

MİDEDE KALIŞ SÜRESİNİ UZATAN İLAÇ ŞEKİLLERİ GASTRIC RETENTIVE DOSAGE FORMS

Burcu DEVRİM, Kandemir CANEFE*

Ankara University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Technology,
06100, Tandoğan-Ankara, TURKEY

ÖZET

Gastrointestinal (GI) geçiş süresi, sürekli salım yapan oral ilaç şekillerinin geliştirilmesinde kontrol edilmesi gereken fizyolojik sınırlamalardan birisidir. Midede kalış süresini uzatan ilaç şekilleri alt GI bölgesinde düşük emilime sahip etkin maddeler için kontrollü salım sağlamak amacıyla veya midedeki hastalıkların lokal tedavisi için geliştirilmiştir. İlaç şeklini midede tutmak için çeşitli yaklaşımlar denenmiştir. Bu yöntemler, (1) intragastrik yüzen sistemler, (2) yüksek dansiteli sistemler, (3) mukoadhezif sistemler, (4) manyetik sistemler, (5) açılabilen, genişleyebilen veya şişebilen sistemler ve (6) çok gözenekli hidrojel sistemleri içermektedir.

Bu derlemede, midenin anatomisi ve fizyolojisi, gastrik boşalma süreci ve ilaç şekillerinin midede kalışına etki eden faktörler hakkında genel bilgiler verilmiş ve gastrik kalış süresini uzatmak için kullanılan ilaç taşıyıcı sistemler değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: *Sürekli salım, Gastrik boşalma, Besin etkisi, Midede kalış süresini uzatan sistemler, Yüzen ilaç şekilleri*

ABSTRACT

Gastrointestinal transit time is one of the physiological limitations to be controlled in the development of oral sustained release dosage forms. Gastric retentive dosage forms were developed to provide controlled release of drugs with low absorption in the lower GI tract or for local treatment of gastric diseases. Various approaches were attempted to retain the dosage form in the stomach. These methods include, (1) intragastric floating systems, (2) high-density systems, (3) mucoadhesive systems, (4) magnetic systems, (5) unfoldable, extendible or swellable systems and (6) superporous hydrogel systems.

In this review, general information on the anatomy and physiology of the stomach, gastric emptying process, and factors affecting the gastric retention of dosage forms is given, and drug delivery systems used to extend gastric retention time are evaluated.

Key Words: *Sustained release, Gastric emptying, Food effect, Gastric retentive systems, Floating dosage forms*

I-GİRİŞ:

Oral kontrollü salım sistemlerinin temel amacı, etkin maddeyi belirli bir süre içinde, önceden belirlenen hızda salarak etkinliğini arttırmak ve yan etkilerini azaltmaktır. İlaç teknolojisindeki son gelişmeler, etkin maddeyi sabit hızda ve birkaç günden birkaç yıla kadar değişen sürelerde salabilen sistemlerin tasarlanmasına olanak sağlarken, birçok kontrollü salım sağlayan oral ilaç şekli yalnızca 12 saat boyunca etkin madde salımını gerçekleştirebilmektedir. 24 saat süreyle salım, GI kanal boyunca iyi emilen fenilpropanolamin ve nifedipin gibi bazı etkin maddeler için mümkün olmaktadır. Bununla birlikte, kontrollü salım sağlayan oral ilaç şekilleri 12 saatten çok daha kısa bir sürede ince bağırsaktan geçtiği için birçok etkin maddenin oral yolla uygulanması kısa süre (≤ 12 saat) ile sınırlanma eğilimindedir. Bu nedenle, kontrollü salım sağlayan oral ilaç şekillerinin geliştirilmesinde göz önünde bulundurulması gereken en önemli faktör ince bağırsaktaki emilim süresinin uzatılmasıdır. Bunun için, oral ilaç şekilleri tüm etkin maddeyi belirlenen süre içinde salıncaya kadar midede veya ince bağırsağın üst kısmında kalabilmelidir. İlaç şeklini selektif olarak *jejunum* veya *ileuma* hedeflendirmek oldukça zor olduğu için araştırmaların çoğu midede kalış süresini uzatmak yönünde olmuştur (1).

Midede kalış süresini uzatan sistemler, birçok etkin maddenin oral yolla verilmesi için son derece uygun olabilmektedir. En iyi sonuçlar midede lokal olarak etki eden veya esas olarak midede emilen etkin maddeler ile sağlanmıştır.

Midede kalış süresini uzatan sistemler için uygun olan etkin maddeler:

-Midede lokal etki gösteren (antiasitler, *Helicobacter pylori* kökenli ülser tedavisinde kullanılan antibiyotikler),

-Esas olarak midede absorbe edilen (albuterol gibi),

-Alkali pH'daki çözünürlüğü düşük olan,

-Dar absorpsiyon penceresine sahip (riboflavin, levodopa, p-aminobenzoik asit gibi),

-GI bölgeden hızla absorbe edilen (amoksisillin gibi),

-Kolonda parçalanan (metoprolol gibi) etkin maddelerdir.

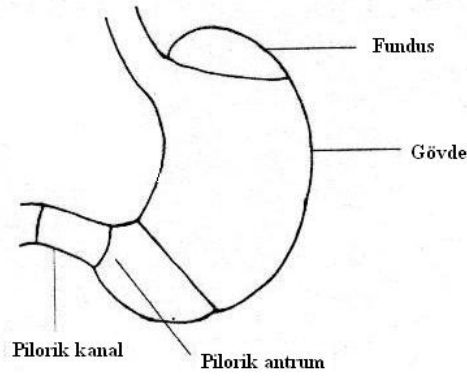
II - MİDEDE KALIŞ SÜRESİNİN UZATILMASI

Midedeki kalış süresini uzatabilmek için, gastrik boşalmanın nasıl meydana geldiğinin ve boşalmayı kontrol eden faktörlerin neler olduğunun bilinmesi gerekmektedir.

Midenin ana fonksiyonlarından birisi besinleri sindirmek ve oluşan *kimusun pilorusdan duodenuma* iletilmesini sağlamaktır. Gastrik içeriğin boşaltılması, bir döngü şeklinde gerçekleşen gastrik motor aktivitelerinin ve gastrik kasılmaların sonucu olarak meydana gelmektedir. Bu nedenle, oral ilaç şekillerinin gastrik motilite ile nasıl atıldığının anlaşılması önemlidir.

Mide anatomik olarak 4 kısma ayrılmıştır (Şekil 1) (2):

- 1) Fundus
- 2) Gövde
- 3) Pilorik antrum
- 4) Pilorik kanal



Şekil 1: Midenin anatomik yapısının şematik gösterimi (2).

Gastrik boşalma mide içeriğinin yapısına bağlı olan gastrik kasılmaların sonucu olarak gerçekleştiğine göre, sıvıların, sindirilebilen ve sindirilemeyen katıların gastrik atılması farklılık gösterir. Sıvılar, esas olarak, proksimal mide kaynaklı yavaş kasılmalar ile oluşan intragastrik basıncın etkisi ile mideden atılır. Sindirilebilen katılar, yalnızca *kimus* adı verilen ince, krem kıvamında bir yapıya dönüştüklerinde atılabilirler. Genel olarak, 1-2 mm'den büyük partiküller boyutları küçülünceye kadar midede kalırlar. Distal midedeki peristaltik kasılmalar katı besinlerin mideden atılması için gerekli şekli oluşturmak üzere karıştırma ve öğütme işleminin gerçekleşmesini sağlar. Peristaltik dalga distal *antruma* ulaştığında, pilorik kanal kapanır ve büyük katı partiküller midede kalır. Oral ilaç şekillerini de içeren sindirilmeyen katılar ise, açlık durumunda “*interdigestive migrating myoelectric complex (IMMC)*” olarak bilinen ve her 2-3 saatte bir mide ve ince bağırsak boyunca tekrarlayan elektromekanik aktivite döngüsü ile mideden atılırlar (Şekil 2) (3).

Her bir döngü arka arkaya meydana gelen 4 faza ayrılmıştır:

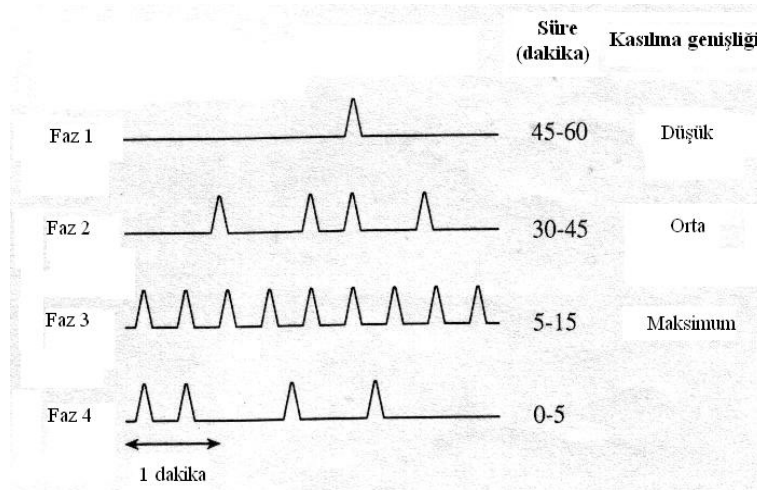
Faz I, nadir kasılmalarla 40-60 dakika süren hareketsiz fazdır.

Faz II, yoğunluğu ve sıklığı dereceli olarak artan düzensiz ve aralıklı kasılmaların meydana geldiği fazdır.

Faz III, 5-15 dakika süren yoğun ve düzenli kasılmaların görüldüğü fazdır. Bu fazda (“housekeeper wave” olarak adlandırılan döngü) sindirilmeyen maddeler mide dışına ve ince bağırsağın alt kısmına süpürülür. Faz III’ün bir kısmı ince bağırsağın sonlarına ulaştığında, *duodenum*da yeni döngü başlar.

Faz IV, bir sonraki döngü başlayıncaya kadar aktivitenin azaldığı kısa geçiş fazıdır. Faz III ve Faz I’in iki ardışık döngüsü arasında meydana gelir.

Döngünün fazları mideden *duodenum*a doğru ilerler ve daha sonra ince bağırsaktan kolona doğru devam eder. Tüm IMMC periyodu yaklaşık olarak 1.5-2 saat sürmektedir. Faz III sırasında meydana gelen güçlü kasılmalardan önceki *antrum*daki kasılmaların rolü boş mide içeriğini ve atıkları boşaltmaktır.



Şekil 2: IMMC'nin fazları ve fazların görülme süreleri (1).

Sindirilmeyen katı ilaç şekilleri besinler yokken sindirim işlemini başlatamamaktadır. Besinler ile sindirimin başlaması ise, IMMC'yi geciktirdiği için gastrik boşalma hızı yavaşlamaktadır. Diğer bir ifadeyle, gastrik boşalma başlamadan önce besinler gecikme süresine neden olmaktadır (4).

Sağlıklı insanlarda yapılan ve gastrik boşalma hızının ölçümünü içeren sintigrafik çalışmalar, oral uygulanan kontrollü salım ilaç şeklinin, midede kalış süresinin (GRT) kısa olması ve mideden atılma süresinin (GET) değişken olması gibi iki fizyolojik olumsuzluğa maruz kaldığını göstermektedir. Diğer önemli bir sorun, çok sayıda etkin maddenin sistemik biyoyararlanımının

azalmasına neden olan “ilk geçiş etkisi”dir. Etkin maddenin ilaç şeklinden çıkışını önemli derecede etkileyen yaş, ırk, cinsiyet ve hastalık durumları gibi faktörler de istenen biyoyararlanımın elde edilememesine neden olabilmektedir. Bu olumsuzlukların üstesinden gelmek için, uzatılmış GI kalış süresi ve hastaya ait değişkenlerden bağımsız olarak etkin madde çıkış profili gösteren sistemlerin tasarlanması yoluna gidilmiştir.

III- GASTROİNTESTİNAL SİSTEMDE KALIŞ SÜRESİNİ UZATAN İLAÇ TAŞIYICI SİSTEMLER

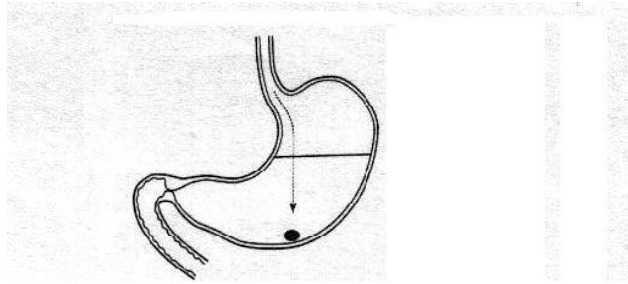
İlaç şekli üzerinde, ilaç şekli ve midedeki sıvı bileşenin dansiteleri arasındaki farklılıktan kaynaklanan bir güç vardır ve bu güç ilaç şeklinin pilorik açıklıktan uzak bir pozisyonda kalmasını sağlamaktadır. “Yüzme” veya “batma” durumu, ilaç şekli üzerine mide sıvısı tarafından uygulanan gücün, ilaç şeklinin ağırlığından büyük (yüzme) veya küçük (batma) olmasına bağlıdır. Yüzme, suya batmış cisimler ile yerdeğiştiren sıvının ağırlığına eşittir ve bu nedenle sıvı ve cisim arasındaki dansite farkı belirleyici faktördür.

III- 1- 1- Yüksek Dansiteli Sistemler

Yüksek dansiteli formülasyonlar, midede kalış mekanizması olarak ağırlıktan yararlanan sistemlerdir. Dansitesi mide içeriğinin dansitesinden (1.004 g/cm^3) daha büyük olduğu için ilaç taşıyıcı sistem midenin alt kısmına yerleşir. Böylece, gastrik boşalmayı sağlayan peristaltik güçlere karşı direnç sağlamak amaçlanmıştır (Şekil 3).

Veteriner uygulamalarına uygun yüksek dansiteli sistemler, çelik silindir veya çelik top gibi ağır maddelerden yapılmıştır. İnsanlara uygulanacak sistemlerde, ilaç şeklinin dansitesi ve büyüklüğü için belli sınırlar bulunmaktadır. Bu konudaki çalışmalar, tek birimli sistemlerden ziyade çok birimli partiküller üzerinde yoğunlaşmıştır (5, 6).

Yapılan çalışmalarda, 2.8 g/cm^3 dansiteye sahip çok birimli formülasyonların gastrik atılmasının hem aç hem de tok deneklerde geciktirildiği görülmüştür (6).



Şekil 3: Yüksek dansiteli sistemlerin midenin alt kısmına yerleşmesi (1).

III- 1- 2- Düşük Dansiteli Sistemler (Midede Yüzen Sistemler)

İlaç şeklinin dansitesinin suyun dansitesinden düşük olması mide sıvısında yüzmesini sağlamaktadır. İlaç şekli yüzer konumdayken, midenin üst kısmında *fundusa* yakın bölgede yer alacağı için pilorik açıklıktan uzak kalmış olur. Bu durum, uzun gastrik kalış süresi ve esas olarak GI sistemin üst bölgelerinde emilen etkin maddelerin biyoyararlanımında artış sağlamaktadır. İlaç taşıyıcı sistem gastrik sıvıda yüzerken, etkin madde belirlenen hızda yavaşça salınmaktadır. İlaç şeklinin yüzme kabiliyeti, ilaç şekli tamamen battığında yukarı doğru çeken güç ile yerçekimi gücü (ağırlık) arasındaki fark olan bileşke ağırlıkla tayin edilmektedir. Bu fark ya da bileşke ağırlık pozitif olduğunda cisim yüzecektir.

Yapılan çalışmalar, yüzen birimlerin gastrik kalış süresini önemli derecede arttırabilmesi için midede besinlerin varlığına ihtiyaç duyulduğunu göstermiştir (7,8). Dahası, besinlerin yapılarına, kalori içeriklerine ve alınma sıklıklarına göre ilaç şekillerinin midedeki kalış süresine etkileri değişmektedir.

Oth ve arkadaşları (7) tarafından yapılan bir çalışmada, misoprostolün iki tabakalı yüzen kapsülünün ortalama GRT'sinin hafif bir öğünden (kahvaltı gibi) sonra 199 ± 69 dakika olduğu belirtilmiştir. Bununla birlikte, yeterli sayıdaki öğünden sonra ölçülen veriler, ortalama kalış süresinin 618 ± 208 dakikaya çıktığını göstermiştir.

Agyilirah ve arkadaşlarının (8) yaptıkları çalışmada, besin varlığında, yüzen tabletlerin kaplanmamış sindirilmeyen tabletlere göre mideden atılma süresini 6 saatin üzerinde uzattığı; bununla birlikte, açlık durumunda, yüzen tabletlerin mideden atılma süresini uzatmadığı bulunmuştur. Açlık durumundaki hızlı boşalma, sindirilmemiş maddeleri mideden etkili şekilde süpüren güçlü kasılma aktivitesine bağlanmıştır. Yüzen ve yüzmeyen ilaç şekillerinin midede kalış süreleri arasındaki benzerlik, gastrik boşalmanın IMMC'nin başlamasına bağlı olması ile açıklanabilmektedir. Bu nedenle, besin varlığında IMMC'nin ertelenmesi ile GRT önemli derecede artmaktadır.

Besinlerin GRT'nin uzatılmasındaki rolü üzerindeki tartışmalar gastrik kalış süresine etkili diğer faktörlerin de anlaşılmasını sağlamıştır. Yapılan çalışmalar, besin varlığında GRT'nin ilaç şeklinin boyutundan etkilenebildiğini göstermiştir (9,10). Büyük birimler "*housekeeping dalgalanmaları*" sırasında atılırken, küçük boy tabletler ya da çok birimli ilaç şekilleri sindirme fazı sırasında mideden atılmaktadır. Büyük boyut ilaç şeklinin pilorik kanal aracılığıyla bağırsağa geçişine izin verilmediği için, ilaç şeklinin büyüklüğü ne kadar fazla olursa GRT de o kadar uzun olmaktadır. Bu nedenle, ilaç şeklinin büyüklüğü GRT'yi etkileyen önemli bir faktör olarak

görülmektedir. Bununla birlikte, boyuttan ayrı olarak, yüzen şekillerin pilorik sfinktere olan konumları erken ve düzensiz boşalmayı önlemektedir. Ortalama pilorik çap insanlarda 12.8 ± 7.0 mm'dir. Bu nedenle, ilaç şekillerinin etkin madde salındıktan sonra çözünebilmesi veya parçalanabilmesi, taşıyıcı sistemin gastrik tıkanmaya neden olmaksızın eliminasyonunun sağlanması açısından önemlidir (10).

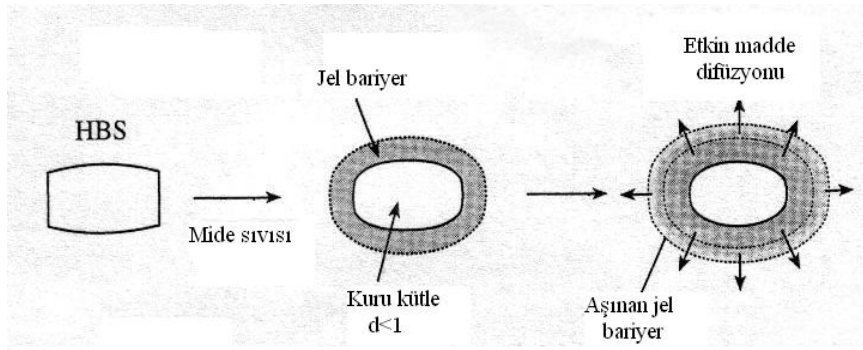
Mojaverian ve arkadaşları (11) tarafından yapılan çalışmada, cinsiyetin ve yaşın midede kalış süresi üzerindeki etkisi incelenmiş ve ortalama GRT'nin erkeklerde aynı ırktan olan kadınlara göre daha kısa olduğu belirtilmiştir. Ağırlık, boy, vücut yüzey alanı ve hormonal değişiklikler dikkate alınmaksızın elde edilen veriler, kadınların midelerini erkeklerden daha yavaş boşalttığını göstermiştir. GRT bilhassa 70 yaş üzerindeki deneklerde uzamaktadır (GRT=5,8 saat).

Vücut pozisyonunun ve bu pozisyonlarda dozaj formunun büyüklüğünün etkisi araştırılmış ve GRT üzerinde önemli derecede etkili olduğu görülmüştür. Bennett ve arkadaşları (12) yaptıkları çalışmada, gastrik boşalmada vücut pozisyonunun rolünü göstermiştir. Radyoaktif olarak işaretlenmiş iki antiasit preparatın gastrik atılımı, 3 farklı pozisyonadaki denek üzerinde gama sintigrafi ile görüntülenmiştir. Atılım, sağ tarafına yatan deneklerde, sol tarafına veya sırtüstü yatan deneklerden daha yavaş olmuştur. Sağ tarafına yatan deneklerde, yüzen aljinat tabakası midenin büyük kıvrımına doğru hareket etmekte ve bu nedenle *pilorus*dan korunmaktadır. Bu durumun tersine, sol tarafına yatan deneklerde, aljinat tabakası yiyecek ve *pilorus* arasında kalmakta ve bu nedenle tercihen atılmaktadır. Sırtüstü pozisyonda da tüm preparatlar benzer şekilde *pilorik antruma* ulaşırlar ve hemen hemen eşit hızda atılırlar.

Diğer bir şaşırtıcı faktör, bireylerdeki ve bireylerarasındaki GI geçiş farklılıklarıdır. Bireylerin geçiş sürelerindeki varyasyon, bireylerarasındaki varyasyondan daha az olmakla birlikte, tek ve çok birimli sistemlerin gastrik boşaltılmasındaki değişkenliğin büyük olduğu bulunmuştur (13).

III -1 -2 -1 - Hidrodinamik Denge Sistemleri

Hidrodinamik denge sistemleri (HBS), sudan daha düşük dansiteye sahip taşıyıcının yüzme özelliğinden yararlanan ilk formülasyon tipidir. HBS, basit şekliyle, etkin madde ve jel oluşturan hidrofilik polimer (hidroksipropil metilselüloz gibi) karışımından oluşmaktadır. Oral yolla alındıktan sonra, mide sıvısı ile temas ettiğinde, etkin madde-hidrokolloid karışımı suyu emerek yumuşak bir jel tabakası oluşturmak üzere şişer. Hidrate olan dış tabaka parçalandığında, yeni bir jel tabakası oluşur. Bu işlem sırasında, etkin madde hidrate tabakadan difüzyonla salınır (Şekil 4) (14).



Şekil 4: Hidrodinamik balans sisteminin (HBS) tanımı. Mide sıvısının kuru HBS sistemine difüzyonu, jel yapısındaki polimerik bariyerin oluşması ile sonuçlanır. Etkin madde, difüzyon ve jel bariyerin erozyonu ile salınır (14).

HBS, ilk kez, Sheth ve Tossounian (15) tarafından geliştirilmiş ve 6 saatlik gastrik kalış ve yüzme süresi elde edilmiştir. Valrelease® (diazepam) ve Madopar® (levodopa ve benserazid) bu prensip kullanılarak geliştirilmiş iki ticari üründür.

Babu ve Khar (16), hidrokolloidlerin farklı kombinasyonlarını kullanarak salbutamol sülfat içeren yüzen kapsüller hazırlamıştır. *In vivo* X-ışını çalışmaları, yüzen kapsüllerin midede yüzmeyen kapsüllerden daha uzun süre (8-9 saat) kaldığını göstermiştir.

Khattar, Ahuja ve Khar (17), propranolol HCl'nin HBS kapsüllerini hazırlamıştır. *In vitro* yüzme kapasitesi tayinleri, kapsüllerin 12 saatten daha uzun süre yapay gastrik sıvı yüzeyinde kaldığını göstermiştir. HBS kapsüllerin *in vivo* davranışı sağlıklı gönüllülerde endoskopi ile izlenmiş ve oral yolla alındıktan sonra çekilen fotoğraflar kapsüllerin midede yüzdüğünü göstermiştir. Bu yaklaşımın kullanılmasını sınırlayan en önemli faktör, yüzme özelliğinin yüzeydeki jel tabakasında havanın tutulabilmesine bağlı olmasıdır. Formülasyonda az miktarda yağlı madde bulunması ıslanmayı engelleyerek yüzmeye yardımcı olur. Bu nedenle, HBS'nin yüzmesi büyük ölçüde kullanılan hidrofilik polimerin özelliklerine ve miktarına bağlıdır. İyi yüzme kabiliyetine sahip HBS'lerin hazırlanmasında, hidrofilik polimerlerle (agar, karragen ve aljinik asit gibi) hidrofobik maddelerin (yağ ve gözenekli kalsiyum silikat) kombinasyonu kullanılmıştır.

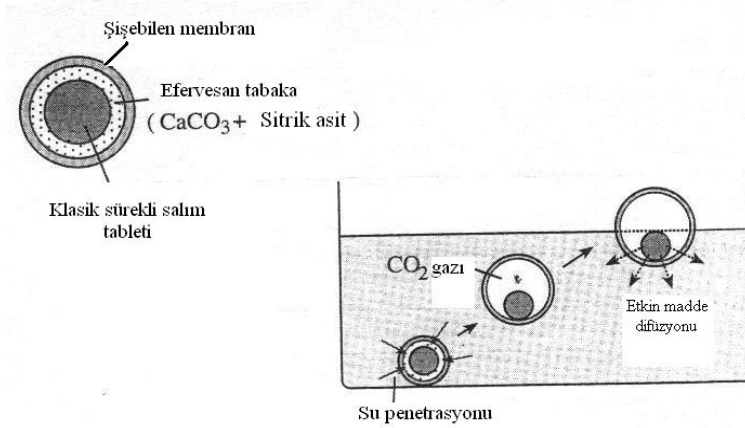
Desai ve Bolton (18), agar ve hafif mineral yağ kullanarak, teofilinin kontrollü salım yapan yüzen tabletlerini hazırlamışlardır. Tabletler, etkin madde/mineral yağ karışımının ılık agar jel çözeltisi içinde disperse edilmesi ve sonuç karışımın tablet kalıplarına dökülmesi, soğutulması ve hava ile kurutulması ile hazırlanmıştır. Mekanizma çok açık olmamakla birlikte, formülasyon gastrik sıvıya yerleştirildiğinde, içindeki hafif mineral yağın hidrofobitesini nedeniyle jel matrisin içine hapsolmuş havayı tuttuğu düşünülmüştür. Tutulan hava, dansiteyi azaltmakta ve tabletin yüzmesine yardım etmektedir.

Tek birimli HBS'lerin tamamının mideden atılması ya da tamamının midede kalması nedeniyle GRT büyük değişkenlik göstermektedir. Bu sorunun üstesinden gelmek için, Iannuccelli ve arkadaşları (19,20) hava kompartmanı içeren çok birimli bir sistem geliştirmiştir. Sistemi oluşturan birimler, kalsiyum aljinat veya kalsiyum aljinat/polivinil alkol (PVA) membranından hava kompartmanı ile ayrılmış kalsiyum aljinat çekirdeğinden oluşmaktadır. Yüzme yeteneği, hava kompartmanının varlığına ve membran gözenekliliğine bağlıdır. Kaplama bileşiminde yer alan PVA'nın suda çözünmesi ile oluşan gözenekli yapı, hava kompartmanının büzülmesini önleyen zarın geçirgenliğini arttırmıştır. Asidik ortamla temas sonucu, PVA'nın moleköl ağırlığındaki artış ile daha gözenekli membran yapısı gözlenmiştir. Artan PVA konsantrasyonu ve moleköl ağırlığı ile yüzme yeteneği artmış ve en iyi sonuç en az %5 konsantrasyonda PVA 100 000'nin kullanılması ile elde edilmiştir. Hazırlanan birimler yapay mide sıvısı ile temas ettiklerinde, pH'dan bağımsız olarak, uzun süre (24 saatten fazla) yüzme kabiliyeti göstermişlerdir. *In vivo* koşullarda ise, besin varlığında, hemen hemen tüm birimler, uygulandıktan sonra 5 saat gastrik içerikte yüzmüştür.

III - 1 - 2 - 2 - Efervesan Özellikte Yüzen Sistemler

Efervesan özellikte yüzen ilaç taşıyıcı sistemler, Methocel® veya polisakkaritler, kitozan gibi şişebilen polimerler ve sodyum bikarbonat ve sitrik asit gibi efervesan bileşikler ile hazırlanmış matrislerdir (3). Sistem mideye ulaştığında, mide içeriğinin asiditesi ile açığa çıkan karbondioksit jelleşmiş hidrokolloid içinde hapsolmaktadır. Bu durum, ilaç şekline yukarı doğru hareket kazandırmakta ve suya batmamasını sağlamaktadır (Şekil 5).

Ingani ve arkadaşları (21), tekrarlanabilir yüzme özelliği elde etmek için, iki tabakalı sürekli salım sağlayan tablet şeklinde basılmış hidrofilik matrisler hazırlamıştır. Bu amaçla, karbondioksit açığa çıkaran karışım tabakalardan birine eklenmiştir. Yüzen tabletlerin *in vivo* davranışı, klasik HBS kapsöl ve iki tabakalı ancak yüzme özelliği göstermeyen hidrofilik matris ile karşılaştırılmıştır. Model etkin madde olarak riboflavin (RF) taşıyan bu üç ilaç şekli için, RF'nin üriner atılım hızı ölçülmüştür. Yüzen iki tabakalı matris formülasyonları yüzmeyen ilaç şekli ile karşılaştırıldığında, GRT'yi önemli ölçüde arttırmıştır. Klasik HBS ile karşılaştırıldığında, çift tabakalı matrisin erozyona karşı daha dayanıklı ve GI peristaltizmine daha az duyarlı olduğu belirlenmiştir. Diğer taraftan, iki ayrı tabakaya sahip matris formülasyonunun yüzme özelliğinin ve etkin madde salım kinetiğinin ayrı ayrı düzenlenmesine olanak sağlanmaktadır. Sonuç olarak, bu tip sürekli salım yapan matrisler, asidik ortamda yeterli dayanıklılığa ve çözünürlüğe sahip, GI bölgenin proksimal veya orta bölgelerinde iyi resorbe edilen etkin maddelerin biyoyararlanımını düzeltmek için avantajlı olabilmektedir.



Şekil 5: İki tabakalı efervesan sistemlerin yapısal özellikleri (solda) ve yüzme mekanizmaları (sağda) (3).

Nur ve Zhang (22), iki farklı viskozite derecesine sahip hidroksipropil metilselüloz (HPMC 4000 ve 15000 cps) ve poliakrilik asit (Carbopol® 934P) kullanarak kaptoprilin yüzen tabletlerini hazırlamıştır. Tablet sertliği, yüzme özelliği üzerinde belirleyici faktör olarak rol oynamaktadır. 0.1 N HCl çözeltisinde (pH 1.2), 37 °C’de, 2 kg/cm² sertliğe sahip tabletler hemen yüzmüş; sertliği 4 kg/cm² olan tablet ise, 3-4 dakika süreyle batmış ve daha sonra yüze çıkmış ve her iki tablet dağılmadan 24 saat boyunca yüzer konumda kalmıştır. 8 kg/cm² sertlikteki tabletler ise, test süresi boyunca yüzme özelliği göstermemiştir. Tabletın yüzmesi, hem gastrik sıvı ile temas ettiğinde tablet yüzeyindeki hidrokolloid partiküllerin hacminde artış ile sonuçlanan hidrasyonu, hem de tablet çekirdeğindeki boşlukların varlığı ile kontrol edilmektedir. Bu iki faktör, tabletin dansitesinin 1’in altında olmasını ve böylece gastrik sıvıda yüzmesini sağlamaktadır. Bu nedenle, tabletlerin yüksek sertlikte basılması, tablet gözenekliliğinde azalmaya ve tablet yüzeyindeki kompakt hidrokolloid partiküller gastrik sıvı ile hızla hidrate olamadığı için, tabletin yüzme kabiliyetinin önemli ölçüde azalmasına neden olmaktadır. Klasik tabletlerle karşılaştırıldığında, test edilen tüm formülasyonlar 24 saat boyunca sürekli salım profili göstermiş ve test süresi boyunca yüzer konumda kalmıştır.

Özdemir ve arkadaşları (23), furosemidin (FR) biyoyararlanımını arttırmak için, kontrollü salım sağlayan iki tabakalı yüzen tabletlerini tasarlamıştır. Etkin maddenin pH 1.2 gastrik sıvıdaki düşük çözünürlüğü (30.27 mg/mL) nedeniyle, öncelikle beta-siklodekstrin (β-CD) ile 1:1 oranında inklüzyon kompleksi hazırlanarak çözünürlüğü artırılmıştır. Böylece, etkin maddenin preparattan çıkışının çözünürlük ile değil formülasyonlar ile kontrol edilmesi sağlanmıştır. Yüzmeyi sağlayan tabakada matris maddesi olarak HPMC 4000, etkin maddenin kontrollü salımını sağlamak amacıyla

salım tabakasında ise hidrofilik matris maddesi olarak HPMC 100 kullanılmıştır. HPMC 4000 kullanılarak hazırlanan tabletlerden etkin madde çıkışı oldukça düşük bulunmuştur. Kullanılan polimerin viskozitesini düşürerek etkin madde çıkışını arttırmak için HPMC 100 ile çalışıldığında, etkin madde çıkışının önemli derecede arttığı görülmüştür. PEG 6000, PEG 10000, laktoz veya Di-Pac (%97 sukroz+%3 maltodekstrin) gibi suda çözünen yardımcı maddelerin eklenmesi, hidrofilik yapıya sahip polimerin daha hızlı şişmesine bağlı olarak etkin madde salımını arttırmıştır. Di-Pac ile hazırlanan formülasyonlarda hedef profile en yakın salım profili elde edilmiştir. Hedef profile en yakın çıkışı sağlayan formülasyon, sağlıklı erkek gönüllü deneklere uygulanarak *in vivo* testler gerçekleştirilmiştir. BaSO₄ eklenerek hazırlanan yüzen tabletlerin radyografileri midede 6 saat boyunca kaldığını göstermiştir. Plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi altında kalan alan (AUC) değerleri, yüzen dozaj formu için klasik FR tabletin (Fuomid®) 1.8 katı olarak elde edilmiştir.

Wei ve arkadaşları (24), model etkin madde olarak sisaprid kullanarak GRT'yi uzatmak için iki tabakalı yüzen tabletler geliştirmiştir. Tablet çözünme ortamı ile temas ettiğinde, test ortamındaki hidroklorik asit yüzmeyi sağlayan tabakadaki sodyum bikarbonat ile reaksiyona girerek CO₂ oluşumunu sağlamaktadır. Açığa çıkan gaz, hidroksipropil metilselüloz'un (HPMC K 100 MCR) hidrasyonu ile oluşan jel tarafından tutulup korunduğu için, yüzmeyi sağlayan tabakanın genişlemesi tabletlerin 6 saat boyunca test ortamının yüzeyinde yüzer konumda kalmasını sağlamıştır.

Li ve arkadaşları (25), farklı viskozite derecelerine sahip HPMC ve Carbopol® 934P kullanarak midede yüzen ilaç taşıyıcı sistemleri geliştirmiştir. Yapılan çalışmalar, HPMC viskozitesinin ve Carbopol® 934P varlığının ve ikisi arasındaki etkileşimin taşıyıcı sistemin salım ve yüzme özellikleri üzerinde etkili olduğunu göstermiştir. İlaç şekillerinin yüzme özelliğinin düzeltilmesinde, düşük viskoziteli polimerin (HPMC K100LV) yüksek viskoziteli polimerden (HPMC K4M) daha etkili olduğu görülmüştür. Carbopol® 934P'ün eklenmesi, yüzen ilaç şekillerinin yüzme kabiliyetini olumsuz yönde etkilemiştir. Bu durum, Carbopol® 934P'ün nem izotermi ile açıklanmıştır. Carbopol® 934P'ün HPMC'den daha büyük nem emilim eğrisine sahip olması ve Carbopol® 934P için nem artışının önemli derecede yüksek olması (%95 bağıl nemde HPMC için %33 ağırlık artışına karşı Carbopol® 934P için %55 ağırlık artışı elde edilmiştir), dansitedeki belirgin artışa bağlı olarak yüzme kapasitesinin azalmasına neden olmuştur.

Chavanpatil ve arkadaşları (26), ofloksasinin günde bir kez kullanılan ilaç şekillerini hazırlamak için keten tohumu kabuğu, HPMC K100M, çapraz bağlı polivinil pirolidon (Crospovidone®) gibi farklı polimerler ve bu polimerlerin kombinasyonlarını kullanmıştır. Günde bir kez kullanılan ilaç şekillerinde, sistemin midede istenen süre boyunca tutulabilmesi için fiziksel

bütünlüğünün korunması gerekmektedir. Artan keten tohumu kabuğu miktarına bağlı olarak, 24 saat boyunca tablet bütünlüğü sağlanabilmiştir. Ayrıca, sodyum bikarbonat miktarı 60'dan 80 mg/tablete çıkarıldığında, yüzmenin başlaması için geçen süre 25 saniyeye düşmüş, yüzme süresi ise 18 saatten 24 saate çıkmıştır.

Yang ve arkadaşları (27), *Helicobacter pylori* kaynaklı peptik ülserin üçlü ilaç (tetrasiklin, metronidazol ve bizmut tuzu) tedavisi için midede kalış süresini uzatmak amacıyla, yüzme özelliğine sahip şişebilen asimetrik üç tabakalı tabletler geliştirmiştir. Hidroksimetil selüloz ve poli(etilenoksit) hız kontrol edici polimerler olarak kullanılmıştır. Bizmut tuzu hemen salım için dıştaki tabakalardan birine yerleştirilirken, tetrasiklin ve metronidazol kontrollü salım için çekirdek tabakasına yüklenmiştir. Salınan tetrasiklin ve metronidazol konsantrasyonlarına bakıldığında, tablet midede yüzerken 6-8 saatlik sürekli salımın kolaylıkla elde edilebildiği görülmüştür. Yüzme özelliği, tetrasiklin ve metronidazolün belirli bölgede etkili konsantrasyonda kalmasını sağlamak amacıyla, sistemin GRT'ni arttırmak için tasarlanmıştır.

Ichikawa ve arkadaşları (28), CO₂ gazı açığa çıkaran çok birimli yüzen tabletler geliştirmiştir. Sistem, çift tabaka ile çevrelenmiş çekirdekler şeklinde, uzatılmış salım yapan tabletlerden oluşmaktadır. İçteki tabaka sodyum bikarbonat ve tartarik asit içeren efervesan tabakadır. Ayrıca, efervesan tabaka, sodyum bikarbonat ve tartarik asit arasında direkt teması önlemek amacıyla iki alt tabakaya ayrılmıştır. Sodyum bikarbonat içteki alt tabakada, tartarik asit ise dıştaki alt tabakada bulunmaktadır. Şişen membran ise, yaklaşık olarak 30°C'de yumuşayan ve mükemmel bir esnekliğe sahip olan polivinil asetat ve membranın gerilme direncini artıran saflaştırılmış şellaktan oluşmaktadır.

Sistem, 37°C'de tampon çözeltisine yerleştirildiğinde batmakta ve 1 g/mL'den düşük dansiteye sahip balon benzeri şişen tabletler oluşmaktadır. Sistem 10 dakika içinde tamamen yüzmekte ve yaklaşık olarak %80'i pH'dan ve test ortam viskozitesinden bağımsız olarak, 5 saatin üzerinde bir süre yüzer konumda kalmaktadır.

Polimer olarak kitozanın kullanıldığı yüzen sistemler üzerinde de çalışılmıştır (29,30). Kitozan yavaş yavaş şişerek pH 1.2'de asidik ortamda granüllerin yüzmesini sağlamaktadır. Kitozanın bu özelliği, birçok etkin maddenin oral olarak alınan geciktirilmiş salım yapan ilaç şeklinin hazırlanmasında geniş kullanımına olanak sağlamaktadır. Buna ek olarak, kitozan granülleri, düşük pH aralığında jel tabakası oluşturma özelliğine sahiptir ve oluşan jel mideyi irritasyona karşı korumaktadır. Üstelik, kitozan antiasit ve antiülser aktiviteye de sahiptir. Bu özellikleri, indometazin midedeki irritasyonunu önlemek amacıyla kullanılmıştır (29).

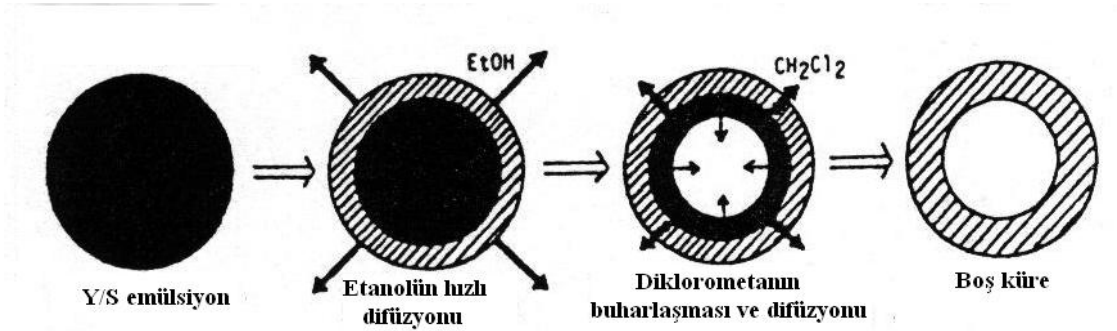
Yüzen ilaç şekillerinin geliştirilmesinde iyon değiştirici reçinelerden de yararlanılmıştır (31). Sistem, bikarbonat ve reçineye bağlanmış negatif yüklü etkin madde boncuklarından oluşmuştur. Sonuç boncuklar daha sonra, hızlı CO₂ kaybını önlemek için yarıgeçirgen bir zarla enkapsüle edilmiştir. Boncuklar midenin asidik ortamına ulaştığında, bikarbonat iyonları ile klorür iyonları yer değiştirmektedir. Bu reaksiyonun sonucu olarak, CO₂ salınmakta ve membran içinde tutulmaktadır. Böylece, boncukların gastrik sıvının yüzeyine taşınması sağlanmaktadır. Bu durumun tersine, kaplanmamış boncuklar ise hızla batmaktadır. Sistem, hafif, sıvı ağırlıklı bir öğünden sonra verildiğinde, sintigrafi ile yapılan radyoaktif ölçümler kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, gastrik kalış süresinin uzatıldığını göstermiştir. Ayrıca, sistem etkin maddenin yavaş salımını sağlamıştır (32).

III - 1 - 2 - 3 - Düşük Dansiteli Çekirdeğe Sahip Sistemler

Bu tip sistemlerde, çekirdek maddesi, boş sert jelatin kapsül, polistiren köpük, patlamış pirinç granülleri veya konkav-eritilmiş tablet kabukları gibi düşük dansiteli maddelerden oluşmaktadır (2). Düşük dansiteli maddelerin dış yüzeyi, etkin madde ve etkin maddenin salım özelliklerini kontrol eden selüloz asetat ftalat veya etil selüloz gibi çeşitli polimerlerle kaplanmaktadır.

Düşük dansiteli çekirdeğe sahip sistemler, genellikle, mikropartiküller şeklinde hazırlanmış ve bazı mikropartiküller “mikrobalon” adını almıştır (33-35). Mikrobalonlar (boş mikroküreler) çok birimli sistemlerin avantajlarını sağlaması ve mikrokürenin merkezinde yer alan boş alanın bir sonucu olarak iyi yüzme özelliğine sahip olması nedeniyle umut verici yüzen sistemlerden birisi olarak düşünülmektedir (2).

Mikrobalonların genel hazırlama yöntemleri, basit çözücü buharlaştırma ve çözücü difüzyon ve buharlaştırma yöntemlerini içermektedir. Kawashima ve arkadaşları (33,34), mikrokürelerin hazırlanmasında kullanılan emülsiyon çözücü difüzyon yöntemini modifiye ederek, bir mikrobalon hazırlama yöntemi geliştirmiştir (Şekil 6).



Şekil 6: Emülsiyon-çözücü difüzyon yöntemi ile mikrobalonların oluşum mekanizması (34).

Etkin madde ve enterik akrilik polimerin (Eudragit® S gibi) etanol:diklorometan çözeltisi, karışmakta olan sulu polivinil alkol çözeltisine eklendiğinde, y/s tipi bir emülsiyon oluşmaktadır (34). Çözücü karışımının dispersiyonundan sonra, tüm etanol, oluşan emülsiyon damlacıklarından sulu ortama birkaç saniyede difüze olmaktadır. Diklorometan ise, emülsiyon damlacıkları içinde hapsolmaktadır. Polimer için iyi bir çözücü olan etanolün damlacıklardan sulu faza hızlı difüzyonu ve polimerin diklorometanda çözünmemesi, polimer çözünürlüğünün azalmasına neden olmaktadır. Bunun sonucunda, polimer, damlacık yüzeyinde diklorometanı çevreleyen film benzeri kabuk oluşturmak üzere çökmekte ve emülsiyon damlacıkları içinde diklorometanı hapsedmektedir. Diklorometanın buharlaşması ile polimer damlacıkları içinde oluşan gaz fazı, mikroküre içinde boşluk oluşumunu sağlamaktadır. Formülasyon geliştirme çalışmalarında, organik çözücünün difüzyon hızının mikrobalon verimi üzerine etkili olduğu bulunmuş ve etanolün difüzyon hızı diğer çözücülerin (izopropil alkol gibi) eklenmesi ile kontrol edilerek verim arttırılmaya çalışılmıştır (36).

Yapılan çalışmalarda, mikrobalonların yüzme özelliğinin partikül büyüklüğü ile doğrudan ilişkili olduğu bulunmuştur. Azalan partikül büyüklüğü ile kavite hacminin azalmasına bağlı olarak yüzme kabiliyeti azalmıştır (37).

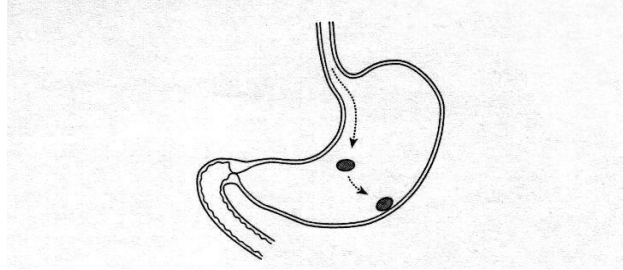
Etkin madde salımı ve iyi yüzme özellikleri, başlıca polimer, plastikleştirici ve çözücü tipine bağlıdır. Polikarbonat, metakrilik asit-metil metakrilat kopolimeri (Eudragit® S) ve selüloz asetat gibi polimerler boş mikrokürelerin hazırlanmasında kullanılmış ve etkin madde salımı polimer miktarı ve polimer-plastikleştirici oranı optimize edilerek ayarlanabilmiştir (35,38-40).

Mikrokürelerin hazırlanmasında kullanılan, özellikle suda çözünen yardımcı maddeler, gözenek oluşturucu özellikleri ve mikrokürelerin hızlı hidrasyonu nedeniyle, etkin madde salımı üzerinde önemli etkiye sahiptir. Polietilen glikol ve sukroz gibi hidrofilik maddelerin eklenmesi, mikrokürelerden etkin madde salımının artışı ile sonuçlanmıştır.

Mikrobalonların hazırlanmasında kullanılan plastikleştiricilerin yapısı ve tipi de etkin madde salım özelliklerini etkilemiştir (41). Formülasyona plastikleştirici eklenmesi, polimer zincirleri ve zincirlerin artan mobilitesi arasındaki çekim güçlerinin azalması ile sonuçlanmıştır. Artan plastikleştirici konsantrasyonu da, mikroküredeki toplam polimer miktarını azaltarak, etkin madde salımı için engelin düşmesi ile sonuçlanmıştır.

III - 2 - MUKOADHEZİF SİSTEMLER

Mukoadhezif (biyoadhezif) sistemler, gastrik dokunun mukozal yüzeyine adhere olabilen oral ilaç şekilleridir. İlaç şekli mukozal yüzeye sıkı bir şekilde yapıştığında, müsin salgılanması ile uzaklaştırılmaya kadar uzatılmış kalış süresi sağlanmaktadır. Adhezyon, hidrasyon, mekanik ve kimyasal bağ oluşumu ve reseptörler vasıtasıyla gerçekleşmektedir (Şekil 7). Mukoadhezif polimerler, taşıdıkları yüklere göre, anyonik, katyonik veya nötral olabilirler. Yapılan çalışmalar, en iyi mukoadhezif özelliğin polikarbofil ve Carbopol® ticari adıyla bilinen çapraz bağlı poli(akrilik asit) ile sağlandığını göstermiştir (42). Midedeki mukus tabakasının daha kalın ve müsin salgılanmasının bağırsakta olduğundan daha hızlı olması, bağırsak ile karşılaştırıldığında gastrik lümenin küçük yüzey alanı, mukoadhezif sistemlerin kullanımını sınırlandırmaktadır. Ayrıca, antikörlerin mukus tabakasına hedeflendirilmesi gibi spesifik bağlanma mekanizması veya spesifik olmayan polimerik taşıyıcılar ile ilaç şekillerinin adhere olabileceği bölgelerin sınırlı olması, uygun kalış sürelerinin sağlanamamasına neden olabilmektedir.



Şekil 7: Mukoadhezif ilaç şeklinin midedeki mukus tabakasına bağlanması (1).

Jackson ve arkadaşları (43), iyon değiştirici reçinelerin yüzey yüklerinin mukoadhezif özellikleri üzerindeki etkisini incelemiştir. Kolestiramin ve katyonik iyon değiştirici olan Amberlite® IRP-69'un, kaplanmamış ve yüzey yüklerini maskelemek üzere polimerle kaplanmış şekillerinin davranışı gama sintigrafi ile incelenmiştir. Kolestiramin katyonik bir polimerdir ve biyoadhezif özelliği pH 2 ve üzerinde negatif yüklü olan mukus ile elektrostatik etkileşmeler sonucu sağlanır. Elde edilen bulgular, *in vivo* koşullarda, kolestiraminin negatif yüklü IRP-69'dan daha uzun gastrik kalış süresine sahip olduğunu göstermiştir. *In vitro* çalışmalar sırasında da, pozitif yüklü reçinelerle (kolestiramin ve Ambertile® CG-400) negatif yüklü reçinelere (Ambertile® IRP-69, CG-50 ve IR-

120) göre daha iyi mukoadhezyon elde edilmiştir. Bu durum, yüzey yüklerin elektrostatik güçlerinin etkisi ile meydana gelen mukoadhezyon ve GRT üzerinde etkili olduğunu göstermektedir. Kolestiraminin polimerle kaplanması gastrik boşalma üzerinde etkili değilken, reçinenin kalış süresini önemli ölçüde azaltmıştır. Kolestiramin yemek tüketimi ile tutunduğu bölgeden ayrılmış ve yüksek etkinlik düzeyini 6 saat korumuştur.

Thairs ve arkadaşlarının (44) yaptığı çalışmaya göre, iyon değiştirici reçineler, aç bırakılmış deneklerde az miktarda su ile birlikte verildiğinde uzatılmış GRT göstermiş ve gastrik mukozayı homojen şekilde kaplamıştır. Bu durumu, aç bırakılmış deneklerde reçinenin iyonik mukoadhezyonu ile açıklamak mümkündür. Reçine ile birlikte uygulanan az miktardaki su yavaş gastrik geçiş sağlar ve böylece midenin homojen şekilde kaplanması ve tokluk aşamasındaki motilitenin önlenmesi sağlanmış olur.

Biyoadhezif sistemlerle yüzen sistemler arasındaki sinerjizm de incelenmiştir. Chitnis ve arkadaşları (45), metakrilik asit (PMA) ve akrilik asitin (PAA) çapraz bağlı polimerleri olan bir seri biyoadhezif polimer sentezlemiştir. İzosorbit mononitrat'ın yüzen tabletleri hazırlanmış ve daha sonra Carbopol® süspansiyonları veya biyoadhezif polimerlerin %0.5'lik Carbopol® jeli içindeki süspansiyonu ile kaplanmış ve son olarak hava ile kurutulmuştur. Sonuçlar, biyoadhezif polimer ile kaplanmış tabletlerin, Carbopol® süspansiyonu ile kaplanmış tabletlere göre pH 1.0'da daha iyi biyoadhezif özelliğe sahip olduğunu göstermiştir. Ayrıca, kaplanmış tabletler daha düşük dansiteye sahiptir ki bu da polimer kaplamanın tabletlerin suya batmama özelliğine yardımcı olduğunu göstermektedir.

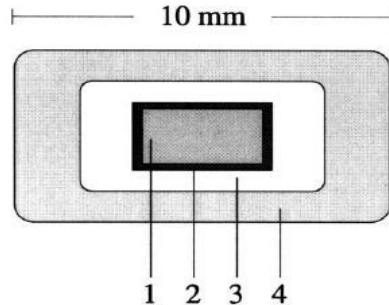
Umamaheshwari ve arkadaşları (46), selüloz asetat bütirat (CAB) kaplı kolestiramin mikrokapsülleri hazırlamıştır. Yüzme kabiliyeti, gastrik sıvı ile temas ettiğinde açığa çıkan CO₂ ile sağlanmıştır. Mikrokapsüller, aynı zamanda, mukoadhezif özelliğe sahiptir. İyon değiştirici reçine partikülleri bikarbonatla yüklenmiş ve emülsiyon-çözücü buharlaştırma yöntemi kullanılarak, CAB ile kaplanmıştır. CAB kaplı formülasyonların yüzme sürelerinin, kaplanmamış reçine partiküllerinden daha iyi olduğu bulunmuştur. Tüm mikrokapsüller kısa süre içinde çözünme ortamının üstüne çıkmış ve etkin madde salımı tamamlanıncaya kadar yüzmeye devam etmiştir. Yüksek polimer:etkin madde/reçine kompleksi oranı ile uzun yüzme süresi elde edilmiştir. 6:1 polimer:etkin madde/reçine kompleksi oranı ile hazırlanan mikrokapsüller, 2:1 oranı ile hazırlananlara göre daha uzun süre yüzme kabiliyeti göstermiş, kaplanmamış granüller ise hızla kabın dibine çökmüştür. Kaplı formülasyonlarda yüzen partikül yüzdesi %90'lara ulaşırken, kaplanmamış reçine partikülleri için yalnızca %5 olarak bulunmuştur. Bunun nedeni, kaplı reçine boncuklarında açığa çıkan CO₂'in kaplamanın içinde tutulması, kaplanmamış reçine partiküllerinin

yalnızca yüzeyde CO₂ kabarcıkları kaldığı sürece yüzme özelliğini devam ettirebilmesidir. Kolestiramin mikrokapsüllerinin *in vivo* gastrik mukoadhezyonu, RITC işaretli mikrokapsüller kullanılarak, perfüze edilmiş rat midesinde incelenmiştir. Perfüzyondan 30 dakika sonra, kolestiramin mikrokapsüllerinin %60'dan fazlası mukoadhezyon ile uzatılmış gastrik kalış özelliği göstermiştir. Kaplanmamış reçine partikülleri için bu oran %71 olarak bulunmuştur. Artan kalınlık ile formülasyonların mukoadhezif özellikleri azalmıştır. Bu durum, polimer ile kaplamanın yüzey yüklerini maskeleymesi ve bu nedenle mukoadhezif özelliğin azalması ile açıklanabilir. Bununla birlikte, *in vivo* incelemeler, kolestiraminin amonyum grubu ile gastrik mukozada bulunan fukoz ve sialik asit grupları arasındaki etkileşme sonucu, formülasyonların yeterli mukoadhezif özelliğe sahip olduğunu göstermiştir.

III - 3 - MANYETİK SİSTEMLER

Midede kalış süresini uzatmak için geliştirilmiş manyetik ilaç şekilleri, genellikle hidrofilik matris tablet ve küçük manyet içeren ozmotik sistemlerden oluşmaktadır (47).

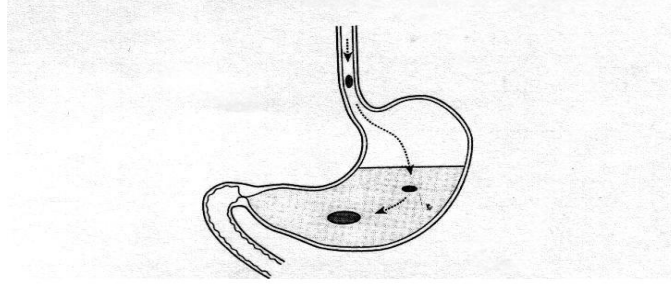
Gröning ve arkadaşları (48), asiklovirin oral manyetik depo tabletlerini hazırlamıştır. İlaç şeklinin gastrik kalış süresini uzatmak ve asiklovirin emilim süresini etkilemek için tabletin dış tabakasına da manyet yerleştirilmiştir. Manyet içeren depo tabletlerde, karnauba mumu ile kaplanmış manyet, asiklovir içeren tablet çekirdeği içine yerleştirilmiştir (Şekil 8). Dış tabakadaki HPMC ile etkin maddenin kontrollü salımı sağlanmıştır. Dış manyetin ise asiklovirin salım hızı üzerinde etkisinin olmadığı görülmüştür. Dış manyetin kullanılması depo tabletin midede uzun süre kalmasını sağlamıştır. Ortalama kan konsantrasyonu-zaman profilleri incelendiğinde, dış manyet içeren formülasyonlar ile daha yüksek kan konsantrasyonu elde edildiği ve elde edilen kan düzeyinin daha uzun süre sabit kaldığı sonucuna ulaşılmıştır. Hızlı salım yapan preparatın eğri altında kalan alanı ($AUC_{0-24 \text{ saat}}=1598.8 \text{ ngh/ml}$) ile karşılaştırıldığında, dışa yerleştirilen manyet varlığında konsantrasyon eğrisi altında kalan alan ($AUC_{0-24 \text{ saat}}=2802.7 \text{ ngh/ml}$) artmıştır.



Şekil 8: Manyet içeren basınçla kaplanmış tabletin şematik gösterimi. 1, manyet; 2, karnauba mumundan oluşan tabaka; 3, iç kaplama; 4, dış kaplama (47).

III - 4 - ŞİŞEN VE AÇILARAK GENİŞLEYEN SİSTEMLER

İlaç şekillerinin midede kalmasını sağlamanın diğer bir yolu, pilorik açıklıktan geçemeyecek büyüklüğe ulaşmalarını sağlamaktır. Amaç, ilaç şeklini, kolayca yutulabilecek kadar ufak fakat gastrik sıvı ile temas ettiğinde midede kalmasını sağlayacak kadar büyük boyutlara genişleyebilen şekilde hazırlamaktır. Bu tip sistemler şiştiklerinde pilorik kanalın çapından daha büyük boyutlara ulaşacak şekilde tasarlanmaktadır (Şekil 9) (49).

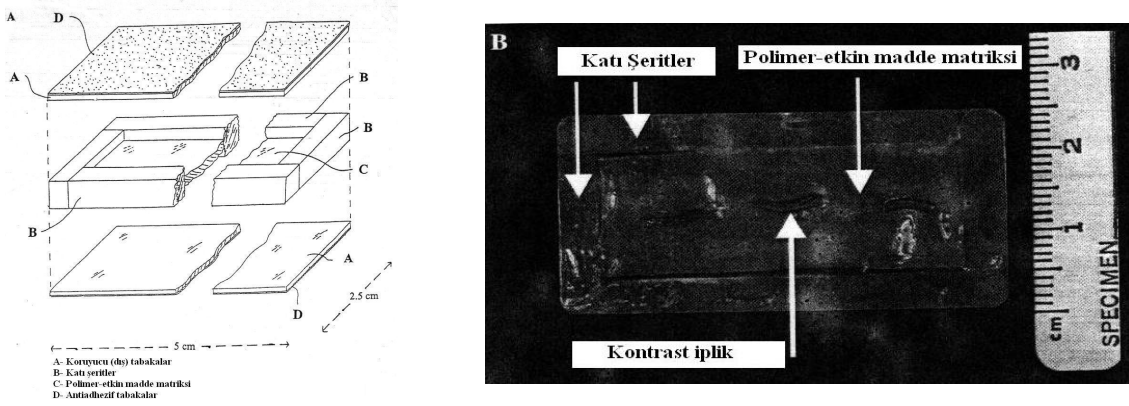


Şekil 9: Şişerek genişleyen sistemlerin mide sıvısından suyu emerek şişmesinin şematik olarak gösterimi (1).

Şişerek genişleyen sistemler, aynı zamanda, midenin güçlü kasılmalarına karşı koyabilecek kadar yüksek sertliğe sahip olmalıdır. Etkin madde salındıktan sonra ise, boyutları mideden atılmalarını sağlayacak şekilde küçülmektedir.

Şişerek genişleyen ilaç şekillerinin gastrik kalış sürelerinin değerlendirildiği prelinik ve klinik çalışmalarda olumlu sonuçlar elde edilmiş, dar emilim penceresine sahip etkin maddelerin emilme özelliklerinde düzelme sağlanmıştır (50).

Çalışmalar oral yolla alındıktan sonra midede açılarak genişleyen sistemlerin de midede kalış süresini uzatabildiğini göstermiştir. Klausner ve arkadaşları (51), açılarak genişleyen polimerik membran sistemi kullanarak levodopanin kontrollü salım yapan ilaç şeklini (CR-GRDF) hazırlamıştır. CR-GRDF, içteki tabakanın L-polilaktik asit-etilselülozdan oluşan katı polimerik şeritlerle çevrelediği polimer-etkin madde (etilselüloz-levodopa) matrisinden oluşmaktadır. İçteki tabakanın her iki tarafı hidrolize jelatin, metakrilik asit kopolimeri, gliserin ve gluteraldehitten oluşan iki dış tabaka ile kaplanmıştır. Koruyucu tabakaların dış yanı ise, toz mikrokristal selülozdan oluşan ince antiadherent tabaka ile kaplıdır. CR-GRDF'nin açılmadan önceki boyutları 5 cm x 2.5 cm'dir. Gastroskopi çalışmaları, GRDF'nin alındıktan sonra 15 dakika içinde açılarak genişlemiş boyutlarına ulaştığını ve en az 2 saat bu boyutlarda kaldığını göstermiştir (Şekil 10).



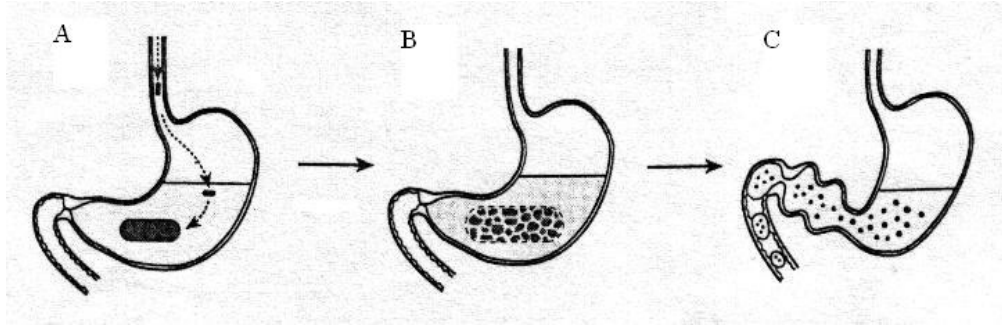
Şekil 10: Midede açılarak genişleyen ilaç şeklinin farklı polimerik tabakalarının şematik gösterimi (A); ilaç şeklinin üstten çekilmiş fotoğrafı (B) (51).

Levodopa CR-GRDF'leri, karbidopa ile ön tedavisi yapılmış av köpeklerine uygulanmıştır. Ardarda çekilen X-ışını resimleri ise, tüm CR-GRDF'nin en az 24 saat midede kaldığını göstermiştir. CR-GRDF, terapötik levodopa konsantrasyonunun (>500 ng/mL) 9 saatin üzerinde sabit kalmasını sağlamıştır. Kontrollü salım partikülleri ve oral çözeltisi ile karşılaştırıldığında, ortalama emilim süresinin önemli derecede uzatıldığı görülmüştür.

Klausner ve arkadaşlarının (52) yaptıkları diğer bir çalışmada, riboflavin için benzer bir CR-GRDF sistemi hazırlanmıştır. Sistemde, iç tabaka 7:3 oranında şellak-riboflavin karışımından oluşmaktadır. İlaç şeklinin geometrisinden ve sert yapısından yararlanılarak uzun gastrik kalış süresi sağlanmaya çalışılmıştır. Ufak DF (1 cm x 1 cm) midede devamlı olarak kalmazken, 2.5 cm x 2.5 cm veya daha geniş boyutlara sahip olan ilaç şekli ile GRT uzatılmıştır. Sert polimerik şeritlerle sağlanan mekanik özelliğin kalış süresi üzerine etkisi incelendiğinde, sadece boyutu büyük olan ilaç şeklinin aynı boyutlarda ve sert polimerik şeritlerle hazırlanan ilaç şeklinden daha kısa GRT'e sahip olduğu gözlemlenmiştir. Sert polimerik çerçevenin eklenmesi mide kasının kasılma eğilimini de azaltmaktadır. GRDF'lerin uygulanmasından sonra yavaş ve sürekli etkin madde salımı elde edilmiştir. GRDF ve kontrol ilaç şeklinin *in vivo* emilim hızı başlangıçta benzer olmakla birlikte, 5 saat sonra kontrol ilaç şeklinin midedeki kısa kalış süresi nedeniyle farklılaşma başlamıştır. Kontrol ilaç şekli mideden ayrıldığında, etkin maddeyi emilmediği GI bölgesinin alt kısımlarında salmış ve bu nedenle düşük biyoyararlanım elde edilmiştir.

III - 4 -ÇOK GÖZENEKLİ HİDROJELLER

Çok gözenekli hidrojel, yapısında çok sayıda gözenek taşıyan yeni bir hidrojel tipidir. Çok gözenekli hidrojellerin şişerek genişleyen diğer sistemlerden farkı, su ile temas ettiğinde hızla şişerek çok büyük boyutlara ulaşabilmesidir. Bu hızlı şişme özelliğinden yararlanılarak, midede kalış süresini uzatan sistemler geliştirilmiştir (Şekil 11) (53,54).



Şekil 11: Kurutulmuş çok gözenekli hidrojel midede çok büyük boyutlara ulaşır (A). Etkin madde salındığında şişen hidrojel degradasyona uğrar (B) ve mideden atılır (C) (53).

Tam olarak şişmiş hidrojel, ağırlığının büyük bir kısmını su oluşturduğu için mekanik olarak oldukça zayıftır. Gastrik kalış süresinin uzatılabilmesi amacıyla, şişen hidrojinin katı şekilde kalabilmesi ve bunun için mekanik direncin yüksek olması gerekmektedir. Aksi takdirde, şişen jel yüksek viskozlukta bir çözelti gibi davranarak mideden atılacaktır. Bu problemi önlemek için, çok gözenekli hidrojellerin bileşikleri hazırlanarak mekanik direnci düzeltilmiştir. Kurutulmuş çok gözenekli hidrojel bileşiklerinin hızla şişmesi gerektiği için, yüksek hidrofiliteye sahip maddelerin kullanılması idealdir. Bu nedenle, araştırmacılar, tablet ve kapsül formülasyonlarında yaygın olarak kullanılan Ac-Di-Sol®, Primojel®, Explotab® ve Crospovidone® gibi bazı süperdağıtıcılardan yararlanmışlardır. Bunlar içinde şişme hızını en iyi destekleyen Ac-Di-Sol® olmuştur (54). Süperdağıtıcılar dışında, poli(etilenglikol) (MA=8000) (PEG 8000), Voranol® 240-800, Voranol® 250-473, PVP (MA=10 000), Pluronic® P103 ve mikrokristal selüloz (Avicel® PH101) gibi maddelerin de şişme hızı üzerine etkileri incelenmiştir (54). PEG 8000, Voranol® 240-800, Voranol® 250-473 ve Pluronic® P103'ün şişme kinetiklerini artırıcı etkisinin olmadığı görülmüştür. Bunun nedeni, bu maddelerin su ile temas ettiğinde kapiler kanallardan suyun geçişini engelleyen viskoz jel benzeri sıvılar olmaları ve suyun çok gözenekli hidrojelere penetrasyonuna izin vermemesidir. Mikrokristal selüloz, süperdağıtıcılar kadar güçlü olmamakla birlikte, süperdağıtıcıların mekanizmasına benzer mekanizma ile çok gözenekli hidrojellerin şişmesini hızlandırmıştır. Köpeklerde yapılan *in vivo* çalışmalar, poli(AM-co-SPAK) ile yapılan çok gözenekli hidrojel bileşiklerinin uzun bir süre midede kalmasına yetecek kadar hızlı şiştiğini

göstermiştir (54). Açken 3-5 saat arasında değişen gastrik kalış süresi, tokken 24 saatin üzerine çıkmıştır.

IV-SONUÇ

Midede kalış süresini uzatarak, hastaya bağlı değişkenlerden bağımsız etkin madde salım profili gösteren ilaç taşıyıcı sistemlerin geliştirilmesinde çeşitli yaklaşımlardan yararlanılmıştır. Yapılan çalışmalar, düşük dansiteleri nedeniyle, mide sıvısında yüzen sistemlerin GRT'yi uzatmak için geliştirilen diğer sistemler ile karşılaştırıldığında, erken ve düzensiz gastrik atılmaya karşı en iyi korumayı sağlayan sistemler olduklarını göstermiştir. Yüzen ilaç şekilleri, üst GI bölgede etkin maddelerin kontrollü salımını sağlamıştır. Midedeki uzatılmış kalış süreleri nedeniyle, bu sistemler GI bölgenin üst kısmında emilim penceresine sahip etkin maddelerin daha iyi emilmelerine yardım etmektedir. Bu sistemler, ayrıca, lokal enfeksiyonların ve GI hastalıkların tedavisi için, etkin maddelerin lokal olarak mideye taşınmasında etkili bir yöntem oluşturmaktadır. Hastaya ait fizyolojik bazı özellikler ile farmasötik faktörler yüzen ilaç şekillerinin davranışını kontrol etmektedir ve etkili bir ilaç taşıyıcı sistemin geliştirilmesi için bu faktörlerin dikkatle değerlendirilmesi önemlidir. Yüzen ilaç şekillerinin GRT'yi önemli derecede uzatabilmesi ise, midede besinlerin varlığına ihtiyaç gösterir. Sindirimin başlamasının ilaç şekillerinin mideden atılması üzerindeki geciktirici etkisi nedeniyle, uygun kalış süresinin elde edilebilmesi için, yüzen şekillerin yemekten sonra uygulanması gerekmektedir. Çok birimli sistemlerin avantajlarını taşıması ve yapıdaki boşluğun sonucu olarak, iyi yüzme özelliğine sahip olan mikrobalonlar, özellikle dar emilim penceresine sahip etkin maddelerin biyoyararlanımlarının arttırılmasında umut vericidir.

KAYNAKLAR

1. **Hwang, S.-J., Park, H., Park, K.** "Gastric retentive drug-delivery systems" *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, **15(3)**, 243-284 (1998).
2. **Reddy, L. H. V., Murthy, R. S. R.** "Floating dosage systems in drug delivery" *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, **19(6)**, 553-585 (2002).
3. **Singh, B.N., Kim, K.H.** "Floating drug delivery system: a approach to oral controlled drug delivery via gastric retention" *Journal of Controlled Release*, **63**, 235-259 (2000).
4. **Moës, A.J.** "Gastroretentive dosage forms" *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, **10(2)**, 143-195 (1993).

5. **Bechgaard, H., Christensen, F.N., Davis, S.S., Hardy, J.G., Taylor, M.J., Whalley, D.R., CG.** "Gastrointestinal transit of pellet systems in ileostomy subjects and the effect of density" *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, **37**, 718 (1985).
6. **Clarke, G.M., Newton, J.M., Short, M.B.** "Comparative gastrointestinal transit of pellet systems of varying density" *International Journal of Pharmaceutics*, **114**, 1-11 (1995).
7. **Oth, M., Franz, M., Timmermans, J., Moes, A.J.** "The bilayer floating capsule: a stomach-directed drug delivery system for misoprostol" *Pharmaceutical Research*, **9(3)**, 298-302 (1992).
8. **Agyilirah, G.A., Gren, M., duCret, R., Banker, G.S.** "Evaluation of the gastric retention properties of cross-linked polymer coated tablet versus those of a non-disintegrating tablet" *International Journal of Pharmaceutics*, **75**, 241-247 (1991).
9. **Timmermans, J., Moes, A.J.** "Factors controlling the buoyancy and gastric retention capabilities of floating matrix capsules: new data for reconsidering the controversy" *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **83(1)**, 18-24 (1994).
10. **Coupe, A.J., Davis, S.S., Evans, D. F., Wilding, I.R.** "Correlation of gastric emptying of nondisintegrating tablets with gastrointestinal motility" *Pharmaceutical Research*, **8**, 1281-1285 (1991).
11. **Mojaverian, P.H., Vlasses, P.E., Kellner, M.L., Rocci, J.** "Effects of gender, posture, and age on gastric residence time of an indigestible solid: pharmaceutical considerations" *Pharmaceutical Research*, **10**, 639-644 (1988).
12. **Bennett, C.E., Hardy, J.G., Wilson, C. G.** "The influence of posture on the gastric emptying of antacids" *International Journal of Pharmaceutics*, **21**, 341-347 (1984).
13. **Coupe, A.J., Davis, S.S., Wilding, I.R.** "Variation in gastrointestinal transit of pharmaceutical dosage forms in healthy subjects" *Pharmaceutical Research*, **8(3)**, 360-364 (1991).
14. **Hou, S.Y.E., Cowles, V.E., Berner, B.** "Gastric retentive dosage forms: a review" *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, **20**, 459-497 (2003).
15. **Sheth, P.R., Tossounian, J.** "The hydrodynamically balanced system (HBSTM): a novel drug delivery system for oral use" *Drug Development and Industrial Pharmacy*, **10(2)**, 313-339 (1984).
16. **Babu, V.B.M., Khar, R.K.** "In vitro and in vivo studies of sustained-release floating dosage forms containing salbutamol sulfate" *Pharmazie*, **45**, 268-270 (1990).

17. **Khattar, D., Ahuja, A., Khar, R.K.** "Hydrodynamically balanced systems as sustained release dosage forms for propranolol hydrochloride" *Pharmazie*, **45**, 356-358 (1990).
18. **Desai, S., Bolton, S.** "A floating controlled-release drug delivery system: in vitro-in vivo evaluation" *Pharmaceutical Research*, **10(9)**, 1321-1325 (1993).
19. **Iannuccelli, V., Coppi, G., Bernabei, M.T., Cameroni, R.** "Air compartment multi-unit system for prolonged gastric residence. Part I. Formulation study" *International Journal of Pharmaceutics*, **174**, 47-54 (1998).
20. **Iannuccelli, V., Coppi, G., Sansone, R., Ferolla, G.** "Air compartment multi-unit system for prolonged gastric residence. Part II. In vivo evaluation" *International Journal of Pharmaceutics*, **174**, 55-62 (1998).
21. **Ingani, H.M., Timmermans, J., Moes, A.J.** "Conception and in vivo investigation of oral sustained release floating dosage forms with enhanced gastrointestinal tract" *International Journal of Pharmaceutics*, **35**, 157-164 (1987).
22. **Nur, A.O., Zhang, J.S.** "Captopril floating and/or bioadhesive tablets: design and release kinetics" *Drug Development and Industrial Pharmacy*, **26(9)**, 965-969 (2000).
23. **Özdemir, N., Ordu, Ş., Özkan, Y.** "Studies of floating dosage forms of furosemide: in vitro and in vivo evaluations of bilayer tablet formulations" *Drug Development and Industrial Pharmacy*, **26(8)**, 857-866 (2000).
24. **Wei, Z., Yu, Z., Bi, D.** "Design and evaluation of a two-layer floating tablet for gastric retention using cisapride as a model drug" *Drug Development and Industrial Pharmacy*, **27(5)**, 469-474 (2001).
25. **Li, S., Lin, S., Daggy, B.P., Mirchandani, H.L., Chien, Y.W.** "Effect of HPMC and Carbopol on the release and floating properties of gastric floating drug delivery system using factorial design" *International Journal of Pharmaceutics*, **253**, 13-22 (2003).
26. **Chavanpatil, M., Jain, P., Chaudhari, S., Shear, R., Vavia, P.** "Development of sustained release gastroretentive drug delivery system for ofloxacin: in vitro and in vivo evaluation" *International Journal of Pharmaceutics*, **304**, 178-184 (2005).
27. **Yang, L., Eshraghi, J., Fassihi, R.** "A new intragastric delivery system for the treatment of Helicobacter pylori associated gastric ulcer: in vitro evaluation" *Journal of Controlled Release*, **57**, 215-222 (1999).
28. **Ichikawa, M., Watanabe, S., Miyake, Y.** "A new multiple-unit oral floating dosage system. I: Preparation and in vitro evaluation of floating and sustained-release characteristics" *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **80(11)**, 1062-1066 (1991).

29. **Miyazaki, S., Yamaguchi, H., Yokouchi, C., Takada, M., Hou, W.-M.** “Sustained-release and intragastric-floating granules of indomethacin using chitosan in rabbits” *Chemical Pharmaceutical Bulletin*, **36(10)**, 4033-4038 (1988).
30. **Inouye, K., Machida, Y., Sannan, T., Nagai, T.** “Buoyant sustained release granules based on chitosan” *Drug Design and Delivery*, **4**, 55-67, (1989).
31. **Atyabi, F., Sharma, H.L., Mohammad, H.A.H., Fell, J.T.** “Controlled drug release from coated floating ion exchange resin beads” *Journal of Controlled Release*, **42**, 25-28 (1996).
32. **Atyabi, F., Sharma, H.L., Mohammad, H.A.H., Fell, J.T.** “In vivo evaluation of a novel gastric retentive formulation based on ion exchange resins” *Journal of Controlled Release*, **42**, 105-113 (1996).
33. **Kawashima, Y., Niwa, T., Takeuchi, H., Hino, T., Itoh, Y.** “Preparation of multiple unit hollow microspheres with acrylic resin containing tranilast and their drug release characteristics (in vitro) and floating behavior (in vivo)” *Journal of Controlled Release*, **16**, 279-290 (1991).
34. **Kawashima, Y., Niwa, T., Takeuchi, H., Hino, T., Itoh, Y.** “Hollow microspheres for use as a floating controlled drug delivery system in the stomach” *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **81(2)**, 135-140 (1992).
35. **Jayanthi, G., Jayaswal, S.B., Srivastava, A.K.** “Formulation and evaluation of terfenadine microballoons for oral controlled release” *Pharmazie*, **50**, 769-770 (1995).
36. **Lee, J.-H., Park, T.G., Choi, H.-K.** “Development of oral drug delivery system using floating microspheres” *Journal of Microencapsulation* **16(6)**, 715-729 (1999).
37. **Sato, Y., Kawashima, Y., Takeuchi, H., Yamamoto, H.** “Physicochemical properties to determine the buoyancy of hollow microspheres (microballons) prepared by the emulsion solvent diffusion method” *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, **55**, 297-304 (2003).
38. **Joseph, N.J., Lakshmi, S., Jayakrishnan, A.** “A floating-type oral dosage form for piroxicam based on hollow polycarbonate microspheres: in vitro and in vivo evaluation in rabbits” *Journal of Controlled Release*, **79**, 71-79 (2002).
39. **Jain, S.K., Awasthi, A.M., Jain, N.K., Agrawal, G.P.** “Calcium silicate based microspheres of repaglinide for gastroretentive floating drug delivery: preparation and in vitro characterization” *Journal of Controlled Release*, **107**, 300-309 (2005).

40. **Soppimath, K.S., Kulkarni, A.R., Aminabhavi, T.M.** "Development of hollow microspheres as floating controlled-release systems for cardiovascular drugs: preparation and release characteristics" *Drug Development and Industrial Pharmacy*, **27(6)**, 507-515 (2001).
41. **Guo, J.H.** "A investigation into the formation of plasticizer channel in plasticized polymeric films" *Drug Development and Industrial Pharmacy*, **20**, 1883-1893 (1994).
42. **Jimenez Castellanos, N.R., Zia, H., Rhodes, C.T.** "Mucoadhesive drug delivery systems" *Drug Development and Industrial Pharmacy*, **19**, 143-194 (1993).
43. **Jackson, S.J., Bush, D., Washington, N., Perkins, A.C.** "Effect of resin surface charge on gastric mucoadhesion and residence of cholestyramine" *International Journal of Pharmaceutics*, **205**, 173-181 (2000).
44. **Thairs, S., Ruck, S., Jackson, S.J., Steele, R.J.C., Feely, L.C., Washington, C., Washington, N.** "Effect of dose size, food and surface coating on the gastric residence and distribution of an ion exchange resin" *International Journal of Pharmaceutics*, **176**, 47-53 (1998).
45. **Chitnis, V.S., Malshe, V.S., Lalla, J.K.** "Bioadhesive polymers-synthesis, evaluation and application in controlled release tablets" *Drug Development and Industrial Pharmacy*, **17(6)**, 879-892 (1991).
46. **Umamaheshwari, R.B., Jain, S., Jain, N.K.** "A new approach in gastroretentive drug delivery system using cholestyramine" *Drug Delivery*, **10**, 151-160 (2003).
47. **Gröning, R., Werner, M., Berntgen, M., Georgarakis, M.** "Magnetic dosage forms with controlled gastric residence time" *European Journal of Pharmaceutical. Sciences*, **2**, 181 (1994).
48. **Gröning, R., Berntgen, M., Georgarakis, M.** "Acyclovir serum concentrations following oral administration of magnetic depot tablets and the influence of extracorporal magnets to control gastrointestinal transit" *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, **46**, 285-291 (1998).
49. **Deshpande, A.A., Rhodes, C.T., Shah, N.H., Malick, A.W.** "Controlled-release drug delivery systems for prolonged gastric residence: An overview" *Drug Development and Industrial Pharmacy*, **22(6)**, 531-539 (1996).
50. **Klausner, E.A., Lavy, E., Friedman, M., Hoffman, A.** "Expandable gastroretentive dosage forms" *Journal of Controlled Release*, **90**, 143-162 (2003).

51. **Klausner, E.A., Eyal, S., Lavy, E., Friedman, M., Hoffman, A.** “Novel levodopa gastroretentive dosage form: in vivo evaluation in dogs” *Journal of Controlled Release*, **88**, 117-126 (2003).
52. **Klausner, E.A., Lavy, E., Stepensky, D., Friedman, M., Hoffman, A.** “Novel gastroretentive dosage forms: evaluation of gastroretentivity and its effect on riboflavin absorption in dogs” *Pharmaceutical Research*, **19(10)**, 1516-1523 (2002).
53. **Chen, J., Blevins, W.E., Park, H., Park, K.** “Gastric retention properties of superporous hydrogel composites” *Journal of Controlled Release*, **64**, 39-51 (2000).
54. **Chen, J., Park, K.** “Synthesis and characterization of superporous hydrogel composites” *Journal of Controlled Release*, **65**, 73-82 (2000).

Received: 12.04.2006

Accepted: 16.05.2006