hazırlanan ağızda dağılan tabletinin sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmada konvansiyonel tablete kıyasla C_{maks} ve AUC_{0-a} 'sinin arttığı, t_{maks} 'ının azaldığı bildirilmiştir⁵⁰.

Şizofreni ve şizoafektif bozuklukta kullanılan risperidonun hasta uyuncunu arttırmak için geliştirilen ADTinin sağlıklı gönüllülerde ve hastalarda yapılan çalışmalarda konvansiyonel tablet ile biyoeşdeğer olduğu gösterilmiştir⁵¹.

Antipsikotik olan olanzapinin ağızda dağılan tabletinin şizofreni hastalarında yapılan bir çalışmada ağızda ortalama 15.78 saniyede dağılmaya başladığı ve hastalar tarafından kabul edilebilirliğinin iyi olduğu bildirilmiştir⁵². Başka bir çalışmada, olanzapinin konvansiyonel tableti ile ağızda dağılan tableti dilin üstüne veya dilaltına uygulanarak sağlıklı gönüllülerde karşılaştırılmış olup AUC_{0-8sa} 'leri arasında anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir⁵³. Bir vaka raporunda olanzapinin ADTnin kronik faranjit ile birlikte özofegal darlığı olan manik bir hastada başarılı bir şekilde kullanıldığı, tedaviye uyunc göstermeyen ve tıbbi bir nedenden ötürü ilacı yutamayan hastalar için ADTnin faydalı olabileceği bildirilmiştir⁵⁴.

Akut migren tedavisinde kullanılan sumatriptanın sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmada hızlı dağılan/çözünen tabletinin konvansiyonel tableti ile biyoeşdeğer olduğu ve doz sonrası erken dönemde absorpsiyonunun biraz daha hızlı olduğu bildirilmiştir⁵⁵.

Özet

Ağızda dağılan tebletler (ADT) hasta uyuncu üzerindeki belirgin etkilerinden dolayı oral katı dozaj şekilleri olarak dikkat çekicidirler. ADTler suya gereksinim olmadan tükürükte hızla dağılır ve/veya çözünür ve yutma zorluğu olanlar için üstünlük sağlar. ADTlerin karakterizasyonu

için standart bir sistem yok gibi gözükmemektedir. ADTlerin değerlendirilmesi friyabilite, sertlik, ıslanma zamanı, su absorpsiyon oranı, *in vitro* dağılma testi ve çözünme testi ile yapılabilir. Bu derleme, ADTlerin *in vitro* kalite kontrol testlerini ve klinik çalışmalarını özetlemektedir.

Anahtar Kelimeler: Ağızda dağılan tabletler, değerlendirme teknikleri, dağılma testi, klinik çalışmalar

Summary

Orally disintegrating Tablets II: *In Vitro* and *In Vivo* Evaluations

Orally disintegrating tablets (ODTs) are attractive oral solid dosage forms as it has significant impact on the patient compliance. ODTs disintegrate and/or dissolve rapidly in the saliva without the need for water and offer an advantage for populations who have difficulty in swallowing. There seems to be lack of a standardized system to characterize ODTs. Evaluation of ODTs can be done by friability, hardness, wetting time, water absorption ratio, *in vitro* disintegration test and dissolution test. The current article summarizes *in vitro* quality control tests and clinical studies for ODTs.

Keywords: Orally disintegrating tablets, evaluation techniques, disintegration test, clinical studies

KAYNAKLAR

1. Türkoğlu, M., "Tabletler ", Gürsoy, A.Z. (Eds.), Farmasötik Teknoloji, Temel Konular ve Dozaj Şekilleri İstanbul, Pıksel Bilişim Matbaacılık Reklamcılık ve Filmcilik Hizmetleri Ltd. Şti, (2004), Sayfa 349-362
2. Seager, H.: Drug-delivery products and the Zydis fast-dissolving dosage form, J Pharm Pharmacol, 50, 375-382 (1998)
3. Avrupa Farmakopesi (6th Ed), Strazburg, Fransa, (2007)
4. Guidance for Industry Orally Disintegrating Tablets, ABD Besin ve İlaç Yönetmeliği, CDER Data Standards Manual, (2008 Aralık)
5. Sastry, S.V., Nyshadham, J.R.Fix, J.A.: Recent technological advances in oral drug delivery - a review, Pharm Sci Technolo Today, 3, 138-145 (2000)
6. Bandari, S., Mittapalli, R.K., Gannu, R., Rao, Y.M.: Orodispersible tablets: An overview, Asian Journal of Pharmaceutics, 2-11 (2008)
7. Prajapati, B.G.Ratnakar, N.: A review on recent patents on fast dissolving drug delivery system, Int J PharmTech Res, 1, 790-798 (2009)

8. Goel, H., Rai, P., Rana, V., Tiwary, A.K.: Orally disintegrating systems: Innovations in formulation and technology, *Recent Patents on Drug Delivery & Formulation*, 2, 258-274 (2008)
9. Anand, V., Kandarapu, R., Garg, S.: Preparation and evaluation of taste-masked orally disintegrating tablets of prednisolone, *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2, 227-238 (2007)
10. Abdelbary, G., Prinderre, P., Eouani, C., Joachim, J., Reynier, J.P., Piccerelle, P.: The preparation of orally disintegrating tablets using a hydrophilic waxy binder, *Int J Pharm*, 278, 423-33 (2004)
11. Kuno, Y., Kojima, M., Ando, S., Nakagami, H.: Effect of preparation method on properties of orally disintegrating tablets made by phase transition, *Int J Pharm*, 355, 87-92 (2008)
12. Swamy, P.V., Shahidulla, S.M., Shirsand, S.B., Hiremath, S.N., Ali, Y.: Orodispersible tablets of carbamazepine prepared by direct compression method using 3² full factorial design, *Dhaka Univ J Pharm Sci*, 7, 1-5 (2008)
13. Jadon, R.S., Vediğ.: Taste masking of Lornoxicam by polymer carrier system and formulation of oral disintegrating tablets, *Int J Drug Del*, 1, 27-31 (2009)
14. Gohel, M., Parikh, R., Brahmbhatt, B., Shah, A.: Improving the tablet characteristics and dissolution profile of ibuprofen by using a novel coprocessed superdisintegrant: A technical note, *AAPS PharmSciTech*, 8, 13 (2007)
15. Dobbetti, L.: Fast melting tablets: Developments and technologies, *Pharm Technol Drug Deliv*, 44-50 (2001)
16. Gupta, A., Mishra, A.K., Gupta, V., Bansal, P., Singh, R., Singh, A.K.: Recent Trends of Fast Dissolving Tablet - An Overview of Formulation Technology, *International Journal of Pharmaceutical & Biological Archives*, 1, 1 - 10 (2010)
17. Sznitowska, M., Placzek, M., Klunder, M.: The physical characteristics of lyophilized tablets containing a model drug in different chemical forms and concentrations, *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research*, 62, 25-29 (2005)
18. Corveleyn, S., Remon, J.P.: Formulation and production of rapidly disintegrating tablets by lyophilisation using hydrochlorothiazide as a model drug, *Int J Pharm*, 152, 215-225 (1997)
19. Bi, Y., Sunada, H., Yonezawa, Y., Danjo, K., Otsuka, A., Iida, K.: Preparation and evaluation of a compressed tablet rapidly disintegrating in the oral cavity, *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 44, 2121-7 (1996)
20. Sunada, H., Bi, Y.: Preparation, evaluation and optimization of rapidly disintegrating tablets, *Powder Technol*, 122, 188-198 (2002)
21. Schiermeier, S., Schmidt, P.C.: Fast dispersible ibuprofen tablets, *Eur J Pharm Sci*, 15, 295-305 (2002)
22. Bi, Y.X., Sunada, H., Yonezawa, Y., Danjo, K.: Evaluation of rapidly disintegrating tablets prepared by a direct compression method, *Drug Dev Ind Pharm*, 25, 571-581 (1999)
23. Sugimoto, M., Narisawa, S., Matsubara, K., Yoshino, H., Nakano, M., Handa, T.: Development of manufacturing method for rapidly disintegrating oral tablets using the crystalline transition of amorphous sucrose, *Int J Pharm*, 320, 71-8 (2006)
24. Bi, Y., Yonezawa, Y., Sunada, H.: Rapidly disintegrating tablets prepared by the wet compression method: Mechanism and optimization, *J Pharm Sci*, 88, 1004-1010 (1999)
25. Wagh, M.A., Dilip, K.P., Salunkhe, K.S., Chavan, N.V., Daga, V.R.: Techniques used in orally disintegrating drug delivery system, *International Journal of Drug Delivery*, 2, 98-107 (2010)

26. Bharawaj, S., Jain, V., Sharma, S., Jat, R.C.Jain, S.: Orally disintegrating tablets: A review, *Drug Invention Today*, 2, 81-88 (2010)
27. Rao, N.G.R., Ketan, T.Suresh, D.K.: Formulation and evaluation of mouth dissolving tablets of metoprolol tartrate by sublimation method, *International Journal of Pharma and Bio Sciences*, 1, 1-14 (2010)
28. Siewert, M., Dressman, J., Brown, C.K.Shah, V.P.: FIP/AAPS guidelines to dissolution / in vitro release testing of novel / special dosage forms, *AAPS Pharm Sci Tech*, 4, Article 7 (2003)
29. Klancke, J.: Dissolution Testing of Orally Disintegrating Tablets, *Dissolution Technol*, 10, 6-8 (2003)
30. Rawas-Qalaji, M.M., Simons, F.E.Simons, K.J.: Fast-disintegrating sublingual tablets: effect of epinephrine load on tablet characteristics, *AAPS PharmSciTech*, 7, E41 (2006)
31. Fu, Y., Yang, S., Jeong, S.H., Kimura, S.Park, K.: Orally fast disintegrating tablets: developments, technologies, taste-masking and clinical studies, *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst*, 21, 433-76 (2004)
32. Abdelbary, G., Eouani, C., Prinderre, P., Joachim, J., Reynier, J.Piccerelle, P.: Determination of the in vitro disintegration profile of rapidly disintegrating tablets and correlation with oral disintegration, *Int J Pharm*, 292, 29-41 (2005)
33. Que, L., Wu, W., Cheng, X.Hu, T.: Evaluation of disintegrating time of rapidly disintegrating tablets by a paddle method, *Pharm Dev Technol*, 11, 295-301 (2006)
34. Okuda, Y., Irisawa, Y., Okimoto, K., Osawa, T.Yamashita, S.: A new formulation for orally disintegrating tablets using a suspension spray-coating method, *Int J Pharm*, 382, 80-87 (2009)
35. Shu, T., Suzuki, H., Hironaka, K.Ito, K.: Studies of rapidly disintegrating tablets in the oral cavity using co-ground mixtures of mannitol with crospovidone, *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 50, 193-8 (2002)
36. Sugimoto, M., Narisawa, S., Matsubara, K., Yoshino, H., Nakano, M.Handa, T.: Effect of formulated ingredients on rapidly disintegrating oral tablets prepared by the crystalline transition method, *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 54, 175-80 (2006)
37. Fukami, J., Yonemochi, E., Yoshihashi, Y.Terada, K.: Evaluation of rapidly disintegrating tablets containing glycine and carboxymethylcellulose, *Int J Pharm*, 310, 101-9 (2006)
38. Que, L., Wu, W., Cheng, X.Hu, T.: Evaluation of disintegrating time of rapidly disintegrating tablets by a paddle method, *Pharmaceutical Development and Technology*, 295-301 (2006)
39. El-Arini, S.K.Clas, S.D.: Evaluation of disintegration testing of different fast dissolving tablets using the texture analyzer, *Pharm Dev Technol*, 7, 361-71 (2002)
40. Morita, Y., Tsushima, Y., Yasui, M., Termoz, R., Ajioka, J.Takayama, K.: Evaluation of the disintegration time of rapidly disintegrating tablets via a novel method utilizing a CCD camera, *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 50, 1181-6 (2002)
41. Narazaki, R., Harada, T., Takami, N., Kato, Y.Ohwaki, T.: A new method for disintegration studies of rapid disintegrating tablet, *Chem Pharm Bull*, 52, 704-707 (2004)
42. Harada, T., Narazaki, R., Nagira, S., Ohwaki, T., aoki, S.Iwamoto, K.: Evaluation of the disintegration properties of commercial famotidine 20 mg orally disintegrating tablets using a simple new test and human sensory test, *Chem Pharm Bull*, 54, 1072-1075 (2006)
43. Ishikawa, T., Koizumi, N., Mukai, B., Utoguchi, N., Fujii, M., Matsumoto, M., Endo, H., Shirotake, S.Watanabe, Y.: Pharmacokinetics of acetaminophen from rapidly

- disintegrating compressed tablet prepared using microcrystalline cellulose (PH-M-06) and spherical sugar granules, *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 49, 230-2 (2001)
44. Ventura, C.A., Giannone, I., Musumeci, T., Pignatello, R., Puglisi, G.: Technological evaluation and equivalence assessment of lorazepam tablets in rabbits, *Pharmazie*, 62, 515-8 (2007)
 45. 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 Invest*, 28, 231-239 (2008)
 46. Clarke, A., Brewer, F., Johnson, E.S., Mallard, N., Hartig, F., Taylor, S., Corn, T.H.: A new formulation of selegiline: Improved bioavailability and selectivity for MAO-B inhibition, *J Neural Transm*, 110, 1241-1255 (2003)
 47. Lew, M.F.: Selegiline orally disintegrating tablets for the treatment of Parkinson's disease, *Expert Rev Neurother*, 5, 705-12 (2005)
 48. Iwasaki, K., Yoshikawa, Y., Shibata, N., Takada, K., Sakurai, Y., Takagi, N., Irie, S., Nakamura, K.: Evaluation of fast disintegrating lansoprazole tablet in human subjects, *Drug Metab Pharmacokinet*, 19, 227-35 (2004)
 49. Baldi, F., Malfertheiner, P.: Lansoprazole fast disintegrating tablet: a new formulation for an established proton pump inhibitor, *Digestion*, 67, 1-5 (2003)
 50. Ahmed, I.S., Aboul-Einien, M.H.: In vitro and in vivo evaluation of a fast-disintegrating lyophilized dry emulsion tablet containing griseofulvin, *Eur J Pharm Sci*, 32, 58-68 (2007)
 51. Thyssen, A., Remmerie, B., D'Hoore, P., Kushner, S., Mannaert, E.: Rapidly disintegrating risperidone in subjects with schizophrenia or schizoaffective disorder: a summary of ten phase I clinical trials assessing taste, tablet disintegration time, bioequivalence, and tolerability, *Clin Ther*, 29, 290-304 (2007)
 52. Chue, P., Jones, B., Taylor, C.C., Dickson, R.: Dissolution profile, tolerability, and acceptability of the orally disintegrating olanzapine tablet in patients with schizophrenia, *Can J Psychiatry*, 47, 771-4 (2002)
 53. Markowitz, J.S., DeVane, C.L., Malcolm, R.J., Gefroh, H.A., Wang, J.S., Zhu, H.J., Donovan, J.L.: Pharmacokinetics of olanzapine after single-dose oral administration of standard tablet versus normal and sublingual administration of an orally disintegrating tablet in normal volunteers, *J Clin Pharmacol*, 46, 164-71 (2006)
 54. Shen, Y.C., Lee, M.Y., Lin, C.C., Chen, C.H.: Orally disintegrating olanzapine for the treatment of a manic patient with esophageal stricture plus chronic pharyngitis, *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 31, 541-2 (2007)
 55. Barbanti, P., Le Pera, D., Cruccu, G.: Sumatriptan fast-disintegrating/rapid-release tablets in the acute treatment of migraine, *Expert Rev Neurother*, 7, 927-34 (2007)