

Çok Tabakalı Tablet Teknolojisi, Üretim Yöntemi, Değerlendirilmesi ve Kullanıldığı Çalışmalar

Hatice CANBAĞI, Timuçin UĞURLU, Oya KERİMOĞLU

ÖZ

Yeni gelişen teknolojilerle birlikte, ilaç sektörü de kendini sürekli yenilemeye ve geliştirmeye çalışmaktadır. Akılcı ilaç kullanımı kavramıyla birlikte yeni teknolojilerin geliştirilmesi yeni moleküllerin geliştirilmesinin önüne geçmiştir. Bu amaçla geliştirilen bir sistem olan çok tabakalı tabletlerle, hastaya kullanım kolaylığı sağlamak, etkin maddenin yan etkilerini

azaltmak, etkinliğini artırmak ve dolayısıyla hem ürün hem yaşam kalitesini artırmak hedeflenmiştir. Yapılan bu çalışmada çift tabakalı tablet tekniğinin anlaşılması, değerlendirme parametrelerinin incelenmesi ve kullanılabilmesi alanlara örnekler verilmiştir.

Anahtar kelimeler: Çift tabakalı tabletler, çift tabakalı tablet üretimi, tabletlerin değerlendirilmesi, tablet baskı

Hatice Canbaşı, Timuçin Uğurlu, Oya Kerimoğlu
Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, 34668 Haydarpaşa, İstanbul

Sorumlu Yazar

Doç. Dr. Timuçin Uğurlu
e-posta: tugurlu@marmara.edu.tr

Submitted / Gönderilme: 14.06.2016 Revised / Düzeltilme: 04.08.2016
Accepted / Kabul: 05.08.2016

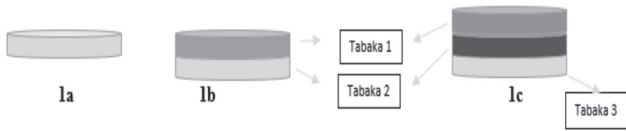
1. Giriş

İnhaler, enjektabl, transdermal, nasal ve diğer uygulama yollarının belirgin üstünlüklerini bir kenara bıraktığımızda, oral ilaç uygulaması güvenilir ve en çok tercih edilen uygulama yoludur. Birçok non-oral uygulama yolu ve bunların geniş bir kullanım alanı da var olmakla birlikte uygulanabilir olduğu durumlarda oral yol ilk tercih edilen yoldur (1). Dozaj şekli olarak oral uygulama, tüm dozaj formları içinde %50-60'lık bir oranla sistemik etki eldesi için en uygun ve tercih edilen doz uygulama şeklidir. Tabletler farmasötik teknolojide katı dozaj şekilleri sınıfına girer. Oral yol ile alınan katı dozaj şekilleri sınıflandırıldığında tablet ve kapsüller en sık kullanılan dozaj şekilleri olarak karşımıza çıkmaktadır. Tabletler ilaç endüstrisinde en çok kullanılan farmasötik dozaj şekilleridir. Avantajlarından dolayı yaygın olarak üretilir ve kullanılırlar. Bunun sebepleri arasında; uygulamanın kolaylığı, ağrı acı gibi uygulama zorluklarının olmaması, dozun doğru ve kesin miktarda uygulanabilmesi, hasta uyuncu ve formülasyon esneklikleri sayılabilir (2-3).

Tablo 1. Tabletlerin üstünlük ve sakıncaları (14)

Tabletlerin Üstünlükleri
<ul style="list-style-type: none"> Dozlamanın doğru şekilde yapılması kolaydır ve içerik değişkenliği azdır İyi fiziksel ve kimyasal stabilite gösterir Üretim maliyetleri düşüktür Hasta kabuledebilirliği (uyuncu) yüksektir Kolay kullanılır Paketlenme ve taşınması kolaydır Tanımlanması kolaydır Kendiliğinden uygulanabilir (uygulama için özel eğitilmiş personel gerektirmez)
Tabletlerin Sakıncaları
<ul style="list-style-type: none"> Bazı etkin maddeler gastrointestinal sistem üzerine iritan etkilidir Yavaş dağılıma ve geç çözünme özelliklerine bağlı olarak biyoyararlanım sorunları gözlenebilir Pediyatrik, geriyatrik gibi hasta gruplarında yutma güçlüğü görülebilir Bazı ilaçların tablet halinde basılması güçtür Akut müdahale gerektiren durumlarda im, iv uygulamalar daha hızlı sonuç verir

2. Tablet Çok Tabakalı Teknolojisi



Şekil 1. Tek ve çok tabakalı tabletlerin şematik gösterimi (1a: tek tabakalı tablet, 1b: iki tabakalı tablet, 1c: çok tabakalı tablet) (14)

Çok tabakalı dozaj formlarının özelliği (üç tabakalı tabletler) iki geçimsiz ham maddeyi birbirinden inert bir bariyerle ayırmasıdır. Bir yüzünde hızlı salım yapan ikinci yüzünde yavaş salım yapan porsiyonlarla hazırlandığında sürekli salım yapan preparatlar hazırlanabilir. Ayrıca orta hızda salım yapan üçüncü bir katman da eklenebilir (14).

2.1. Çok tabakalı tablet dozaj formalarının tasarlanma sebepleri;

- Bir veya iki farklı etkin maddenin salım hızlarının kontrol edilebilmesi (4-6).
- Birbiriyle geçimsiz etkin maddelerin birbirinden ayrılması, bir kısımdaki etkin madde salımının diğer kısmın fonksiyonel özelliğinden yararlanılarak salımın kontrol edilebilmesi (osmotik kontrol) (7).
- Etkin maddenin salım hızının modifiye edilebilmesi için bir veya iki inaktif tabaka kullanılarak, salımın gerçekleşeceği toplam yüzey alan kontrol edilebilmesi (8,9).
- Fix-Dose kombinasyon uygulanması
- Yeni salım sistemlerinin üretilmesi. Örneğin; çığnenebilir sistemler, bukkal/mukoadesif salım sistemleri, mideye dayanıklı yüzen tabletler (10-12).

2.2. Çok tabakalı üretimde karşılaşılabilecek zorluklar

Konsept olarak çift tabakalı tabletler, iki farklı tek tabakalı monolitik tabletin bir tablet olarak basılmış halidir. Pratikte üretimlerinde karşılaşılabilecek bazı zorluklar aşağıda özetlenmiştir.

- Delaminasyon: İki yarısı birbirine tamamen bağlanmadığı durumlarda tabletin tabakalarına ayrılması durumu gözlenir. Bu durumun oluşmaması için baskı esnasında iki granülün birbirine iyi adezyon göstermesi gerekir.
- Çapraz Kontaminasyon: Bir fazın granülü diğer faz içine girerse/karışırsa çapraz kontaminasyon görülür. Bu durum çift tabakalı tablet üretme amacının dışına çıkılmasına sebep olur. Kurallara uygun toz toplamayla çapraz kontaminasyon riskinden mümkün olduğunca kaçınılabilir.
- Üretim verimi : Çapraz kontaminasyondan korunmak için toz toplanması gereklidir, ki bu işlem kayıplara neden olur. Bu sebeple çift tabakalı tablet üretimlerinde verim, tek tabakalı konvansiyonel tabletlere göre düşüktür.
- Maliyet : Çift tabakalı tablet üretimi, tek tabakalı tablet üretimine göre birkaç sebebe bağlı olarak daha pahalıdır. İlk olarak tablet baskı makinesi, tek tabakalı tablet baskı makinesinden daha pahalıdır. İkinci sebep tablet baskı aşamasındaki çalışma hızı, tek tabakalı tabletlere göre daha yavaştır, bu da işlem süresinin uzatarak enerji ve iş gücü kullanımını artırır. Üçüncü olarak iki tabakalı tablet geliştirilmesinde, hem formülasyon gelişimi hem de analitik metodların geliştirilmesi ve validasyon süreci daha uzun zaman alır.

Tüm bu faktörler iyi kontrol edilip optimize edilmezse bu sebeplerden biri veya birkaçı çift tabakalı tablet baskı aşamasını ve çift tabakalı tabletin kalite özelliklerini (yeterli mekanik dayanıklılık ve her bir katmanın ağırlık kontrolü gibi) etkileyecektir. Dahası, dayanıklı bir ürün ve proses dizayn edebilmek için tüm adımların dikkatlice izlenmesi kritiktir (14).

2.3. Çok Tabakalı Tabletlerde Kalite ve İİU (İyi İmalat Uygulamaları) Gereklilikleri

Valide edilmiş ve iyi imalat uygulamaları kurallarına uygun kaliteli bir çift tabakalı tablet üretebilmek için, seçilen baskı özelliklerinin aşağıdaki şartları sağlaması önemlidir.

- Kapak atma ve çift tabakalı tableti oluşturan tabakaların birbirinden ayrılması önlenmeli
- Yeterli tablet sertliği sağlanmalı
- İki tabaka arasındaki çapraz kontaminasyon önlenmeli
- İki tabaka arasında görülebilir net bir ayırım sağlanmalı
- Her bir tabakanın ağırlık kontrolü doğru ve kesin yapılmalı
- Yüksek verim sağlanmalı (13)

3. Baskı Prensipleri

3.1. Ağırlık kontrolü

Konvansiyonel tabletlere benzer olmayan şekilde çift tabakalı tabletlere 3 ayrı ağırlık kontrolü yapmak gereklidir. Bu 3 kontrol, her bir tabakanın ayrı ayrı ağırlık -kontrolü ve final tabletin ağırlık kontrolünden oluşur. Kompleks ağırlık kontrolü gerekliliği, çift tabakalı tablet baskı makinelerinin tasarımını önemli ölçüde karmaşılaştırır. Tipik olarak, closed-loop control sistemlerde 2 farklı tip ağırlık kontrol mekanizması vardır. Bunlardan ilki 'force control system' olup, baskı boyunca sabit bir kuvvet uygulaması yapılır ve gerçekte uygulanan kuvvet ölçülür. Her bir tabakaya uygulanan kuvvet, proses boyunca hesaplanarak, kabul edilebilir aralıkta olması sağlanır. Uygulacak kuvvetin kabul edilebilir aralığı başlangıç aşamasında hesaplanarak, ağırlık kontrol sistemine geri besleme (feedback) verecek şekilde sistem ayarları yapılır.

Alternatif olarak, tabakaların ve tabletin kalınlığı ölçülerek ağırlık kontrol merkezine geri besleme yapılır. Bu durumda, baskı boyunca sabit tablet kalınlığına ulaşmayı sağlayacak kuvvet piki ölçülür ve kabul edilebilir kuvvet aralığı

belirlenir. Bu aralıkta kalmak için, ağırlık kontrol sistemine geri besleme yapacak şekilde makine ayarları yapılır (15).

Örneğin üst zımba, mühre boşluğunda sabit bir mesafe katedecek şekilde programlanır. Başlangıç aşamasında birinci tabaka için hedeflenen ağırlığı sağlayan kuvvet aralığı belirlenir. Eğer ölçülen kuvvet, hesaplanan aralığın dışında kalırsa basılan ilk tabaka atılır. Aynı işlemler ikinci tabakanın basımı için de tekrarlanır. Eğer ikinci baskı aşamasında toplam tablete uygulanan kuvvet hesaplanan aralığında dışında kalırsa iki tabaka da atılır.

Tablet üretimindeki her iki yaklaşımda çok benzer olmasına rağmen, geri besleme mekanizması farklıdır. Nihayetinde basılan tabletin raf ömrü boyunca iki tabaka arasındaki adezifliği koruması gerekir. Primer proses parametresi, ürün kalitesi göstergesi olan adezyonu etkileyebilen baskı kuvvetidir.

3.2. Baskı kuvveti

Çok tabakalı tablet üretimi esnasında mühre boşluğunda birinci katmanı takiben ikinci katman için ardışık iki baskı uygulanır, bu aşamalarda baskı kuvveti iki katman arasındaki adezyonu ve yüzeyler arasındaki ilişkiyi etkiler. İkinci tabakanın yapışması ve partiküllerin birbirine kenetlenmesi için ilk tabakanın belirli bir yüzey pürüzlülüğüne sahip olması gerekir.

İlk tabakanın yüzey pürüzlülüğü azaltılırsa, ikinci tabakanın ilkiyle temas kuracağı yüzey alanı ve tabakaların birbirine yapışma kuvveti azaltılır. Buna bağlı olarak ikinci baskının ardından tablet mühreden çıktığında elastik enerji etkisi açığa çıkar, ilk tabaka bir stres yoğunlaştırıcı pozisyonunda kalır ve bu durum iki tabaka arasındaki yüzeyler arası etkileşimi zayıflatır. Buna bağlı olarak delaminasyon veya kapak atma gözlemlenebilir (16).

İlk tabakanın basılmasında kullanılan baskı gücü, ilk tabakanın yüzey pürüzlülüğünü belirler. İlk baskı gücünün yüksek olması ilk tabakanın yüzey pürüzlülüğünü azaltarak ikinci tabaka ile arasındaki adezyonu azaltır. Buradan anlaşılır ki ilk tabakanın plastik/elastik deformasyonunun artması yüzeyler arası gerilim üzerinde önemli etkiye sahiptir. Bu yüzden, çift tabakalı tabletlerin hata mekanizmasını anlamak için baskı esnasında ayrı fiziko kimyasal özelliklere sahip çeşitli bileşenlerden oluşan iki farklı tabaka arasında etkileşim ve adezyon davranışını anlamak kritiktir. Baskı ve kompaksiyona maruz kalan eksipiyenlerin ve etkin maddenin vasıflarını anlamak etkileşimi tahmin etmede belirleyicidir.

4. Üretim Prosesi ve Kritik Parametreler

Çok tabakalı ya da çok tabakalı Fixed Dose Combination (FDC) tabletler, etkin maddeleri içeren formülasyonların birbirinden net bir şekilde ayrıldığı dozaj şekilleridir. Buna bağlı olarak daha karmaşık bir üretim prosesleri vardır. Geliştirilmeleri aşamalarındaki dikkate alınacak önemli faktörler etkin maddeler arasındaki geçimsizlik ve farklı salım oranlarıdır. İdeal bir çift tabakalı tabletin, tabakalarının ayrı ayrı ağırlıkları birbirine yakın olmalıdır, çünkü belirgin ağırlık farkı üretim prosesini daha da zorlaştırır. Tipik çok tabakalı tablet üretimi aşağıdaki basamaklardan oluşur;

- İlk tabaka dolumu,
- İlk tabaka baskısı,
- Üst zımbanın geri çekilmesi,
- İkinci tabaka dolumu,
- Ana baskı,
- Üst zımbanın çekilip tabletin mühreden çıkarılması

Tablet baskı aşamasında genellikle akışkanlık özelliği daha iyi olan faz ilk tabaka olarak basılır. Bunun sebebi ilk tabakanın, ikinci tabakanın dolumu için gerekli hacmi belirlemesi ve dolayısıyla ağırlık ayarının rahatça yapılabilmesidir. İlk tabakanın baskısı daha önceki kısımlarda da belirtildiği gibi minimal düzeyde tutularak ikinci fazın dolumu için gerekli hacmin açılması sağlanır. Bu sayede tabakaların ayrışma riski de minimuma indirilir. Ancak çapraz kontaminasyona mahal vermemek için bu seviye optimum düzeyde tutulmalıdır (16, 31).

Yardımcı maddelerin fizikokimyasal özelliklerine ilaveten, üretim yöntemi (yaş granülasyon/kompaktör) ve bağlayıcı ilavesi de baskı kontrolü ve tablet kırılma kuvveti gibi kritik faktörlerin anlaşılmasını karmaşıktırır. Tablet kırılma kuvveti ve delaminasyon/kapak atma eğilimleri hem üretim hem de saklama koşulları boyunca izlenmelidir. Bileşenlerin özellikleri ve final karışım özellikleri çok tabakalı tablet üretiminde önemli etkiye sahip kritik parametrelerdir. Ön baskı kuvveti, baskı hızı, zımbanın aşağı hareket süresi, zımbanın baskı uygulama süresi, zımbanın geri çekilme süresi ve uygulanan kuvvetler tablet kalitesi üzerinde kritik etkiye sahiptir (17).

4.1. İlk tabaka baskısının atlanması

Çok tabakalı tabletlerde baskı uygulanma sayısı tablet tabakalarının sayısına eşittir. Eğer ilk tabaka mühreye

dolduktan sonra ilk baskı yapılmadan ikinci tabakanın mühreye dolumu gerçekleşirse, tabakalar arasında kontrol edilemeyen bir karışma söz konusu olur. Ayrıca Rotary tablet baskı makinelerinin çalışma prensibine bağlı olarak dönme hareketinin etkisiyle ilk tabakanın baskısının atlanması, tozun merkezkaç kuvveti etkisiyle periferik hareketinden ötürü tabakalar arasında yatay bir düzlem yerine açılabilir düzlem oluşmasına sebep olacaktır. Tabakaların arasında net bir ayrımın olması tercih edilir, bu ayrım aynı zamanda çapraz kontaminasyonun olmadığına görsel olarak da izlenebilmesini sağlar.

4.2. Tablet Kırılma Kuvveti

Tabletlerin kırılma kuvvetlerinin ölçülmesinde farklı metodlar kullanılabilir. Fell ve Newton tablet kırılma kuvveti kesaplama formülü bunlardan biridir.

$$\text{Kırılma Kuvveti (Tensile strength)} = \frac{2F}{\pi Dh}$$

F = uygulanan kuvvet

D = tablet çapı

h = tablet kalınlığı

Bir matriks tablette bileşenlerin partikül büyüklük ve şekli gibi özellikleri, etkili yüzey alan ve tablet porozitesinin tablet dayanıklılığı üzerinde etkili olduğu bildirilmiştir (18-20).

Tablet dayanıklılığının değerlendirilmesi için, gerilme dayanıklılığının ölçülmesi uygun olmasına rağmen, ilaç firmaları tablet kırılma kuvvetinin ölçülmesini tercih ederler. Bu ölçüm tablete kırılınca kadar güç uygulanması esasına dayanır. Mekanik dayanıklılığın diğer bir ölçütü kırılma kuvveti-aşınma oranıdır. (Crushing strength-friability ratio (CSFR))

Tablet dayanıklılığının nasıl ölçüldüğüne bakılmaksızın, ilgili kritik özelliklerin tamamı değerlendirilmelidir ve ölçüm metodu formülasyon ve üretim yöntemine göre belirlenmelidir. Tabletlerin sağlamlığı stabilite çalışmaları süresince değerlendirilmeli, yaşlanma ve çevre koşullarının tabakaların adezyonunu olumsuz yönde etkilemediği doğrulanmalıdır.

4.3. Kaydırıcı Etkisi

Yüzeyler arası etkileşim ilk tabakanın baskı kuvvetinden başka kaydırıcı miktarından da etkilenir. Kaydırıcı miktarının artırılması tablet yüzeyinin pürüzsüzleşmesini sağlar (21).

Daha iyi bir yüzeylerarası etkileşim elde etmek için kaydırıcı miktarı ve ilk tabakanın baskı kuvveti azaltılması gereklidir (50). Ancak ilk tabakanın sıkışma ve yapışmasını önlemek için kaydırıcı kullanımına ihtiyaç vardır. Kaydırıcı kullanımı ile granüllerin yüzeyleri kaplanarak, kayganlık sağlanır ve granüllerin baskı boyunca zımba ve mühre yüzeyleriyle sürtünmesi azaltılır. Bununla birlikte lubrikasyon, granüller arası adezyonu azaltır ve tablet kırılma kuvveti ve çözünme hızı gibi kritik özellikleri etkiler. Bu sebeple kaydırıcının direkt olarak granüllerle karıştırılması yerine, zımba ve mühreler üzerine eklenmesiyle, lubrikasyonun tabletin kritik kalite özellikleri üzerine etkisinin anlaşılması araştırılmıştır. Bu proses literatürde eksternal lubrikasyon olarak bilinir. Eksternal lubrikasyonda kaydırıcı granüllerle karıştırılmak yerine, her bir dönüşte mühre ve zımbalar üzerine spreylenebilir. Bu uygulama sayesinde tabletlerin dağılma süresinde artış olmadan kırılma kuvvetinin %40 arttığı gösterilmiştir (22).

4.4. Kaplama

Çok tabakalı tabletler genellikle iyi bir görsellik kazandırmak, çekirdeği ortam koşullarından korumak veya salım özelliklerinin kontrol edilmesi gibi amaçlarla kaplanır. Her durumda ürün geliştirilmesi aşamasında, çok tabakalı tabletlerin çözücüye ve yüksek sıcaklığa maruziyetleri düşünülmelidir. Kaplama esnasında tabakaların birbirinden ayrılmasını önlemek için, tabakaların sıcaklıkla genleşme katsayılarının ve bu özelliğin farklı olmasının tablet bütünlüğü üzerine etkisi iyi bilinmelidir (23). Yapılan çalışmalarda kaplama yapılırken birkaç dakika içerisinde tablet tabakalarının birbirinden ayrıldığı gözlenmiştir. Yapılan testlerde sıcaklıkla genleşme katsayılarının iki tabaka için anlamlı ölçüde farklı olduğu görülmüştür. Her bir tabakaya ayrı ayrı 40-55°C'de film kaplama yapıldığında herhangi bir parçalanma gözlenmemiştir. Bu olumsuzluğun giderilmesi için reformülasyon yapılarak tabakaların sıcaklıkla genleşme katsayıları birbirine yaklaştırılarak benzer değerlere getirilmelidir.

5. Çok Tabakalı Tabletlerin Değerlendirilmesi

5.1. Genel görünüş: Tabletın görsel olarak tanımlanması ve dahası hastanın kullanımı aşamasında hoş görüntüye sahip olması gereklidir. Tablet görünüşü tanımlanırken ölçüleri, şekli, rengi, kokusu, tadı, yüzey özellikleri, fiziksel nitelikleri ve varsa özel işaretleriyle ilgili bilgi verilmelidir.

5.2. Ölçü ve şekil: Tabletın ölçüleri ve şekli, metrik birimlerle tanımlanmalı ve kontrol edilmeli ve izlenmelidir.

5.3. Tablet kalınlığı: Tablet kalınlığı görünüş ve dolum makineleriyle çalışılırken önem arzeden karakteristik özelliktir. Özellikle blisterleme veya ambalaja dolum esnasında tablet kalınlığına göre dolum makinesinin hatlarının ve blister yuva derinliğinin uygun olması gerekir.

5.4. Ağırlık varyasyonu: Farmakopelerde tarif edilen standart prosedürler izlenerek ağırlık varyasyon limitleri belirlenir (25).

5.5. Friabilite (aşınma): Tabletlerde aşınma sürtünmeye ve mekanik çarpma/vurma etkisine bağlı olarak gelişebilir. Aşınma özelliği, tablet sertliğiyle doğrudan ilişkilidir. Sertliğin azalmasıyla, dayanıklılık azalır ve aşınma artar. Aşınma oranının ölçülmesinde Roche 'Friabilator' kullanılır. Belli sayıda çekirdek tablet tartılır, 6 inch yükseklikten 100 defa düşürülerek tekrar tartılır, ilk ve son tartım arasındaki farkın %1'den küçük olması kabul edilebilir. Kırılma, kapak atma gibi durumların görülmesi halinde friabilite hesaplanmasına gerek yoktur çünkü aşınma kabul edilemez düzeydedir (25).

$$\% \text{ Friabilite} = 1 - (\text{ağırlık kaybı} / \text{başlangıç ağırlığı}) \times 100$$

5.6. Sertlik (kırılma kuvveti): Tablet sertliği tablet üretimi esnasında belirlenen, final tozun özelliklerine ve tablet baskı makinesinin baskı kuvvetine göre değişen bir parametredir. Tabletler çok sert olduğunda istenen zaman aralığında dağılmayabilir, bu durumda çözünme hızı da yavaşlar. Tabletlerin çok yumuşak olduğu durumlarda taşınma esnasında, film kapla yapılırken, paketleme ve yükleme aşamalarında gerekli mukavemeti gösteremeyip aşınabilir. Bu sebeple tablet sertliği optimum düzeyde ayarlanmalıdır. Tablet sertliği kilogram birimiyle ölçülür ve tabletler için minimum sertlik değeri genel olarak 4kg'dır. Ancak kullanım şekline göre bu değer daha düşük (ağızda dağılan tabletler, çiğneme tabletleri için) veya daha yüksek (sürekli salım sağlayan tabletler için) olabilir. Tablet sertliği, dansite ve porozite gibi diğer tablet özellikleriyle ilişkilidir (26).

5.7. Stabilite çalışmaları (sıcaklığa bağlı): ICH (International Conference on Harmonization) klavuzuna göre çift tabakalı tabletlerde stabilite çalışmaları uygun paketleme işlemi yapıldıktan sonra aşağıdaki koşullarda izlenir.

Tablo 2. Önerilen uzun dönem ve hızlandırılmış saklama koşulları (27)

Çalışma	Saklama koşulu	Veri toplanması önerilen minimum zaman periyodu
Uzun dönem*	25°C ± 2°C/60% BN ± %5 BN veya 30°C ± 2°C/65% BN ± %5 BN	12 ay
Ara koşul**	30°C ± 2°C/65% BN ± %5 BN	6 ay
Hızlandırılmış koşul	40°C ± 2°C/75% BN ± %5 BN	6 ay

* Uzun dönem stabilite çalışmasının 25°C ± 2°C/60% BN ± 5% BN veya 30°C ± 2°C/65% BN ± 5% BN koşullarında yapılması çalışana bağlıdır.

** Uzun dönem stabilite çalışması 30°C ± 2°C/65% BN ± 5% BN koşullarında yapılacaksa ara koşul çalışılmaz.

BN: Bağlı nem

Stabilite çalışmaları süresince tabletler 15 günlük aralıklarla alınır, fiziksel karakterizasyon (görsel bozukluklar, sertlik, friabilite ve çözünme gibi) ve ilaç içeriği analizleri yapılır. Elde edilen verilerin bozunma kinetiğine göre başta hesaplanan değerlerle denkliliği incelenir.

5.8. *In-vitro* performans

Çok tabakalı tabletlerdeki *in-vitro* çözünme hızı çalışmaları tasarlanan dozaj dizaynına ve her bir katmandaki ilacın fizikokimyasal özelliklerine göre ayarlanır. Özellikle iki tabakadaki etkin maddelerin suda çözünürlükleri farklı olduğunda, çift tabakalı tabletlerin çözünme hızı metodunun geliştirilmesinde önemli zorlukları ortaya çıkar. Genellikle, tabakaların şişme oranı ve su alma miktarı gibi özellikler hesaplanmalıdır. Örneğin her iki tabaka için de hızlı salım yapan iki geçimsiz etkin madde içeren iki tabakalı tabletlerin, çözünme ortamında tabakalarının ayrılması *in vivo* performans açısından önemli bir etki oluşmayabilir. Buna rağmen tablet etkin maddeyi plasebo tabakasının

yardımla modifiye salım yapacak şekilde tasarlanmışsa, tabletin çözünme ortamında bütünlüğünü koruması ilacın *in vivo* performansı açısından kritiktir. Bu sebeple çift tabakalı tabletlerin çözünme hızı testlerinin biyobenzer şartlarda çalışılması daha anlamlıdır. Örneğin suda çözünmeyen etkin maddeler içeren çift tabakalı tabletlerde yeni üretilmiş ve uzun dönem stabiliteleri izlenen tabletlerin *in-vitro* çözünme hızı testleri yaygın kullanılan simüle sıvılarda yapılmalıdır.

Hassas, güvenilir ve ayırteci bir *in-vitro* çözünme hızı çalışması, ürünün özelliklerini iyi belirlemeli ve biyoyararlanım konusunda öngörü oluşturmalıdır (30). Serbest bırakma ve stabilite takibinde kullanılacak final çözünme hızı tayini metodunun desteklenebilmesi için geliştirme aşamasında yapılmış tüm çalışmalara dosyada yer verilmesi önerilir. Suda çözünürlüğü düşük olan etkin maddelerin çözünme hızı metodlarının geliştirilmesi, suda çözünürlüğü yüksek etkin maddelere oranla daha zordur. Her iki gruptan (suda çözünürlüğü yüksek ve düşük) etkin madde içeren ürünlerin geliştirilmesi, hem endüstriyel açıdan hem de bakanlık düzenlemeleri açısından ilave zorluklar doğurur.

Çok tabakalı tabletlerin ilaç salım performansının değerlendirilmesinde, iyi tanımlanmış teknikler kullanılmalıdır. Etkin maddelerin çözünürlük farklarının anlaşılabilmesi için yeterli çözünme seviyesine ulaşmak gerekir ki bu sebeple gerektiğinde ilgili ve uygun miktarda sürfaktan kullanılabilir (29). Ayrıca çözünme ortamı bileşenlerinin, hacminin, pH değerinin, kullanılacak aparat ve karıştırma hızının doğru seçilmesi gerekir (30).

6. Çift Tabakalı Tablet Teknolojisinin Kullanıldığı Alanlara Örnekler

Çift tabakalı tablet teknolojisiyle farklı farmakolojik alanlarda etkili etkin madde çiftleri üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Analjezik, antihipertansif, antibakteriyel, antidiyabetik gibi farmakolojik gruplardan sinerjistik etki amaçlı etkin madde kombinasyonları çalışılmıştır. Bazı çalışmalarda aynı etkin maddenin farklı salım özelliklerine sahip iki tabakalı tabletleri hazırlanarak tedavinin etkinliği artırılmıştır. Birbiri ile geçimsiz vitaminlerin kombinasyonları bir arada formüle edilebilmiştir. Biyoyararlanımı veya etkin maddelerin stabilitesini artırmak için de çift tabakalı tablet teknolojisiyle çalışılmış örnekler mevcuttur. Hatta farklı farmakolojik etkinlik gösteren etkin maddelerin çift tabakalı tablet formları hazırlanarak politerapi üzerinde çalışılmıştır. Tüm bu çalışmalara tiplerine ait örnekler tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3. Çift tabakalı tablet teknolojisiyle hazırlanmış formülasyonlar (14)

Yazar	İlaç(lar)	Dozaj Formu	Akılcı Kullanımı	Metot	Yıl	Referans No
Jamunadevi ve ark.	Diklofenak Siklobenzaprin	Çift tabakalı tablet	Ağrı tedavisinde sinerjik etki	Yaş granülasyon	2011	32
Swamy ve ark.	Granisetron HCl	Çift tabakalı bukkal tablet	BY problemlerini aşmak, yan etkileri azaltmak	Direkt baskı	2011	33
Pattanayak ve ark.	Metformin HCl Glimeprid	Çift tabakalı tablet	Diabette sinerjik etki	Yaş granülasyon	2011	34
Jain ve ark.	İndometazin	Çift tabakalı yüzen tablet	İkifazlı ilaç salımı	Yaş granülasyon	2011	35
Mohindeen ve ark.	Metformin HCl Atorvastatin Kalsiyum	Çift tabakalı tablet	NİDDM ve hiperlipidemi için politerapi	Yaş granülasyon	2011	36
Kumar ve ark.	Sefiksım Trihidrat Dikloksasilin sodyum	Çift tabakalı tablet	Bakteriyel enfeksiyonda sinerjik tedavi	Yaş granülasyon	2011	37
Jadhav ve ark.	Piracetam Vinpocetin	Çift tabakalı tablet	Azzheimer için sinerjik tedavi	Yaş granülasyon	2011	38
Rajendran ve ark.	Metformin HCl Pioglitazon	Çift tabakalı tablet	Diabette sinerjik etki	Yaş granülasyon	2011	39
Shirsand ve ark.	Atenolol	Çift tabakalı bukkal tablet	BY problemlerini aşmak, yan etkileri ve kullanım sıklığını azaltmak	Direkt baskı	2011	40
Parmar ve ark.	Sefuroksim aksetil potasyum klavulanat	Çift tabakalı tablet	Mikrobiyal enfeksiyonda sinerjik tedavi ve doza bağlı yan etkilerin azaltılması	Kuru granülasyon	2011	41
Jayaprakash ve ark.	Amlodipin besilat Metoprolol süksinat	Çift tabakalı tablet	Hipertansiyon tedavisinde sinerjik etki	Direkt baskı ve Yaş granülasyon	2011	42
Musle ve ark.	Diklofenak sodyum parasetamol	Çift tabakalı tablet	Ağrıda sinerjik etki	Yaş granülasyon	2011	43
Remya ve ark.	İbuprofen Metokarbamol	Çift tabakalı tablet	Sırt ağrısında sinerjik etki	Yaş granülasyon	2010	44
Hiremath ve ark.	Losartan	Çift tabakalı tablet	İkifazlı salım profili	Direkt baskı	2010	45
Naeem ve ark.	Tramadol Asetaminofen	Çift tabakalı tablet	Ağrıda sinerjik etki	Sıcaklık değişimiyle koaservasyon	2010	46
Rathod ve ark.	Montelukast Levosetrisin	Çift tabakalı tablet	Kombinasyondaki ilaçların stabilitesinin artırılması	Yaş granülasyon	2009	47
Bakuridze ve ark.	Askorbik asit Siyankobalamin	Çift tabakalı supozituar	Vitaminler arasındaki etkileşimden kaçınmak	Supozituar sıvağı	2008	48
Özdemir ve ark.	Furosemid	Çift tabakalı yüzen tablet	Biyoyaralanımı düzenlemek	Yoğurma	2000	49

Ayrıca çok tabakalı tablet teknolojisi son yıllarda ilaç sektörü dışında da kullanılmaya başlanmıştır. Örneğin çok katlı tablet formunda bulaşık makinesi deterjanları (Finish Quantum®) geliştirilerek kullanıma sunulmuştur. Yine sakız (Vivident fruit swing®) çeşitlerinde farklı aromalı katmanlar bir arada hazırlanmıştır.

7. Sonuç

Çift tabakalı tablet teknolojisi, tabletlerin diğer uygulama yönlerine olan üstünlüklerinin (tam doz uyluma, kolay ambalajlanıp taşınabilme, yüksek hasta uyuncu, kolay kullanım gibi), yanında ilaç etkileşimlerinin önüne geçebilmek, uygulama sayısının azaltarak hasta uyuncunu artırmak, daha rahat uygulanabilir bir dozaj rejimi sağlamak gibi ilave üstünlüklere sahiptir. Hatta çift tabakalı

tabletler ile farklı etkin maddelerin farklı salım hızlarıyla uygulanmalarına olanak sağlanarak da alternatif tedavi olanakları oluşmuştur. Bu yolla etkin maddelerin tedavi değerini artırmak mümkün hale gelmiştir.

Bu üstünlükleriyle birlikte çift tabakalı tabletler konvansiyonel görünmekle birlikte yeni bir farmasötik teknoloji alanıdır. Tabletlerde bilinen değerlendirme parametrelerinin yanında tabakaların ayrı ayrı ağırlıkları, sertlikleri, çözünme hızları ve birbirlerine adezyonları gibi ilave parametreler değerlendirilip, limitleri önceden belirlenmelidir. Bu yeni teknolojinin faydalarında en iyi şekilde yararlanabilmek için üretim aşamalarının ve final ürünün, stabilite sürecinin tüm spesifikasyonlarının doğru şekilde incelenip izlendiğinden emin olmak büyük öneme sahiptir.

Çift tabakalı tabletler yeni ve etkili ilaç salım sistemleri olarak gelecek vaat etmektedir.

Multilayered Tablet Technology, Manufacturing Process, Evaluation and its Application Areas

ABSTRACT

According to new developed technologies, drug industry is also trying to refresh and improve itself. With the conception of rational pharmacotherapy, new technologies becomes smarter than finding new active substances. Correspondingly as a

new dosage system, multi-layer tablets that improved to serve this purpose, provides ease of use to patients, reduces the side effects and increases of effectiveness of active agent. Therefore multi-layer tablets are developed to improve both the quality of product and life. Conducted work studied for understanding the bi-layer tablet technique, evaluating the assesment parameters and to giving examples to used spaces.

Keywords: Bi-layer tablets, bi-layer tablet manufacturing, evolution of tablets, tablet press

Kaynaklar

- Furness G. Introduction. In: Oral Drug Delivery When You Find the Holy Grail. ONdrug Delivery Ltd. UK. 2007,pp 3.
- Dahiya A, Rohilla A, Rohilla S, Khan MU. Gastroretentive dosage forms: Review on floating drug delivery systems. Int Res J Pharm 2011; 2:72-8.
- Sharma A, Jain A, Purohit A, Jatav R, Sheorey RV. Formulation and evaluation of aceclofenac fast dissolving tablets. Int J Pharm & Life Sci 2011;2:681-6.
- Bogan RK Treatment options for insomnia - Pharmacodynamics of zolpidem extendedrelease to benefit next-day performance. Postgrad Med 2008; 120:161-71.
- Patel GM, Patel DH. Formulation and evaluation of once a day regioselective dual component tablet of atorvastatin calcium and metoprolol succinate. Int J PharmTech Res 2010;2:1870-82.
- Nirmal J, Saisivam S, Peddanna C, Muralidharan S, Godwinkumar S, Nagarajan M. Bilayer tablets of atorvastatin calcium and nicotinic acid: Formulation and evaluation. Chem Pharm Bull 2008;56:1455-8.
- LaForce C, Gentile DA, Skoner DP. A randomized, double-blind, parallelgroup, multicenter, placebo-controlled study of the safety and efficacy of extended-release guaifenesin/pseudoephedrine hydrochloride for symptom relief as an adjunctive therapy to antibiotic treatment of acute respiratory infections. Postgrad Med 2008; 120:53-9.
- Efentakis M, Peponaki C. Formulation study and evaluation of matrix and three-layer tablet sustained drug delivery systems based on carbopols with isosorbite mononitrate. AAPS PharmSci Tech 2008; 9:917-23.
- Phaechemud T. Variables influencing drug release from layered matrix system comprising hydroxypropyl methylcellulose. AAPS PharmSci Tech 2008; 9:668-74.
- Maggi L, Segale L, Conti S, Ochoa Machiste E, Conte U. Preparation and evaluation of release characteristics of 3TabGum, a novel chewing device. Eur J Pharm Sci 2005; 24:487- 93.
- Park CR, Munday DL. Development and evaluation of a biphasic buccal adhesive tablet for nicotine replacement therapy. Int J Pharm 2002; 237:215-26.
- Shah SH Patel JK, Patel NV. Formulation and development of gastroretentive multi-layer coated tablets containing gatifloxacin against H. pylori infection. Pharm Lett 2010;2:384-92.
- Jha MK, Rahman H, Rahman M. Biphasic oral solid drug

- delivery system: A review. *Int J Pharm Sci Res* 2011; 2:1108-15.
14. Aggarwal S, Syan N, Mathur P. Bi-layer tablet technology - opening new ways in drug delivery systems: an overview. *Int J Res Pharm Biomed Sci* 2013; 4:8-16.
 15. Ebey GC. Bilayer tablet weight control theory. In: *Year Book 1996 Pharmaceutical Technology*. 1996, pp 54-57.
 16. Inman SJ, Briscoe BJ, Pitt KG. Topographic characterization of cellulose bilayered tablets interfaces. *Chem Eng Res Des* 2007; 85: 1005-12.
 17. Muzzio FJ, Lerapetritou M, Portillo P, Llusca M, Levin M, Morris KR, Soh LPJ, McCann RJ, Alexander A. A forward-looking approach to process scale-up for solid dose manufacturing. In: *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Volume 3: Manufacture and Process Control*. Editors: Augsburger LL, Hoag SW. Informa Healthcare, London. 2008.
 18. Nikolakakis I, Pilpel N. Effects of particle shape and size on the tensile strengths of powders. *Powder Technol* 1988; 56: 95-103.
 19. Sebhatu T, Alderborn G. Relationships between the effective interparticulate contact area and the tensile strength of tablets of amorphous and crystalline lactose of varying particle size. *Eur J Pharm Sci* 1999; 8: 235-42.
 20. Chan SY, Pilpel N, Cheng DC-H. The tensile strengths of single powders and binary mixtures. *Powder Technol* 1983; 34:173-89.
 21. Sugisawaa K, Kanekob T, Tsuyoshi S, Tomonobu S. Rapid quantitative analysis of magnesium stearate in pharmaceutical powders and solid dosage forms by atomic absorption: method development and application in product manufacturing. *J Pharm Biomed Anal* 2009; 49:858-61.
 22. Yamamura T, Ohta T, Taira T, Ogawa Y, Sakai Y, Moribe K, Yamamoto K. Effects of automated external lubrication on tablet properties and the stability of eprazinone hydrochloride. *Int J Pharm* 2009; 370: 1-7.
 23. Breech JA, Lucisano LJ, Franz RM. Investigation into substrate cracking of a film-coated bi-layered tablets. *J Pharm Pharmacol* 1988; 40: 282-3.
 24. Vaithiyalingam SR, Sayeed VA. Critical factors in manufacturing multi-layer tablets—Assessing material attributes, in-process controls, manufacturing process and product performance. *Int J Pharm* 2010;398: 9-13.
 25. *Indian Pharmacopoeia* 1996. Volume: 2. The Controller of Publication, Delhi. p-735.
 26. Lachman L, Liberman H, Kanig J. *The theory and practice of industrial pharmacy*, 3rd edn. Varghese Publishing House. Mumbai. 1987, pp 297.
 27. Deshpande RD, Gowda DV, Mahammed N, Maramwar DN. Bi-layer tablets- an emerging trend: a review. *IJPSR* 2011; 2: 2534-44.
 28. Meyer MC, Straughn AB, Jarvi EJ, Wood GC, Pelsor FR, Shah VP. The bio-inequivalence of carbamazepine tablets with a history of clinical failures. *Pharm Res* 1992; 9: 1612-6.
 29. Schott H, Kwan LC, Feldman S. The role of surfactants in the release of veryslightly soluble drugs from tablets. *J Pharm Sci* 1982; 71: 1038-45.
 30. FDA-Recommended Dissolution Methods. Available at; <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/dissolution>
 31. Koo O. *Manufacturing Process Considerations for Fixed-Dose Combination Drug Products*, 2010. American Pharmaceutical Review Online. Available at; <http://www.americanpharmaceuticalreview.com/Featured-Articles/117118-Manufacturing-Process-Considerations-for-Fixed-Dose-Combination-Drug-Products/>
 32. Jamunadhevi V, Sahoo PK, Kailasam P. Formulation and in vitro evaluation of bi-layer tablet of cyclobenzaprine hydrochloride ER and diclofenac potassium IR- A novel fixed dose combination. *Int J Res Pharm Sci* 2011; 2:170-8.
 33. Swamy PV, Kinagi MB, Biradar SS, Gada SN, Shilpa H. Formulation design and evaluation of bilayer buccal tablets of granisetron hydrochloride. *Ind J Pharm Edu Res* 2011; 45:242-7.
 34. Pattanayak DP, Dinda SC. Bilayer tablet formulation of Metformin HCl and Glimepiride:A novel approach to improve therapeutic efficacy. *IJDDHR* 2011; 1:1-4.
 35. Jain J, Marya BH, Mittal RP, Patel M. Formulation and evaluation of indomethacin bilayer sustained release tablets. *Int J PharmTech Res* 2011; 3:1132-8.
 36. Mohindeen S, Jyothi B, Pavani S, Satyanarayana T, Kumar SP, Krishna NS. Formulation and evaluation of bilayered tablets of metformin hydrochloride and atorvastatin calcium. *Int J Pharm Sci Rev Res* 2011; 10:130-4.
 37. Kumar GV, Babu KA, Ramasanay C. Formulation and evaluation of bilayered tablets of cefixime trihydrate and dicloxacillin sodium. *Int J PharmTech Res* 2011; 3:613-8.
 38. Jadhav RT, Patil PH, Patil PR. Formulation and evaluation of bilayered tablets of piracetam and vinpocetine. *J Chem Pharm Res* 2011; 3:423-31.
 39. Rajendran NN, Natarajan R, Subhashini R, Patel H. Formulation and evaluation of sustained release bilayer tablets of metformin HCl and pioglitazone HCl. *Int J Curr Pharm Res* 2011;3:118-22.
 40. Shirsand SB, Swamy PV, Keshavshetti GG. Design and evaluation of atenolol bilayer buccal tablets. *RGUHS J Pharm Sci* 2011; 1:4-10.
 41. Parmar CK, Pednekar PP. Development and evaluation of bilayer tablets of cefuroxime axetil and potassium clavulanate. *Int J Pharm Res Dev* 2011; 3:16-23.
 42. Jayaprakash S, Halith SM, Pillai KK, Balasubramaniam P, Firthouse PUM, Boopathi M. Formulation and evaluation of bilayer tablets of amlodipine besilate and metoprolol succinate. *Pharm Lett* 2011; 3:143-54.
 43. Musle K, Payghan SA, Disuza JI. Formulation, evaluation and development of bilayer tablet. *Int J Pharm Res Dev* 2011; 3:80-7.
 44. Remya PN, Damodharan N, Kumar CVS. Formulation and evaluation of bilayered tablets of ibuprofen and methocarbamol. *Int J PharmTech Res* 2010; 2:1250-55.
 45. Hiremath D, Goudanavar P, Azharuddin M, Udupi R H and Sarfaraz M. Design and characterization of bilayer controlled release matrix tablets of losartan potassium. *Int J Pharm Res* 2010; 2:34-9.
 46. Naeem MA, Mahmood A, Khan SA, Shahiq Z. Development and evaluation of controlledrelease bilayer tablets containing microencapsulated tramadol and acetaminophen. *Trop J Pharm Res* 2010; 9:347-54.

47. Rathod RT, Misra D. FDC of montelukast with levocetirizine: Focus on bilayer technology. J Indian Med Assoc 2009; 107:562-4.
48. Bakuridze AD, Maglakelidze GM, Kurdiani NG, Tsagarejshvili NT, Berashvili DT. Technology of vitamins containing double layer suppositories. Georgian Med News 2008; 158:49-51.
49. Ozdemir N, Ordu S, Ozkan Y. Studies of floating dosage forms of furosemide: *In vitro* and *in vivo* evaluations of bilayer tablet formulations. Drug Dev Ind Pharm 2000; 26:857-66.
50. Dietrich P, Bauer-Brandl A, Schubert R. Influence of tableting forces and lubricant concentration on the adhesion strength in complex layer tablets. Drug Dev Ind Pharm 2000; 26: 745-54.