

Ağızda Dağılan Tabletlerde Formülasyon Tasarımı ve Tat Değerlendirilmesi

Çağla KAZAZ*, Meltem OCAK**, Burcu MESUT**, Yıldız ÖZSOY**°

Formulation Design And Taste Assessment In Orally Disintegrating Tablets

SUMMARY

Orally disintegrating tablet (ODT) formulations are solid dosage forms that disintegrate or dissolve less than a minute, require no water or chewing during administration. If active agent is absorbed from oral mucosa, first pass effect is eliminated providing rapid onset of action. ODT's offer ease of medication for patients that having difficulties when swallow tablets like pediatric and geriatric patients, mentally ill and/or bedridden patients. ODT's and ODT technologies become very popular with the advantages of taste masking, simple production, patient compliance etc. Most of the drugs are bitter in taste and it can be problematic according to the formulation design. It's very important to ensure acceptable taste for bitter drugs. Because of the bitter taste, patients refuse to take their drugs therefore treatment procedure is negatively affected. Taste factor is directly related to patient acceptance, compliance and efficacy. Taste masking issue in ODT's is adressed with some taste masking techniques and appropriate agents addition in formulation. According to the drug, way of administration and drug compactibility these agents and techniques are selected. There are in vivo and in vitro methods for taste masking assessment in ODT's. In this review, general properties of the ODTs, formulation design, production techniques, taste masking approaches and taste masking assessment are discussed.

Key Words: Oral drug administration, orally disintegrating tablets, ODT formulation design, taste masking, taste masking techniques, taste assessment.

Ağızda Dağılan Tabletlerde Formülasyon Tasarımı ve Tat Değerlendirilmesi

ÖZ

Ağızda dağılan tablet (ODT) formülasyonları; kullanımları sırasında suya ve çiğnemeye ihtiyaç duyulmadan bir dakikadan daha kısa sürede dağılan veya çözünen katı dozaj formlarıdır. ODT'ler ile etken madde ağız mukozasından absorbe oluyorsa ilk geçiş etkisine uğramadan kana karışır ve etkinin hızla başlaması sağlanır. Bu nedenle pediatrik ve geriyatrik hastalar gibi yutma güçlüğü çeken hastalarda, mental bozukluğu olan veya yatalak hastalarda rahatlıkla kullanılabilirler. Tat maskeleyme ve kullanım kolaylığı sağlamaları, hasta uyuncunu olumlu yönde etkilemeleri ve üretimlerinin kolaylığı ODT'lerin tercih edilebilirliğinin artmasına, buna bağlı olarak da birçok ODT teknolojisinin gelişmesine neden olmuştur. Oral yolla uygulanan birçok ilacın tadının acı olması, formülasyonları açısından sorunlara neden olmaktadır. Acı tada sahip ilaçların kabul edilebilir bir tatla uygulanabilmesini sağlamak hastalar açısından çok önemlidir. Tat problemleri yüzünden çok sayıda hasta ilaçlarını kullanmayı reddetmekte bu yüzden tedavinin etkinliği de azalmaktadır. Tat faktörü farmasötik açıdan ilacın kabul edilebilirliğini, hastanın tedaviye uyuncunu ve tedavinin etkinliğini belirlemektedir. ODT'lerde uygun ajanlar eklenerek ve bazı teknikler kullanarak tadı acı olan ilaç etken maddelerinin tatları maskelenilmektedir. İlaça, uygulama yoluna, ilacın tat maskeleyici ajanla sıkıştırılabilirliğine bağlı olarak bu tekniklerden biri seçilmektedir. Bununla birlikte ODT'lerde tat maskelenmesinin değerlendirilmesinde kullanılan in vivo ve in vitro metotlar bulunmaktadır. Bu çalışmada, ODT'lere ait genel özellikler, formülasyon tasarımı ve üretim teknikleri ile birlikte, tat maskeleyme yaklaşımları ve tat maskelenmesinin değerlendirilmesi ele alınmıştır.

Anahtar kelimeler: Oral ilaç uygulaması, ağızda dağılan tabletler, ODT formülasyon tasarımı, tat maskeleyme, tat maskeleyme teknikleri, tat değerlendirmesi

Received: 09.03.2019

Revised: 04.04.2019

Accepted: 05.04.2019

* Ali Raif İlaç Sanayi, İstanbul, Çağla Kazaz ORCID: 0000-0001-9196-6422,

** İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı,

Meltem Ocak ORCID:0000-0001-9214-3938, Burcu Mesut ORCID:0000-0003-2838-1688, Yıldız Özsoy ORCID: 0000-0002-9110-3704,

° Corresponding Author: Yıldız ÖZSOY

Tel: 0212 440 00 00, 13498, Faks: 0212 440 02 52, E-mail: yozsoy@istanbul.edu.tr

GİRİŞ

Oral ilaç uygulaması; doğru dozlama sağlanması, hastanın kolayca ve kendi başına ilacı uygulaması ile hasta uyuncunu artırması, invazif olmaması ve üretim açısından düşük maliyet sağlanması gibi birçok avantajdan dolayı günümüzde en çok tercih edilen ilaç uygulama yoludur (Nayak ve Manna 2011). Oral ilaç uygulamalarının çoğunu tabletler ve sert jelatin kapsüller oluşturmaktadır (Hirani ve ark. 2009). Hasta grupları arasında çocuklar ve yaşlılar ile birlikte psikolojik ve mental rahatsızlıkları olan hastalar, yatalak hastalar, suya erişimi zor olan ve sürekli seyahat eden hastalar da bulunmaktadır. Bu hasta gruplarında tablet ve kapsül gibi konvansiyonel ilaçların suyla içilerek sürekli kullanımı sınırlı olmaktadır. Bu nedenle, bu hastaların ilaçlarını kullanmalarını kolaylaştırarak tedaviye uyuncularını ve dolayısıyla yaşam kalitelerini artıracak alternatif dozaj formlarının geliştirilmesi üzerinde çok sayıda çalışma yapılmaktadır. Yapılan çalışmalar sonucu geliştirilen alternatif dozaj formlarına örnek olarak ağızda dağılan tabletler (ODT'ler), mini tabletler, mikropartiküler sistemler, filmler, efervesan tabletler ve çiğneme verilebilmek ile birlikte yapılan çalışmaların çoğunda "ODT'ler" üzerinde yoğunlaşıldığı görülmektedir (Pahwa ve ark. 2010, Liu ve ark. 2014). Ayrıca ek olarak hasta popülasyonları ile yapılan pazar araştırmalarında hastaların yarısından fazlası konvansiyonel tablet, şurup, kapsül gibi dozaj formları yerine ağızda dağılan tabletleri tercih ettikleri belirtilmektedir (Hirani ve ark. 2009).

Ağızda Dağılan Tabletler

Ağızda dağılabilen tabletler; Ağızda eriyen tabletler (Melt-in-mouth tablets), Ağızda dağılan/çözünen tabletler (Mouth dissolving tablets), Hızlı çözünen tabletler (Rapid disintegrating tablets), Orodispersibl tabletler (Orodispersible tablets, Orally disintegrating tablets) ve Hızlı dağılan tabletler (Quick disintegra-

ting tablets) olarak da bilinirler (Çulcu ve Çomoğlu 2010).

İlaç Değerlendirme ve Araştırma Merkezi'ne göre (CDER) ağızda dağılan tabletleri "Dilin üzerine yerleştirildiğinde hızlı bir şekilde, genellikle saniyeler içinde dağılabilen etken madde içeren katı dozaj formları" olarak tanımlanmaktadır. Avrupa Farmakopesi'ne (EP) göre bu tanım "Ağıza yerleştirildiğinde yutulmadan önce üç dakika içerisinde hızla dağılan tabletler" şeklindedir. Amerikan Farmakopesi (USP) ise ODT'ler için *in vitro* dezentegrasyon süresini yaklaşık 30 saniye veya daha az olarak kabul etmektedir (Srivastava ve ark. 2014, Slavkova ve Breitung 2015).

ODT'ler tükürük sayesinde mukozal yüzeyin nemi ile temas ettiğinde ilacı çiğnemeye veya suya ihtiyaç duymadan hızlı bir şekilde dağılarak ilacın salımını sağlarlar (Singh ve ark. 2016). İlacın oral kavitede tükürükte çözünmesi, ilacın dissolüsyonunu ve pre-gastrik absorpsiyonunu sağlamaktadır, dolayısıyla bukkal, faringeal ve gastrik bölgeler birçok ilaç için absorpsiyon bölgesidir. Bu nedenle hepatik ilk geçiş etkisi elimine edilir ve biyoyararlanım artırılır (Tablo 1). ODT'lerin diğer katı dozaj formlarına göre avantajları ve dezavantajları Tablo 1'de özetlenmiştir. ODT'ler pazara 1980'li yıllarda girmiştir ve ihtiyaçlar doğrultusunda pazardaki payları artmaktadır. FDA'dan ilk onay alan ODT formülasyonu 1996 yılında Loratadin etken maddesi içeren "Claritin Zydis ODT" dir. Bunu 1997 yılında onay alan Klonezapam Zydis ODT (Klonopin) ve 1998 yılında onay alan Rizatriptan Zydis ODT (Maxalt) takip etmektedir (Abay ve Uğurlu 2015). ODT'lere ait dünya pazarının %92'lik kısmı üç terapötik kategoriye ayrılmaktadır bunlar; Santral Sinir Sistemi (%50'lik Pazar payı), Gastrointestinal Sistem (%29'luk Pazar payı) ve Onkoloji (%13'lük Pazar payı)'dir (Srivastava ve ark. 2014).

Tablo 1. Ağızda Dağılan Tabletlerin Avantajları ve Dezavantajları

Avantajlar (Nagar ve ark. 2011, Pandey ve Dahiya 2016)
• Konvansiyonel dozaj formlarına göre tabletin yutulması için suya ihtiyaç duyulmaması
• Tat maskeleyme için uygun olması ve ağızda kabul edilebilir bir tat bırakabilmesi
• Pediatrik, yetişkin, geriatrik ve akıl hastalığı olan hastalar gibi değişik hasta gruplarına kolay uygulanabilmesi
• Uygulamadan sonra oral kavitede kalıntı bırakmaması
• Yutulduğunda fiziksel engelleme ile rahatsızlık hissi oluşturmaması bu yüzden daha güvenli olmaları
• Ağızda hızlı dağılımlarıyla ilacın dissolüsyonunu ve absorpsiyonunu hızlandırmaları böylece etkinin çabuk başlaması
• Tükürüğün mideye doğru hareketi ile ilacın bir miktarının ağız, farinks ve özofagusta emilmesi böylece biyoyararlanımın artması, dozun azalması ile ilacın yan etkilerinin azalması
• Konvansiyonel prosesler ve ambalajlama ekipmanları kullanılarak tabletlerin minimum maliyette üretilmesi
• Yüksek ilaç yüklemesine imkan vermeleri
• Sıvı ilaçlara kıyasla daha doğru dozlama yapılması, daha kolay uygulanması ve taşınması

• Sürekli salım ve kontrollü salım için uygun olmaları
• Farklı ürün formu ile iş fırsatları oluşturma, patent-süresi uzatma ve ürün yaşam döngüsü yönetiminde yenilik sağlama
Dezavantajlar (Ölmez ve Vural 2009, Srivastava ve ark. 2014, Pandey ve Dahiya 2016)
• ODT'ler sıcaklık ve neme hassastır.
• Çoğunlukla mekanik kuvvetleri yetersizdir, bu nedenle dikkatli bir taşımaya gerek duyarlar.
• Formülasyona göre oral kavitede istenmeyen tat ve pürüzlülük hissi bırakabilirler.
• Yüksek dozlarda ilaçları ODT olarak formüle etmek oldukça zordur. (örn; antibiyotikler)
• Ağız kuruluğu çeken veya eş zamanlı antikolinergik ilaç kullanan hastalar için ODT'ler doğru bir tercih olmamaktadır.
• Liyofilizasyon gibi özel tekniklerle üretilen ODT'ler özel üretim ve ambalaj gerektirdikleri için maliyet artmaktadır.

Tabletin ağızda dağılılabile özelliği tablet matrisi içerisine suyun hızlı bir şekilde girerek poröz bir yapı oluşturması ve hızlı bir dezentegrasyon sağlamasına bağlıdır. Bu yüzden, ODT geliştirilmesindeki yaklaşımlar, tablet matrisindeki poröz yapının artırılması, uygun dağıtıcı ajanın ve suda çözünen yardımcı maddelerin formülasyonda kullanılmasıdır. Dolayısı ile ODT'lerin performansı üretimlerinde kullanılan teknoloji ile de ilgilidir (Srivastava ve ark. 2014). Farklı prensiplere dayanan çeşitli üretim teknikleri bulun-

maktadır ve bunlar ODT'lere ait mekanik dayanıklılık, stabilite, ağızda bırakılan his, tat, yutulabilirlik, çözünme hızı profili ve biyoyararlanım gibi özelliklerin farklı olmasından sorumludur (Tablo 2). Üretim teknolojileri genel olarak patentli ve patentli olmayan temel teknolojiler olarak sınıflandırılmaktadır ve sınıflandırmaya ait teknolojiler başlıklar halinde Tablo 2'deki gibi özetlenebilmektedir (Pandey ve Dahiya 2016).

Tablo 2. ODT Üretim Teknolojileri (Fu ve ark. 2004, Srivastava ve ark. 2014, Pandey ve Dahiya 2016)

Temel Teknolojiler	Patentli Teknolojiler	
1. Dondurarak Kurutma (Liyofilizasyon)	1. Zydis Teknolojisi	12. Dispersible Tablet Teknolojisi
2. Kalıba Dökme	2. Orasolv Teknolojisi	13. Nanokristal Teknolojisi
3. Sprey Kurutma	3. Durasolv Teknolojisi	14. EFVDAS Teknolojisi
4. Kütle Ekstrüzyonu	4. Flashdose Teknolojisi	15. Multiflash Teknolojisi
5. Pamuk Şeker Prosesi	5. Wowtab Teknolojisi	16. Zipler Teknolojisi
6. Kompresyon Yöntemi	6. Flashtab Teknolojisi	
6.1. Eriterek Granülasyon	7. Oraquick Teknolojisi	
6.2. Faz Geçişi	8. Lyoc Teknolojisi	
6.3. Süblimasyon	9. Frosta Teknolojisi	
6.4. Granülasyon	10. Advatab Teknolojisi	
6.5. Direkt Baskı	11. Pharmaburst Teknolojisi	
6.6. Nem Uygulaması		
6.7. Sinterleme		

Ağızda Dağılan Tabletlerde Formülasyon Tasarımı Ve Tat Maskeleye Uygulamaları

ODT formülasyon tasarımında ve tat maskeleye uygulamalarında birçok parametre rol almaktadır.

Ağızda Dağılan Tabletlerde Etken Madde Seçimi

İlaçların birçok özelliği ODT'lerin performansını etkileyebilmektedir. Örneğin, çözünürlük, kristal

morfolojisi, partikül boyutu, higroskopiklik, basılabilirlik ve ilacın yığın dansitesi tablet dayanıklılığı ve dağılması gibi final tablet karakteristiklerini etkiler (Parkash ve ark. 2011). ODT formülasyonları için uygun sayılabilen ilaçlara özgü nitelikler bulunmaktadır (Tablo 3). ODT'ler için seçilebilecek ilacın sahip olması gereken ideal özellikler Tablo 3'te özetlenmiştir (Nagar ve ark. 2011, Parkash ve ark. 2011).

Tablo 3. ODT'ler için ideal etken madde karakteristikleri (Nagar ve ark. 2011, Parkash ve ark. 2011)

• Tadı acı olmamalı
• Dozu 20 mg'dan az olmalı
• Molekül ağırlığı düşük-orta aralıkta olmalı
• Suda ve tükürükte iyi bir çözünürlük göstermeli
• Oral kavite pH değerinde kısmen iyonize olmamalı
• Gastrointestinal bölgenin üst kısımlarında difüze olmalı ve dağılım göstermeli (log > 1, ya da tercihen > 2 olmalı)
• Mukozal dokuya penetre olabilmeli
• Genellikle Biyofarmasötik sınıflandırma Sistemi'ne göre Sınıf I veya II'ye dahil olmalı

Ağızda Dağılan Tabletlerde Yardımcı Madde Seçimi

ODT'lerin hızlı bir şekilde çözünme özelliğine sahip olması için, suyun tablet matrisine hızlı bir şekilde absorpsiyonu gereklidir bu yüzden uygun dağıtıcı ajan ve suda çözünen yardımcı maddelerin formülasyonda yer almasıyla tabletin poröz yapısı olabildiğince artırılmaktadır. ODT formülasyonları en az bir süperdağıtıcı, bir dilüent, bir kaydırıcı, bir permeabilite artırıcı ajan, tatlandırıcılar ve aromalar gibi yardımcı maddeler içermektedir (Pandey ve Dahiya 2016) (Tablo 4). Bu yardımcı maddeler genel olarak tüm etken maddeler ile kullanılabilir.

ancak bazı etken maddeler ile çalışıldığında tat maskeleyici ajanları kullanılmasına gerek duyulmaktadır (Panigrahi ve ark. 2010). ODT'lerde kullanılacak yardımcı maddelerin seçilme kriterleri; hızlı bir şekilde dağılma yeteneği, kendi özelliklerinin yer aldığı ağızda dağılan tabletin etkinliğini ve organoleptik özelliklerini bozmaması, etken maddeyle ve diğer yardımcı maddeler ile etkileşmemesi, istenilen bütünlüğü ve ürünün stabilitesini olumsuz yönde etkilememesi ve 30-35°C arasında değişen erime derecesine sahip olmasıdır (Yapar, 2014). ODT formülasyonlarında yer alan yardımcı maddeler ve fonksiyonları Tablo 4'te detaylandırılmıştır.

Tablo 4. Ağızda Dağılan Tabletlerde Kullanılan Yardımcı Maddeler ve Fonksiyonları

Yardımcı Maddeler	Fonksiyonları	Kullanım Oranları
Dolgu Maddeleri	Ağızda dağılma özelliğini iyileştirerek tabletin yapısal karakteristiklerini düzenlerler, formülasyondaki etken madde konsantrasyonunu azaltırlar ayrıca maliyetin düşürülmesine yardımcı olurlar. Örneğin; sprey kurutulmuş mannitol, sorbitol, ksilitol, kalsiyum karbonat, magnezyum karbonat, kalsiyum fosfat, magnezyum trisilikat, kalsiyum sülfat, prejelatinize nişasta, alüminyum hidroksit. (Rewar ve ark. 2014, Aseri ve ark. 2016).	%10-90
Dağıtıcılar/ Süper Dağıtıcılar	Dağıtıcılar tek başlarına ya da karışımları halinde tabletlerin hızlı bir şekilde dezentegrasyonunu ve etken maddenin hızlı bir şekilde salınmasını sağlamaktadır. Dağıtıcılar sentetik, doğal ve birlikte işlenmiş (koproses) şeklinde sınıflandırılabilir (Kumar ve ark. 2013). Sentetik dağıtıcılar; sodyum nişasta glikolat, kroskarmelloz sodyum, çapraz bağlı polivinilpirolidon, düşük süstitisyonlu hidroksipropil selüloz, mikrokristalin selüloz, kısmen prejelatinize nişasta, çapraz bağlı aljinik asit ve modifiye edilmiş reçine. Doğal dağıtıcılar; gellan zamkı, keçiyoynuzu zamkı, ksantan zamkı, guar zamkı, karaya zamkı, agar, soya polisakkariti. Koproses dağıtıcılar; Ran Explo-STM (mikrokristalin selüloz, silika ve sodyum nişasta glikolat), PanExcea MH300GTM (mikrokristalin selüloz, hidroksipropilmetil selüloz ve krosprovidon), kitozan ve aljinat kompleksi, kroskarmelloz sodyum ve krosprovidon kombinasyonu, pirinç nişastası: PEG 1500: aerosil örnekleri verilebilir (Yapar 2014).	%1-10
Kaydırıcılar	ODT'lerin ağızda dağılmasıyla birlikte daha kolay yutulabilir olmalarına yardımcı olmaktadır. Kaydırıcılar ağızda pütürlülük hissini engeller ve ilacın ağızdan mideye doğru taşınmasını sağlarlar (Rewar ve ark. 2014). Örneğin; stearik asit, magnezyum stearat, çinko stearat, kalsiyum stearat, talk, polietilen glikol, sıvı parafin, magnezyum lauril sülfat, koloidal silikon dioksit, sodyum stearil fumarat (Srivastava ve ark. 2014).	%0.1-0.5

Emülsifiyan Ajanlar	Emülsifiyan ajanlar hızlı dağılma ile çiğneme, yutma ya da su içilmesine ihtiyaç duyulmadan ilaç salımının sağlanmasına yardımcı olurlar. Ayrıca karışmayan tozların stabilizasyonu ve biyoyararlanımın artırılmasında faydalıdır. Örneğin; sodyum lauril sülfat (sodyum dodesil sülfat), polioksietilen sorbitan yağ asidi esterleri (Tween'ler), sorbitan yağ asidi esterleri (Span'lar), polioksietilen stearatlar (Rewar ve ark. 2014; Srivastava ve ark. 2014).	%0.05-15
Tatlandırıcılar ve Aromalar	Tatlandırıcılar, aromalar ve tat maskeleyici ajanlar kullanıldıkları ürünlerin tadını iyileştirmeleri ile ilaçların hastalar tarafından daha tercih edilebilir bir nitelikte olmasını sağlamaktadır. Bu yardımcı maddelerin kullanılması bazı etken maddelerin istenmeyen tatlarının tolere edilebilmesine yardımcı olmaktadır (Panigrahi ve ark. 2010; Aseri ve ark. 2016). Tatlandırıcılar; mannitol, sorbitol, ksilitol, izomalt, sukroz gibi doğal tatlandırıcılar; aspartam, sukraloz, sakarin, siklamat, asesülfam gibi sentetik tatlandırıcılar. Aromalar; doğal ve sentetik meyve aromaları (çikolata, nane, limon, çilek, portakal).	k.m. ^a
Renklendiriciler	Genellikle tabletlerin organoleptik özelliklerini ve görünümünü iyileştirmek, belirtici bir unsur oluşturmak için kullanılmaktadır. Örneğin; gün batımı sarısı, eflatun, kırmızı demir oksit ve Ponceau 4 R (Aseri ve ark. 2016).	k.m. ^a

^ak.m: kafi miktarda.

Ağızda Dağılan Tablet Formülasyon Tasarımında Kritik Nitelikler

ODT'lerde formülasyon tasarımı ilaç etken maddesi ve yardımcı maddelerine ait karakteristik özellikler dışında üretim ve sanayiye uygulanabilirlik, tat, hastalarda kullanım kolaylığı ve maliyet gibi birçok özelliğe bağlı olmaktadır (Tablo 5). ODT Formülasyon tasarımında dikkat edilecek kritik nitelikler Tablo 5'te özetlenmiştir.

likler dışında üretim ve sanayiye uygulanabilirlik, tat, hastalarda kullanım kolaylığı ve maliyet gibi birçok özelliğe bağlı olmaktadır (Tablo 5). ODT Formülasyon tasarımında dikkat edilecek kritik nitelikler Tablo 5'te özetlenmiştir.

Tablo 5. Ağızda Dağılan Tablet Formülasyon Tasarımında Kritik Nitelikler

Hızlı Dağılma	Ağızda dağılabilen tabletler, ağızda çok az miktardaki suyla (örn. 1-2 ml) ya da ilave suya ihtiyaç duymadan dağılmalıdır. Hızlı dağılma ile genellikle 1 dakikadan daha kısa bir süre ifade edilir ancak tabletin mümkün olduğunca çabuk dağılması istenmektedir (Fu ve ark. 2004).
Tadın Kabul edilebilir Olması	Birçok ilacın tadının kabul edilebilir ölçüde olmaması nedeniyle ağızda dağılabilir sistemler genellikle ilacın tadının maskelenmiş halini içermektedir (Srivastava ve ark. 2014).
Ağızda Bıraktığı His	Düzenli bir içerik ile rahatlatıcı ya da ferahlatıcı bir his (örneğin Mannitol ile) tercih edilmektedir (Srivastava ve ark. 2014).
Pürüz Olmaması	50 µm'un üzerindeki partiküller genelde pürüzlülük hissi oluşturmaktadır. Formülasyondaki pürüzlü (örn. Kalsiyum Karbonat) ya da zamksı nitelikteki maddeler ağızda istenmeyen bir his burabilir (Srivastava ve ark. 2014).
Daha Sonra Etki Gösterme	Çoğunlukla tadın daha sonra etkisini gösterip açığa çıkmasıdır. Örneğin formülasyonda yüksek miktarda Sakkarin kullanıldığında daha sonradan bir acı tat bırakabilmektedir (Srivastava ve ark. 2014).
Mekanik Dayanıklılık & Friabilite	Ağızda dağılabilen tabletler ufalanabilir ve/ya da kolayca kırılabilir niteliktedirler ve maliyet gerektiren özel soyulabilen blisterlemeye ihtiyaç duyabilirler (Srivastava ve ark. 2014).
Higroskopiklik	Ağızda dağılabilen tabletlerin çoğu higroskopiktir bu nedenle nemden korunacak şekilde özel ambalajlama gerektirmektedirler (Panigrahi ve ark. 2010).
İlacın Miktarı	Ağızda dağılabilen tabletlerde her dozaj ünitesinde yer alacak ilaç miktarı sınırlıdır. Örneğin liyofilize ODT formlarında suda çözünmeyen ilaçlar 400 mg'dan az olmalı, suda çözünen ilaçlar 60 mg'dan az olmalıdır (Srivastava ve ark. 2014).
Tablet Boyutu	En kolay yutulabilecek tablet boyutunun 7-8 mm olduğu ve taşıma kolaylığı açısından 8 mm'den geniş olmaması gerektiği belirtilmektedir (Srivastava ve ark. 2014).
Maliyet	Ağızda dağılabilen tabletlerin üretiminde kullanılacak teknoloji final ürününün maliyetini karşılayacak ölçüde kabul edilebilir olmalıdır (Pandey ve Dahiya 2016).

Ağızda Dağılan Tabletlerde Tat Maskeleyici

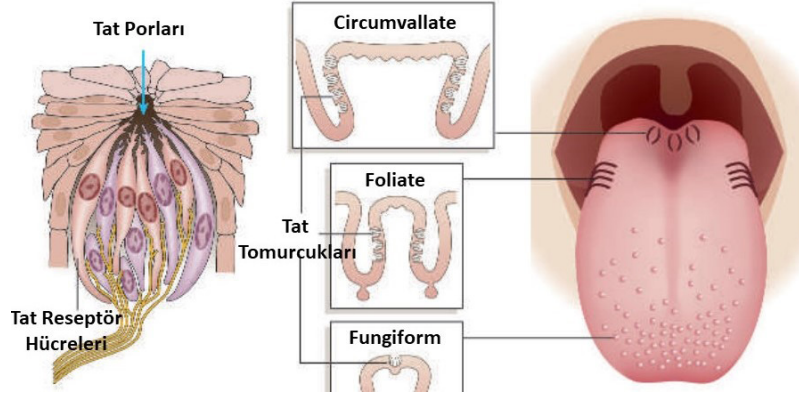
Oral ilaçlar için yutulabilirlik; koku, tat, ağızda sonradan kalan tat, bütünlük (ağızda uyandırdığı genel his) ve dış görünüm gibi organoleptik özelliklerinin biraraya gelmesi şeklinde tanımlanmaktadır. Yutulabilirlik büyük ölçüde tada bağlı olmaktadır, ancak pazardaki ve geliştirilme aşamasındaki birçok aktif

farmasötik içerik oldukça kötü bir tada sahiptir. Genel olarak yetişkinlerde kullanılmak üzere geliştirilen film kaplı ya da şeker kaplı tablet dozaj formlarında tat maskeleyici önemli bir sorun teşkil etmemektedir. Fakat oral solüsyonlar, ağızda dağılabilen tabletler ve çiğneme tabletleri gibi dozaj formlarında tat maskeleyilmesi sorun olabilmektedir (Walsh ve ark. 2014).

İlaçlardan tercih edilen bir yutulabilirlik seviyesi elde edilmesi, artan performansta ve kabul edilebilir nite-likte bir tat sağlanması için çeşitli tat maskeleme tek-niklerinin kullanıldığı çalışmalardan önce tat duyusu hakkındaki temel bilgilerin anlaşılması gerekmektedir (Sonawane ve ark. 2010).

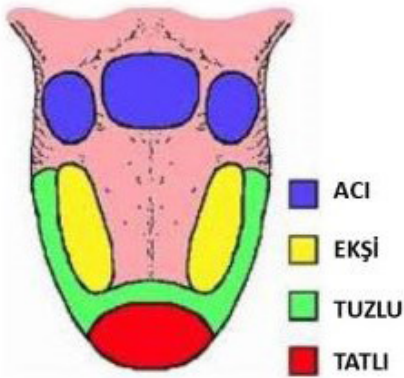
Fizyolojik olarak tat; çözülmüş moleküllere ve iyonlara karşı tat tomurcuklarındaki reseptör hücre-lerinin kimyasal uyarılmasıyla meydana gelen duyu-sal bir cevaptır. Soğan şekilli, kümelenmiş tat tomurcuk-

ları dilin circumvallate, foliate ve fungiform papillae kısımlarında yer almaktadır (Şekil 1). Her bir tat to-murcuğunda yer alan dil yüzeyine doğru açılan por-lar aracılığıyla moleküller ve iyonlar içlerindeki tat reseptör hücrelerine erişebilmektedir. İnsanlarda tat tomurcukları üç aylık fetüste oluşmaktadır ve yaklaşık 10,000 adet tat tomurcuğu bulunmaktadır. Her bir tat tomurcuğu 50-100 tat hücresi içermektedir ve her bir hücrenin tepe noktasında reseptörleri yer almaktadır (Sharma ve Lewis 2010).



Şekil 1. Tat tomurcuklarının şematik şekli ve dildeki dağılımı (Gittings ve ark. 2014)

Reseptör hücrelere bağlanma ile tuzlu, ekşi, tatlı ve acı olarak dört temel tat duyusu oluşmaktadır. Yakın zamanda, beşinci tat duyusu umami keşfedilmiştir. Umami "hoşa giden lezzetli tat" olarak çevrilen Japonca bir sözcüktür. Monosodyum glutamat gibi glutamatlar ve nükleotidlerin varlığında umami tadı özellikle hissedilmektedir (Gittings ve ark. 2014, Sawan 2015). Tuzlu tat; dilin ön kısmının kenar ve üst tarafından hissedilmektedir. Tatlı tat; dilin uç kısmından hissedilmektedir. Ekşi tat; dilin yan tarafları ile hissedilmektedir, temel olarak asitler ile uyarılmaktadır. Acı tat; dilin arka tarafı ile hissedilmektedir (Sharma ve Chopra 2010) (Şekil 2).



Şekil 2. Dildeki tat noktaları (Sagar ve ark. 2012)

Tat maskelenmesi uygun bir ajan kullanılarak ilacın oral çözünürlüğünün azaltılması veya ilaç partiküllerinin tat tomurcuklarıyla etkileşmesinin azaltılması ile kötü tadın algılanmasının engellenmesi olarak tanımlanır. Bir çok ilaç formülasyonunun acı, tuzlu ya da ekşi tat karakteristikleri olduğundan tat maskeleme teknikleri bu ilaçlarda terapötik etkinliğin artırılması ve hastalardaki kullanımlarının kolaylaştırılmasında oldukça önemlidir (Gupta ve ark. 2010, Bhalerao ve ark. 2013). Tat maskelemede sıklıkla kullanılan metotlar tat tomurcuklarıyla ilacın etkileşimini engelleyen fiziksel ve kimyasal metotları içermektedir. Bu amaçla ilacın kötü tadını maskelemede çoğunlukla iki yaklaşımdan hareket edilir bunlar; İlacın tükürük pH'sındaki (pH 5.6 - 6.8) çözünürlüğünü azaltmak ve tat reseptörleriyle etkileşecek ilacın yapısını ve reseptöre olan afinitesini değiştirmektir (Sagar ve ark. 2012).

Tat maskeleyici ODT formülasyon tasarımında dikkat edilecek faktörler; etkin maddenin tadının niteliği (acılık boyutu), gerekli olan doz yüklemesi, etkin madde partikül şekli ve partikül boyut dağılımı, ilacın çözünürlüğü ve iyonik özellikleri, bitmiş ürün için istenilen dağılma ve dissolüsyon özelliği, istenilen biyoyararlanım ve salım profili ile seçilen dozaj formudur (Tripathi ve ark. 2011).

Farmasötik endüstri zaman, para ve kaynaklarını

tadı kabul edilebilir ve kullanımı kolay ürün geliştirmek üzere kullanılmaktadır ve firmalar uygun formülasyon geliştirmede zaman ve maliyet kaybının önüne geçmek üzere çeşitli tat maskeleyen teknolojilerini bünyelerine adapte edebilmektedir (Tablo 6). Son yıllarda acı olmayan, tadı maskelenmiş formülasyonların geliştirilmesinde önemli ölçüde başarı elde edilmiştir (Sohi ve ark. 2004, Sagar ve ark. 2012, Bhalerao ve ark. 2013, Kazaz 2017). Uygun bir tat maskeleyen teknolojinin kullanılması, tat maskeleyen kalitesini ve prosesin etkinliğini belirlemektedir (Abraham ve Mathew 2014). Günümüzde ODT'lerde tadın maskelenmesinde kullanılan teknikler Tablo 6'da başlıklar halinde verilmiştir.

Tablo 6. Tat Maskeleyen Teknikleri (Sohi ve ark. 2004, Sagar ve ark. 2012, Bhalerao ve ve ark. 2013)

✓ Aromalar, Tatlandırıcılar ve Aminoasitler ile Tadın Maskelenmesi
✓ İlacın Polimer ile Kaplanması ve Mikroenkapsülasyon
✓ İnküzyon Kompleksleri Oluşturulması
✓ Granülasyon
✓ İyon değiştirici reçine kompleksleri
✓ Katı Dispersiyonlar
✓ Çoklu Emülsiyonlar
✓ Lipozom Oluşturulması
✓ Ön İlaç Yaklaşımı
✓ Adsorbsiyon ile Tadın Maskelenmesi
✓ Lipidler ve Lesitinler gibi Lipofilik Taşıyıcılarla Tadın Maskelenmesi
✓ Tat Baskılayıcılar ve Tat Artırıcılar
✓ Jelasyon ile Tadın Maskelenmesi
✓ Tuz ve Türevlerinin Oluşturulması
✓ Viskozite Modifikasyonu ile Tadın Maskelenmesi
✓ pH düzenleyiciler
✓ Diğer Yöntemler; - Efervesan Ajanlar ile Tat Maskelenmesi - Devamlı Çok Amaçlı Eriyik Teknolojisi (CMT) - Islak Sferik Aglomerasyon (WSA) - Kütle Ekstrüzyonu

Ağızda Dağılan Tabletlerde Tat Maskelenmesinin Değerlendirilmesi

Tadı maskelenmiş formülasyonların incelenmesinde tat değerlendirilmesi önemli bir kalite kontrol parametresidir. Yeni bir moleküler bileşik, ilaç ya da formülasyonun tadı *in vitro* ya da *in vivo* metotlar kullanılarak değerlendirilebilir. *In vivo* yaklaşımlar insan tat panel çalışmaları, elektrofizyolojik metotlar ve hayvan çalışmalarını içermektedir. Özel tasarlanmış aparat ile tat sensörleri kullanarak modifiye farmakopeal

metotlarla ilaç salımını değerlendiren çeşitli yenilikçi *in vitro* ilaç salım çalışmaları ilaçların ya da ürünlerin tadının değerlendirilmesinde kullanılabilir. Elektronik dil ya da E-dil olarak da bilinen çok kanallı tat sensörü sistemi, insanlardaki biyolojik tat algılama mekanizmasına benzer olarak tadın belirlenmesini sağlamaktadır. Ayrıca oldukça seçici özellikteki çeşitli tat sensörleri geniş aralıktaki birçok kimyasal tat yoğunluğu ve kalitesi açısından gruplara ayırma potansiyeline sahiptir (Anand ve ark. 2007).

İnsan tat panel çalışmalarında kontrollü prosedürler çerçevesinde besinler, kimyasallar, ilaçlar vb.'nin sağlıklı gönüllülerdeki tat cevapları değerlendirilerek tatları tahmin edilmektedir. Gönüllüler standardın ve test edilen maddenin tadının kalitesini ve yoğunluğunu farklı nitelendirici ölçülerde değerlendirir. Değerlendirirken her bir nitelendirici sığara sıfırdan beşe kadar ya da hatta dokuzaya kadar numara verilecek şekilde bir skorlama yapılır (en yüksek numara verilmesi o parametrenin maksimum yoğunluğunu ifade eder örneğin; 0 = güzel, 1 = tatsız, 2 = daha sonra ağızda acı his bırakan, 3= hemen acı his veren, 4 = kısmen acı, 5 = oldukça acı gibi). Bazı skorlama sistemleri düşük numaraları tadı olmayan ya da güzel tatlı olan formülasyonlara verirken yüksek numaraları tadı oldukça kötü olanlara vermektedir, bazen bunun tam tersi şekliyle de skorlandırma olabilmektedir (Anand ve ark. 2007, Pein ve ark. 2014, Sarika ve Vilas 2014). İlaç formülasyonlarının panelistlere uygulanmasında gerçek koşulları ifade edebilen en yaygın yöntem ilacı direkt dilin üzerine yerleştirmektir. İlaç dil üzerine yerleştirildikten sonra ilk zaman noktası değerlendirmesi hemen uygulama sonrasında belirlenir veya 10 s, 15 s, 20 s ya da 30 s şeklinde önceden belirlenmiş zaman noktalarında değerlendirme yapılır (Pein ve ark. 2014).

Hayvan çalışmalarında ise sıçanlar, fareler, kediler ve köpekler ile tat çalışması yürütülmektedir. Elektrofizyolojik tat testlerinde metotlarda hayvanlardan, primat ve insanların tat sinirlerinden elde edilen elektrofizyolojik kayıtlar tat duyusunun fizyolojisine genel bir bakış açısı getirmektedir (Sarika ve Vilas 2014).

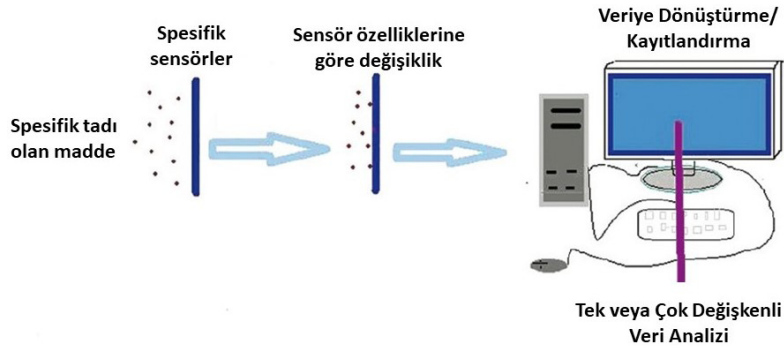
In vivo tat değerlendirmesi geniş panellere ve ayrıntılı analizlere ihtiyaç duymaktadır, güvenlik ve programlama açısından sorunlar ortaya çıkabilmektedir ve çalışma zaman alıcı ve maliyetli olabilmektedir (Sagar ve ark. 2012). Ayrıca *in vivo* testler için göz önünde bulundurulması gereken etik konular ve birey içi varyasyonlar söz konusudur bu yüzden *in vitro* tat değerlendirmeleri daha popüler hale gelmektedir. *In vitro* tat testleri ilacın ya da ürünün tadının değerlendirilmesinde indirekt metotlardır. Dozaj formlarının bukkal dissolüsyonunu ve böylece ağız içinde

salımını simüle etmede ilaçların kovansiyonel diyalizinin ya da farmakopeal metotların adapte edildiği yeni dissolüsyon çalışmaları bulunmaktadır (Sawan, 2015). Uluslararası Farmasötik Federasyonu (FIP)/Amerikan Farmasötik Araştırmacılar Birliği (AAPS) kılavuzlarına göre, özellikle ağızda dağılılabilen tabletlerdeki kaplı partiküller ya da granüller için tadın göreceli olarak değerlendirilmesinde erken zaman noktalarındaki (örneğin ≤ 5 dk) dissolüsyon değerlerine bir temel oluşturmak amacıyla nötral pH ortamında salım çalışmaları yapılmaktadır (Anand ve ark. 2007).

Biyomimetik Tat Algılayıcı Sistemler (Elektronik Diller)

Biyomimetik tat algılayıcı sistemler piyasada tat sensörleri, elektronik diller ya da e-diller olarak bilinirler. Bu sistemler biyolojik tadın tanımlanmasında üç seviyeye dayanarak hareket eder; reseptör seviyesi (insanlardaki tat tomurcukları, e-dildeki prob membranlarına karşılık gelir), sirkülasyon seviyesi (insanlardaki sinirsel taşınma, e-dildeki dönüştürücüye karşılık gelir) ve algı seviyesi (insanlarda talamustaki bilişsel mekanizma, e-dildeki bilgisayar ve istatistiksel analize karşılık gelir) (Sarika ve Vilas 2014).

Elektronik diller ya da tat sensörleri, formülasyonların tat özelliklerini kısa zamanda göstermeye yarayan ve insanlarda yapılan tat değerlendirmesine yardımcı veriler sağlayan araçlardır. Elektronik dil uygulamasında test edilen maddenin yeter miktarda suda çözünür olması gereklidir. Etanol gibi yardımcı çözücüler kullanılarak test edilen maddenin çözünürlüğü artırılabilir ve elektronik dillerin kullanım kapsamı genişletilebilir. Elektronik tat algılayıcı sistemlerde kol kısmına yerleştirilmiş çok sayıda farklı sensör tipleri, örnek tablası, amplifikatör ve verilerin kaydedilmesi için bilgisayar yer almaktadır (Şekil 3). Bu sistem spesifik tat özelliğine sahip moleküllerin insan dilindeki tat tomurcuklarına temas ettiğinde meydana gelen olayları taklit etmektedir. Tat tomurcukları gibi sensörler yüzeyleri aracılığıyla bu moleküller ile etkileşerek potansiyelde değişiklik yaparlar. Bu sinyaller fizyolojik etki potansiyeli ile kıyaslanarak bilgisayar ile kaydedilir ki bu da fizyolojik seviyede sinir ağına karşılık gelmektedir. Elde edilen veriler sonradan mevcut sensör cevaplarının matrisine dayanarak insan belleği ya da var olan tat modelleri ile kıyaslanarak incelenebilmektedir (Latha ve Lakshmi 2012).



Şekil 3. Elektronik tat algılayıcı sistemlerin temel prensibi (Latha ve Lakshmi 2012)

SONUÇ

Oral katı dozaj formları arasında ODT'ler; üretimlerinin basit ve ekonomik olması, hastalar tarafından kolay aynı zamanda doğru dozlama imkanı vermesi ve tat maskeleyme çalışmaları için uygun olması ile halen pek çok etken maddenin bu dozaj fomunda geliştirilmesi için araştırma konusudur. ODT'lerin formülasyon tasarımında kovansiyonel tabletlere göre doğru dağıtıcı seçimi ve tadı acı olan etken maddeler için tat maskelenmesinin kabul edilebilir bir seviyede gerçekleştirilmesi oldukça önemlidir. Etken maddenin fizikokimyasal özellikleri, tadının acılığı ve dozaj formundan beklenen salım profiline göre tat maskeleyme tekniklerinden biri ya da birden fazla-

sı tercih edilerek ODT'lerde acı tadın maskelenmesi sağlanabilmektedir. Formülasyonlarda tat maskelenmesinin değerlendirilmesinde insanlar ile yapılan tat panel çalışmaları yaygındır. Ancak günümüzde *in vitro* çözünme hızı testlerindeki yeni yaklaşımlarla insan faktörünün oluşturduğu değişkenlikleri ortadan kaldırarak dildeki tat alma mekanizmalarını simüle eden sensör sistemlerinin geliştirilmesiyle elektronik dillerin ODT'lerde tat değerlendirmesindeki kullanılması artmaktadır.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar finansal veya başka bir yolla çıkar çatışmaları olmadığını beyan ederler.

KAYNAKLAR

- Abay, F.B., Ugurlu, T. (2015). Orally disintegrating tablets: A short review. *Journal of Pharmaceutics & Drug Development*, 3(3), 303, 1-8. doi:10.15744/2348-9782.3.303.
- Abraham, J., Mathew, F. (2014). Taste masking of paediatric formulation: A review on technologies, recent trends and regulatory aspects. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 6(1), 12-19.
- Anand, V., Kataria, M., Kukkar, V., Saharan, V., Choudhury, P.K. (2007). The latest trends in the taste assessment of pharmaceuticals. *Drug Discovery Today*, 12(5-6), 257-265. doi:10.1016/j.drudis.2007.01.010.
- Aseri, A., Kumar, P., Bhatia, S., Garg, S. (2016). Oro-dispersible tablets: a proficient drug deliverance tool for all age's patients. *Indo American Journal of Pharmaceutical Research*, 6(09), 6535-6549.
- Bhalerao, K., Gambhire, S., Singh, S. (2013). Taste masking to improve compliance. *International Research Journal of Pharmaceutical and Applied Sciences*, 3(5), 224-237.
- Çulcu, T., Çomoğlu, T. (2010). Ağzıda hızlı dağılan/çözünen tabletler. *Ankara Ecz. Fak. Derg.*, 39(1), 69-90.
- Fu, Y., Yang, S., Jeong, S.H., Kimura, S., Park, K. (2004). Orally fast disintegrating tablets: developments, technologies, taste-masking and clinical studies. *Critical Reviews™ in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 21(6), 433-476. doi: 10.1615/CritRevTherDrugCarrierSyst.v21.i6.10.
- Gittings, S., Turnbull, N., Roberts, C.J., Gershkovich, P. (2014). Dissolution methodology for taste masked oral dosage forms. *Journal of Controlled Release*, 173, 32-42. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jconrel.2013.10.030>.
- Gupta, A.K., Madaan, S., Dalal, M., Kumar, A., Mishra, D.N., Singh, S.K., Verma, S. (2010). Practical approaches for taste masking of bitter drug: A review. *International Journal of Drug Delivery Technology*, 2(2): 56-61. doi:10.25258/ijddt.v2i2.8848.
- Hirani, J.J., Rathod, D.A., Vadalia, K.R. (2009). Orally disintegrating tablets: A review. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 8(2), 161-172. <http://dx.doi.org/10.4314/tjpr.v8i2.44525>.
- Kazaz, M.Ç. (2017). *İlacın tadının maskelenmesi amacıyla ağızda dağılılabir tablet (ODT) formülasyonlarının geliştirilmesi*. Yüksek Lisans Tezi Tez No: 482859. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, İstanbul.
- Kumar, E., Bhagyashree, J. (2013). Mouth dissolving tablets – a comprehensive review. *International Journal of Pharma Research & Review*, 2(7), 25-41.
- Latha, R.S., Lakshmi, P.K. (2012). Electronic tongue: an analytical gustatory tool. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research*, 3(1), 3-8. doi:10.4103/2231-4040.93556.
- Liu, F., Ranmal, S., Batchelor, H.K., Orlu-Gul, M., Ernest, T.B., Thomas, I.W.,...Tuleu, C. (2014). Patient-centred pharmaceutical design to improve acceptability of medicines: similarities and differences in paediatric and geriatric populations. *Drugs*, 74(16), 1871-1889. doi: 10.1007/s40265-014-0297-2.
- Nagar, P., Singh, K., Chauhan, I., Verma, M., Yasir, M., Khan, A.,...Gupta, N. (2011). Orally disintegrating tablets: formulation, preparation techniques and evaluation. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 01(04), 35-45.
- Nayak, A.K., Manna, K. (2011). Current developments in orally disintegrating tablet technology, *Journal of Pharmaceutical Education & Research*, 2(1), 21-34.
- Ölmez, S.S., Vural, İ. (2009). Advantages and quality control of orally disintegrating tablets. *FABAD Journal of Pharmaceutical Sciences*, 34(3), 167-172.
- Pahwa, R., Piplani, M., Sharma, P.C., Kaushik, D., Nanda, S. (2010). Orally disintegrating tablets - friendly to pediatrics and geriatrics. *Archives of Applied Science Research*, 2(2), 35-48.
- Pandey, P., Dahiya, M. (2016). Oral disintegrating tablets: a review. *International Journal of Pharma Research & Review*, 5(1), 50-62.
- Panigrahi, R., Behera, S., Panda, C. (2010). A review on fast dissolving tablets. *Webmed Central Pharmaceutical Sciences*, 1(11), WMC001107, 1-15.
- Parkash, V., Maan, S., Deepika, Yadav, S.K., Hemlata, Jogpal, V. (2011). Fast disintegrating tablets: opportunity in drug delivery system. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research*, 2(4), 223-235. doi: 10.4103/2231-4040.90877
- Pein, M., Preis, M., Eckert, C., Kiene, F.E. (2014). Taste-masking assessment of solid oral dosage forms—A critical review. *International Journal of Pharmaceutics*, 465(1-2), 239-254. doi:10.1016/j.ijpharm.2014.01.036
- Rewar, S., Singh, C.J., Bansal, B.K., Pareek, R., Sharma, A.K. (2014). Oral dispersible tablets: an overview; development, technologies and evaluation. *International Journal of Research and Development in Pharmacy and Life Sciences*, 3(6), 1223-1235.

- Sagar, T., Amol, G., Rahul, D., Prashant, P., Yogesh, S. (2012). Taste masking approaches and evaluation of taste masking. *International Journal of Pharmaceutical Sciences*, 4(2), 1895-1907.
- Sarika, S.M., Vilas, R.G. (2014). Taste masking: overview of taste assessment approaches in the development of oral pharmaceutical formulations. *Indo American Journal of Pharmaceutical Research*, 4(1), 204-211.
- Sawan, M.S. (2015). Review on taste masking approaches in oral pharmaceutical dosage forms. *Lebda Medical Journal*, 1, 33-43.
- Sharma, S., Lewis, S. (2010). Taste masking technologies: a review. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 2(2), 6-13.
- Sharma, V., Chopra, H. (2010). Role of taste and taste masking of bitter drugs in pharmaceutical industries an overview. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 2(4), 14-18.
- Singh, M., Dua, J.S., Menra, M., Prasad, D.N. (2016). A review on orally disintegrating tablets. *World Journal of Pharmacological Research and Technology*, Vol. 4(2), 125-144.
- Slavkova, M., Breitzkreutz, J. (2015). Orodispersible drug formulations for children and elderly. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 30, 75, 2-9. doi:10.1016/j.ejps.2015.02.015.
- Sohi, H., Sultana, Y., Khar, R.K. (2004). Taste masking technologies in oral pharmaceuticals: recent developments and approaches. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 30(5), 429-448. <http://dx.doi.org/10.1081/DDC-120037477>.
- Sonawane, V.M., Saiffee, M., Shinde, N.Y., Hawaldar, A.H., Nilesh, A.P. (2010). An update of taste masking methods and evaluation techniques. *Der Pharmacia Lettre*, 2(6), 1-15.
- Srivastava, S.K., Verma, R., Chandra, V., Srivastava, S.P. (2014). Orally disintegrating tablets; a dosage form that extends the market exclusivity and patent protection. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 3(7), 526-546.
- Tripathi, A., Parmar, D., Patel, U., Patel, G., Daslaniya, D., Bhimani, B. (2011). Taste masking: a novel approach for bitter and obnoxious drugs. *Journal of Pharmaceutical Science and Bioscientific Research*, 1(3), 136-142.
- Walsh, J., Cram, A., Woertz, K., Breitzkreutz, J., Winzenburg, G., Turner, R., Tuleu, C., On behalf of the European Formulation Initiative (EuPFI). (2014). Playing hide and seek with poorly tasting paediatric medicines: do not forget the excipients. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 73, 14-33. doi:10.1016/j.addr.2014.02.012.
- Yapar, E.A. (2014). Orally disintegrating tablets: an overview. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 4(02), 118-125. doi:10.7324/JAPS.2014.40219.