



# Midede Yüzen/Midede Kalabilen Sistemlere Farmasötik Yaklaşım

## Pharmaceutical Approach to the Floating/Gastroretentive Systems in Stomach

 Yıldız ÖZSOY,<sup>a</sup>  
 Esher ÖZÇELİK<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Farmasötik Teknoloji AD,  
İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,  
<sup>b</sup>Cibali Sağlık Sosyal Güvenlik Merkezi,  
İstanbul

Received: 20.04.2018  
Received in revised form: 19.06.2018  
Accepted: 20.06.2018  
Available online: 15.08.2018

Correspondence:  
Esher ÖZÇELİK  
Cibali Sağlık Sosyal Güvenlik Merkezi,  
İstanbul,  
TÜRKİYE/TURKEY  
eshert2008@hotmail.com

**ÖZET** Uzatılmış oral etkin madde salım sistemleri; doz sıklığındaki azalma, plazma konsantrasyon seviyesindeki dalgalanmaların azalması ve artan hasta uyuncu nedeni ile oldukça ilgi çeken sistemlerdir. Bu sistemler içinde yer alan yüzen sistemler eğer kısa gastrik kalış süresi ve beklenmeyen gastrik boşalma zamanı sorunları başarıyla halledilebilir ise son derece umut verici yaklaşımlardır. Bu sistemlerle, üst gastrointestinal bölgede emilimleri kısıtlı ve biyoyararlanımı düşük etkin maddeler için emilimlerinin artırılmasına bağlı olarak; etkinliklerinin artırılması, bazı durumlarda klinik dezavantajlarının dengelenebilmesi, mide ve duodenal ülserlerin tedavisinde yararlı stratejiler oluşturabilme ve bölgeye spesifik etkin madde uygulanabilme gibi faydalar sağlanabilmektedir. Bu tip ilaç şekillerinin geliştirilmesi sırasında, ilaç şeklinin istenilen ve yeterli periyotta midede kalabilmesinin zor olması, terapötik çeşitlilik içinde etkin maddenin emiliminin tamamlanamaması gibi zorluklarla karşılaşılma ile beraber, gelişime açık olmalarına engel olamamıştır. Bu sistemler, dansite kontrolü sağlanarak gastrik içerikte kalabilmelerinden dolayı uzatılmış zaman periyodunda gastrik boşalma zamanından etkilenmemektedirler. Buna bağlı olarak, gastrik geçiş zamanı arttığından plazma etkin madde konsantrasyonundaki dalgalanmaların daha iyi kontrol edilebilmesi sağlanmaktadır. Dolayısıyla yüzen ilaç şekillerine, biyoadeziv ilaç şekillerine, raft (sal) formundaki sistemlere, şişen ve genişleyen midede kalabilen ilaç şekillerine artan bir ilgi bulunmaktadır. Bu tarz sistemler, midede yüzerek uzun süre kalmayı ve etkin madde salımını uzatmayla beraber plazma etkin madde seviyesindeki dalgalanmaların daha iyi kontrol edilmesine olanak verilmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Gastrointestinal kanal; gecikmeli hazırlıklar; ilaç dağıtım sistemleri

**ABSTRACT** Extended drug delivery systems are increasingly attracted due to reduction in dose frequency, decreasing of fluctuations in plasma concentration level and raising patient compliance. Floating systems are the part of in these systems and extremely hopeful approaches if low gastric residence time and unexpected gastric emptying time problems are able to solve. Especially for the drugs which have the low absorption in upper gastrointestinal and low bioavailability are increased their effectiveness by increased absorption, balancing of clinical disadvantages in some situations, be able to create useful strategies for the treatment of gastritis and duodenal ulcers and it is possible to provide benefits about drug application to the specific region. During the development of such dosage forms, it is difficult to remain in the desired and adequate period, and with difficulties such as the inability to complete absorption of the drug in therapeutic diversity but their development did not prevent from being open for improvement. Because these systems can maintain in gastric content by providing density control, so they are not affected by gastric emptying time in the extended time period. Hence, gastric transition time is increased and fluctuations in plasma drug concentration level can be better controlled. For this reason, there is an increased interest to the floating dosage forms, the bioadhesive dosage forms, raft formation systems, and swelling and expanding gastroretentive dosage forms. Such systems may allow better control of plasma drug level fluctuations, remaining in the stomach for a long time, and for a prolonged drug release period.

**Keywords:** Gastrointestinal tract; delayed-action preparations; drug delivery systems

**E**tkin maddenin dozlama sıklığını az ve daha düşük dozda olacak şekilde verilmesini sağlayan kontrollü etkin madde salım sistemleri; tasarlanmış zaman aralığında, sistemik ya da lokal etkili olarak, kontrol edilebilen ve öngörülebilir hızda salım yaparak etkin maddenin terapötik etkisini optimize etmektedirler. Bu sistemler, uzatılmış zaman periyodu içerisinde salım hızının kontrol edilmesi ile, etkin maddenin kan konsantrasyonunun terapötik miktarının devamlılığı, kısa yarılanma ömürlü etkin maddelerin artırılmış aktivitesi, yan etkilerin minimuma indirilmesi, kan konsantrasyonundaki dalgalanmaların ve dozlama sıklığının azaltılması gibi avantajlara sahip olduklarından, tedaviyi optimize ederek hasta uyuncunu artırmaktadırlar.<sup>1</sup>

Uygulamasının kolay ve hasta uyuncunun yüksek olması, formülasyonda esnek olunabilmesi gibi özelliklerinden dolayı oral ilaç şekillerinin kullanımını en sıklıkla tercih edilen yoldur. Ancak, midede alıkonma zamanının kısa olması ve bölgeye spesifik olmaması gibi dezavantajları da bulunmaktadır. Sintigrafik çalışmalar, mide boşalma hızının, oral uygulanan kontrollü salım etkin madde salım şekillerinde iki temel komplikasyonu olduğunu göstermiştir.<sup>2</sup> Biri kısa midede kalış süresi, ikincisi ise beklenmeyen mide boşalma zamanıdır. Son yıllarda bu iki fizyolojik sorun formülasyon hazırlama stratejileri ile halledilebildiğinden, bu sistemlerde bilimsel ve teknolojik pek çok ilerleme olmuştur.

Yüzen sistemler ya da dinamik kontrollü sistemler düşük dansiteli sistemlerdir ve mide sıvısı üzerinde yeterli seviyede yüzeyde kalabilmelerinden dolayı uzatılmış zaman periyodunda mide boşalma zamanından etkilenmeksizin yüzebilmektedirler. Böylece, midede kalış zamanını artırdığından, plazma etkin madde konsantrasyonundaki dalgalanmalar daha iyi kontrol edilebilmektedir. Midede yüzebilen sistemler olarak granül, toz, kapsül, tablet ve boş mikroküreler gibi pek çok farklı farmasötik formülasyonlar geliştirilmiştir.

İnsanlarda mide boşalma zamanı, ana emilim bölgesine doğru normal olarak ortalama 2-3 saattir. Bu da uygulanan dozun etkisinin azalması ve salım sisteminden tamamlanmamış etkin madde sa-

lımı ile sonuçlanmak anlamına gelmektedir. Dolayısıyla bu sistemler, mide boşalma hızından etkilenmeme, düşük dozda verilebilme, azaltılmış yan etki, mide hastalıklarının tedavisinde lokal tedavi olanağı sunabilme ve özellikle de midede emilen etkin maddeler için uygun ilaç şekilleri olmaları açısından son derece önem taşımaktadırlar.

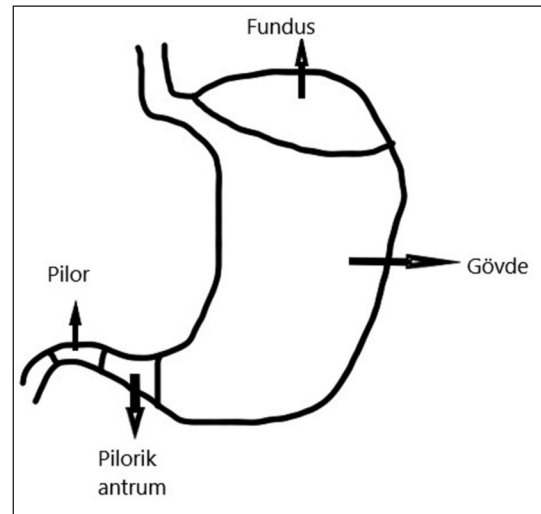
## MİDENİN ANATOMİK YAPISI VE MİDEDE SİNDİRİM

Mide anatomik olarak 3 bölüme ayrılmaktadır (Şekil 1).

- Fundus
- Gövde
- Pilor (pilorik antrum ve pilorik sfinkter)

Üst (proksimal) mide ya da mide başlangıcı, fundus ve gövde bölümünden oluşmaktadır. Mideye girmiş bir materyal için depo görevi görmektedir. Alt (distal) bölüm ise karıştırma hareketleri için ana bölümdür ve gastrik boşluğa geçerken pompa görevi görmektedir.

Midede beslenme sırasında 2 farklı hareket tanımlanmaktadır. Hızlı seviye harekette, mide boşalma süreci, sindirimsel elektriksel olaylar serisiyle karakterize edilmektedir. Bu aktivite sindirimsel miyoelektrik döngü ya da sindirimsel migrasyon miyoelektrik kompleks aktivitesi olarak anılmaktadır.



ŞEKİL 1: Midenin anatomik yapısı.

Beslenme seviyesinde ise mide boşalma başlangıcında öncelikle bir gecikme zamanı oluşumu söz konusudur. Çünkü, mide boşalma hızı sindirimsel miyoelektrik döngü sayesinde yavaşlamıştır.<sup>3</sup>

Midede sindirim dört faza ayrılmaktadır:

- Faz I (Bazal faz): Seyrek kasılmalarla 40-60 dk arası sürmektedir.

- Faz II (Patlama öncesi faz): Aralıklı hareket potansiyeli ve kasılmalarla 40-60 dk sürmektedir.

- Faz III (Patlama fazı): 4-6 dk sürmektedir. Kısa periyotta yoğun ve düzenli kasılmaları içermektedir. Bu dalgalanmadan dolayı sindirilememiş bütün materyaller ince barsağa doğru gönderilmektedir.

- Faz IV: 0-5 dk arasında sürmekte ve Faz III ile I'den oluşan iki ardışık döngüden oluşmaktadır.<sup>4</sup>

## MİDEDE KALABİLEN (GASTRORETENTİF) İLAÇ SALIM SİSTEMLERİ

Bilimsel çalışmaların, özellikle ilaçların uzatılmış ve tahmin edilebilir bir periyotta midede kalma konusu ile ilgili olan yeni ilaç şekilleri üzerinde artarak yoğunlaştığı görülmektedir. Bunların arasında en önemli yaklaşımlardan biri gastrointestinal (GI) kanalda etkin maddenin uzatılmış ve tahmin edilebilir sürede midede kalmasını sağlayan ilaç şekilleridir. Bu ilaç şekilleri sadece uzatılmış etkiyi değil, aynı zamanda hasta uyuncunu da artırmaktadır.

Midede kalış zamanını uzatan sistemler yeni ve önemli terapötik seçenekler getirmektedir.

Bunlar aşağıdaki şekilde özetlenebilmektedir:

- Bu uygulamalar özellikle çözünmeyen veya eser miktarda çözünen etkin maddeler için uygundur. Etkin maddenin çözünürlüğü azaldığında, zaman, etkin maddenin çözünmesi için yeterli olmadığından transit geçiş zamanı etkin maddenin emilimini etkileyen belirgin bir faktör olmaktadır. Bu problemi geçersiz kılmak ve emilim bölgesinde az çözünen etkin maddenin çözünmesini sağlamak için aşınabilir sistemler devreye girmektedir.

- Midede kalabilen ilaç şekilleri midedeki lokal uygulamalarda etkin maddenin farmakotera-

pisini büyük ölçüde iyileştirmektedir. Örneğin; *Helicobacter pylori*'nin midedeki submukozal dokuda yok edilmesi, mide ve duodenal ülser, gastrit ve özofajitte, mide kanseri riskini azaltmada ve sistemik etkisi olmayan antasitlerin (kalsiyum karbonat gibi) uygulamasında çok tercih edilmektedirler.<sup>5</sup>

- Midede kalabilen ilaç şekilleri, dar emilim pencereci ilaçların taşıyıcılığını ve özellikle bunların GI mukozanın, spesifik bölgelerindeki uygulamasını da sağlayabilme kapasitesine sahiptir. Örneğin; antiviral, antifungal ve antibiyotik ajanlar (sulfonamid, kinolonlar, penisilin, sefalosporin, aminoglikozid ve tetrasiklinler).<sup>5</sup>

## GASTRİK RETANSİYON YAKLAŞIMI

Farmasötik ilaç şekillerinin midede kalış süresini artıran ana yaklaşımlar şunlardır;

- Mukozal yüzeylere adezyon yapabilen biyoadeziv salım sistemleri,

- Mideden pilora yavaş geçen büyük partiküllü salım sistemleri,

- Gastrik sıvılarda yüzen ya da çöken yoğunluk kontrollü salım sistemleri.

## MİDEDE KALIŞ SÜRESİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

- İlaç şeklinin yoğunluk, boyut ve şekli,

- Alınan besinlerin birbirleriyle olan etkileşimleri, doğal yapıları, kalori içerikleri ve alım sıklığı,

- Antikolinergik (atropin vb), opioid (kodein v.b), prokinetik (metoklopromid vb) ajanların eş zamanlı uygulamaları,

- Biyolojik faktörler (cinsiyet, anatomik duruş, yaş, uyku, kilo, fiziksel aktivite, diyabet, Crohn hastalığı vb hastalıklar).<sup>6</sup> Çok sayıda avantaja rağmen GI bölge şartlarının değişken olması, pazarda midede kalan ilaç şekillerinin bulunma durumunu kısıtlayan zorluklardan bazılarıdır.

Midede kalış zamanını artıran farklı çalışma tarzlarında ilaç şekilleri bulunmaktadır.

Bunlar:

- Yüzen sistemler

- Biyo/mukoadeziv sistemler

Moleküler esnekliği, hidrofilik fonksiyonel grupları ve molekül ağırlığı özel çeşitli biyoadeziv polimerler (Örneğin; dekstran, pektin, karragenan, kitin, karboksimetil selüloz, poliakrilik asit vb) kullanılarak hazırlanan biyoadeziv sistemler, mide mukozasındaki epitel hücrelerinin yüzeyine hidrasyon veya reseptör aralığıyla yapışarak midede kalış süresini, dolayısıyla da etkin madde salım süresini uzatabilmektedirler. Bu sistemlerle yapılan bir çalışmada, amoksisilin trihidratlı biyoadeziv yüzen tabletler *H. pylori* tedavisi için geliştirilmiştir.<sup>7</sup> Seçilen optimum formüllü biyoadeziv tabletler, *H. pylori*'yi yok etmede başarılı bulunmuştur.

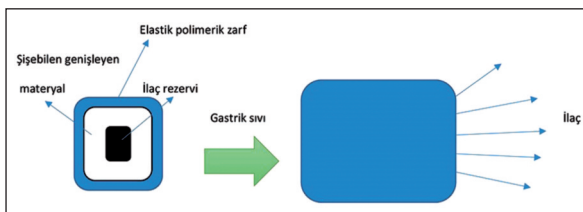
#### ■ Şişen veya genişleyen sistemler

Bu sistemler mide sıvısında şişerek genişlemekte, dolayısıyla mide sfinkterinden daha büyük olduklarından geçiş sırasında midede kalmaktadırlar (Şekil 2). Fakat, oral alımda zorluk olmaması açısından yutulabilecek kadar küçük olmalı, etkin maddenin salımından sonra da mideyi terk edebilmelidir. Bu sistemler genellikle biyoparçalanabilir polimerlerden üretilmektedir [Örneğin; aljinat, kitin, kitozan, ksantan zamkı, hidroksipropil metil selüloz (HPMC) vb].<sup>8</sup>

Yapılan bir çalışmada, sistem yutulduktan sonra mide sıvısının yardımıyla sistemde kontrolsüz şişip genişleme olduğundan, sistemin mideden çıkışı engellenmiştir. Sistemin şekli mide sıvısı ile temasta oluşan şişme nedeni ile bir bütünsellik kazanmakta ve pilorik sfinkterden geçiş bir tıpa ile kapatılmış gibi kısıtlanmaktadır (plug-tipli sistemler). Olay, dış jelatin bariyer yardımıyla kütle yoğunluğunun azalmasıyla devam etmektedir.<sup>2</sup>

Yüksek yoğunluklu sistemler (batan/çöken sistemler)

- Ozmotik sistemler
- Manyetik sistemler



ŞEKİL 2: Genişleyebilen sistemlerden etkin madde salımı.

Bu sistemler basit bir şekilde, içinde küçük bir magnet bulunan ilaç şeklinin gastrik geçiş zamanını artırma mekanizmasına dayanmaktadır. İlaç şekli yutulduktan sonra dıştaki mıknatıs hassas bir şekilde yerleştirilerek hasta uyuncundan ödün vermeden sistemin istenen bölgede kalması sağlanmaktadır. Asetaminofenle hazırlanan iki farklı salım hızında manyetik yanıtı tabletin, Beagle köpeklerinde gastrik boşalma zamanının kontrolüyle biyoyararlılığı artırılmaya çalışılmıştır. Sonuçta farmakokinetik parametrelerde değişiklikler saptanmış ve gastrik boşalma zamanı 3 saat geciktirilmiştir.<sup>9</sup>

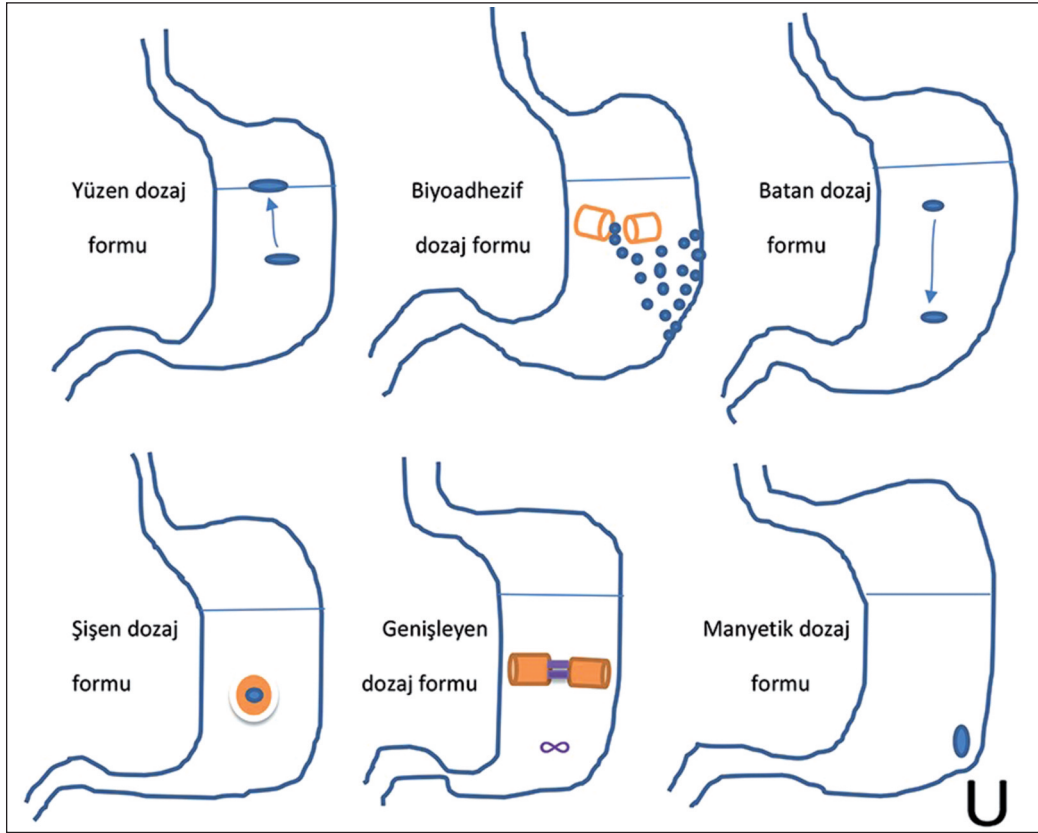
İlaç şekillerinin midede kalış zamanını artıran farklı yaklaşımlardan birçoğuna ait şekil aşağıda verilmiştir (Şekil 3).<sup>10</sup>

İdeal bir midede kalan sistem, bütün fizyolojik engellere rağmen istenen zaman aralığında midede kalan ve sonunda kolayca vücuttan uzaklaştırılabilen sistemdir. Bu sistemler etkin maddenin biyoyararlılığını artırıp, yan etkilerini ve zararlarını azaltan; yüksek pH'de çözünürlüğü az olan etkin maddelerin çözünürlüğünü artıran yaklaşımlardır. Bunlar, midede ve ince barsakta etkin maddenin lokal dağılımını sağlamaya yardımcı oldukları gibi, dar terapötik indeksli ilaçların formülasyonu için de uygundur. Dolayısıyla midede alıkonma, fiziksel ve kimyasal özelliklerinden dolayı formülasyonunda sorun yaşanan etkin maddelerin değişik farmasötik şekillerinin hazırlanmasında önemli bir potansiyele sahiptir.

Bu sistemlere uygun etkin madde adaylarının özellikleri aşağıda özetlenmiştir.<sup>11</sup>

- Midede lokal olarak aktif olan etkin maddeler
- GI sistemde dar emilim penceresi olan etkin maddeler
- İntestinal ve kolonik ortamlarda stabil olmayan etkin maddeler
- Yüksek pH'de düşük çözünürlüğü olan etkin maddeler

Oral uzun salımlı midede kalan ilaç şekilleri, üst GI kanaldan emilen etkin maddeler için pek çok avantaj sağlamaktadır. Çünkü bu etkin maddeler dar bir emilim penceresiyle karakterizedir. Sefdi-



ŞEKİL 3: Midede kalan sistemlerin çalışma şekillerindeki farklı yaklaşımlar\* (7 numaralı kaynaktan uyarlanarak çizilmiştir).

nirin iki tabakalı tablet teknolojisi kullanılarak yeni bir midede kalan tablet formülasyonu geliştirilmiş ve ikinci tabakadaki matriksten 0. derece salım kinetiğiyle etkin madde salımı sağlanmıştır.<sup>12</sup>

Teofilinin farklı formülasyonları efervesan olarak merkezi kompozit tasarım ile hazırlanmış ve etkin maddenin salımı başarılı bir şekilde 8 saat kontrol edilebilmiştir.<sup>13</sup>

Model etkin madde olarak losartan potasyumun efervesan yöntemle hazırlanmış midede yüzen tabletlerinin hazırlandığı çalışmada; tabletlerin sürekli salım yaparak, midede uzun süre kalabildiği gösterilmiştir.<sup>14</sup>

## YÜZEN İLAÇ SALIM SİSTEMLERİ

Bu sistemlerin mide sıvısı ile temastan sonraki dansitesi, mide sıvısının dansitesinden daha azdır; böylece uzun zaman periyotlarında midede yüzerek kalabilmekte ve mide boşalma hızından etkilenmemektedirler. Bu durum, midede alıkonma zamanını artırmakta ve plazma etkin madde kon-

santrasyonundaki dalgalanma daha iyi kontrol edilebilmektedir, böylece biyoyararlanım da artmaktadır. Sistem, mide sıvı içinde yüzerken, etkin madde sistemden istenen hızda yavaşça salınmaktadır. Etkin maddenin salımından sonra kalan bölüm mideden boşaltılmaktadır.<sup>5</sup> Piyasada bulunan LASİX (Hoechst, İngiltere) tablet (%33,4) ile LASİX-Long tablet (%29,5) ve yüzen etkin madde salım formunun (%42,9) biyoyararlanımları karşılaştırılmış, belirgin bir artış bulunmuştur.<sup>15</sup>

Yüzen sistemlerin avantajları aşağıda özetlenmiştir:<sup>16</sup>

- Tablet veya kapsül gibi yüzen ilaç şekilleri bu sayede mide sıvısı içinde uzun zaman periyodunda kalabilmektedir.

- Antasitler gibi midede lokal etki sağlayan etkin maddeler için son derece uygundur.

- Yüzen ilaç şekilleri, hızlı barsak hareketlerinde olduğu, ishal gibi hastalıklarda midede yüzerek kaldıklarından, ilişkili olabilecek iyileştirici sonuçları elde etmekte son derece başarılıdır.

■ Aspirin gibi asidik etkin maddeler, temas ettiği zaman mide mukozasında irritasyona sebep olabilmektedir. Bundan dolayı bu ve buna benzer etkin maddeler için bu tarz formülasyonların uygulanması çok daha uygun sonuçlar verecektir. Örneğin; nonsteroid antiinflamatuvar etkin maddelerden kaynaklanan gastrik ülserden korunmak ve önlemek için prostaglandin E1 analogu olan misoprostolün iki katlı yüzen kapsülü geliştirilmiştir. Bu şekilde, misoprostolün midede yavaş salımı hedeflenmiş ve arzulanan terapötik seviyeye ulaşılmıştır.<sup>17</sup>

■ Yüzen sistemler, gastrik kalış zamanını artırdıkları için etkin maddenin emilimini artırmaktadırlar. Bu sebeple özellikle midede emilen etkin maddeler için çok avantajlıdır. Örneğin; demir tuzları gibi.

■ Kontrollü salım yaptıkları için etkin maddede yavaş salmaktadırlar. Kısa yarılanma ömrü olup, mideden emilen ve dar bir terapötik pencereye sahip metoprolol süksinatla yapılan bir çalışmada, HPMC K4M, Carbopol® (Lubrizol, ABD) 934P ve ksantan zımkı kullanılarak 10 farklı formülasyon hazırlanmış, en iyi yüzen formülasyon 12 saat süre ile etkin madde salımı yapabilmektedir.<sup>18</sup>

■ İyi hasta uyuncu sağlamaktadırlar.

■ Mideye spesifik etkin madde salımı yapmaktadırlar.

Yüzen sistemlerin dezavantajları aşağıda özetlenmiştir:<sup>16</sup>

■ GI kanalda stabilite ve çözünürlük sorunu yaşayan etkin maddeler için uygun değildir.

■ Bu sistemlerin midede yüzmesi ve dolayısıyla etkili olabilmesi için yüksek miktarda sıvıya ihtiyaç vardır.

■ GI kanal boyunca emilen etkin maddeler bu sistemlerle formülasyon hazırlamaya uygun aday olmayabilmektedirler. Örneğin; nifedipin gibi.

■ Etkin maddenin etkisi, vücudun dik durmasına ve sistemin midede kalmasına bağlı olarak değişebilmektedir.

■ Etkin maddenin midede kalma zamanı sindirim durumuna bağlıdır.

■ Mide mukozasında irritasyona neden olan etkin maddeler için uygun değildir. Örneğin; nonsteroid antiinflamatuvarlar gibi. Asidik çevrede stabil olmayan etkin maddeler GI kanaldan emildiklerinden, bu sistemlerle konvansiyonel sistemlere göre avantaj sağlayamamaktadırlar.

Mide mukozasına beklenmeyen yapışma sonucu istenmeyen bir irritasyona sebebiyet vermek için, mide sıvısı yeterli seviyede olmalıdır.

Yüzen sistemler yüzme mekanizmasına bağlı olarak iki belirgin kategoriye ayrılmaktadır.

1. Tek birimli yüzen ilaç şekilleri

■ Efervesan sistemler (Gaz üreten sistemler),

■ Efervesan olmayan sistemler.

2. Çok birimli yüzen ilaç şekilleri

■ Efervesan sistemler (Gaz üreten sistemler),

■ Efervesan olmayan sistemler,

■ Boş poröz mikroküreler,

■ Raft (sal) formülü sistemler.

## TEK BİRİMLİ YÜZEN İLAÇ ŞEKİLLERİ

### EFERVESAN SİSTEMLER

Bu sistemler; şişebilen polimerler (HPMC, kitosan vb), efervesan maddeler (sodyum bikarbonat, sitrik asit ve tartarik asit) ya da boşluklarında vücut sıcaklığında buharlaşan bir sıvı içeren matris sistemlerdir. Bu sistemlerin hazırlanmasına örnek olarak; reçine boncuklarının bikarbonat ile yüklenmesi ve etil selüloz ile kaplanmasını içeren yöntem verilebilmektedir. Bu kaplama çözünmez ama geçirgendir ve suyun geçişine izin vermektedir. Boncuklar mide sıvısı ile temas edince CO<sub>2</sub> salınmaktadır. Genellikle bu sistemlerde kullanılan yardımcı maddeler HPMC, poliakrilat polimerler, polivinil asetat, agar, sodyum aljinat, kalsiyum klorür, polietilen oksit ve polikarbonatlarıdır.<sup>19,20</sup>

Klaritromisin'in yaş granülasyon yöntemiyle yüzen efervesan tabletinin hazırlandığı bir çalışmada, midede kalış süresinin uzatılması ve plazma seviyesinin kontrolü hedeflenmiştir. Optimize formülasyonun in vitro koşullarda yüzme başlama

zamanı 15 saniyeden düşük, total yüzme zamanı ise 10 saattir.<sup>21</sup>

Model etkin madde olarak asetil salisilik asitin kullanıldığı HPMC'li efervesan iki tabakalı tabletin hazırlandığı bir çalışmada, yüzme davranışının efervesan ajanın miktarına ve yüzen tabakadaki jel oluşturucu polimere (viskozite ve tip) bağlı olduğu anlaşılmıştır.<sup>22</sup>

## EFERVESAN OLMAYAN SİSTEMLER

GI kanalındaki yüzme zamanını, dolayısıyla midede kalış süresini artıran bu sistemler, polipropilen köpük tozu (ACCURELL) gibi yüksek porlu bir madde ve matriks formu oluşturucu polimerler (polisakkaritler ( $\kappa$ -karagenan, gellan zamkı, xyloglucan ve pektin) ve polisakkarit karışımları ( $\kappa$ -karagenan ve gellan zamkı) ve selüloz eterleri (hidroksipropil metil selüloz, hidroksipropil selüloz, sodyum karboksimetil selüloz ve Carbopol 934P, ksantan zamkı, sodyum aljinat, kitosan, karaya zamkı vb), etkin madde ve dolgu maddeleri kullanılarak oluşturulabilmektedir. Yüksek porlu maddeler, düşük dansite oluşturduğundan formülasyonun iyi bir yüzme davranışı göstermesini sağlamaktadır. Farklı tipte matriks oluşturucu polimerler ile desteklenen bu tür formülasyonlar salım ortamı ile temas ettiğinde polimer şişmekte, şişmenin etkisiyle polimere mide sıvısı girmektedir. Giren bu sıvıyla şişen polimer tabletleri yüzeyde tutan en önemli faktördür. Ayrıca, jel yapısı bir depo gibi hareket etmeye olanak tanıdığından, etkin madde jel bariyerden difüzyon ile veya matriks oluşturucu polimerin tipine göre belirginleşen çeşitli salım yolları ile yavaş yavaş salınmaktadır.<sup>23-25</sup>

Ranitidin ve düşük dansiteli toz olarak polistiren divinilbenzen kullanılarak yüzen matriks tabletler çalışılmış, etkin maddenin salımı 8 saat uzatılmıştır.<sup>26</sup>

## ÇOK BİRİMLİ YÜZEN İLAÇ ŞEKİLLERİ

### ALJİNAT BONCUKLARI

Kalsiyum klorür çözeltisi içine sodyum aljinat çözeltisi damlatılmasıyla yaklaşık 2,5 mm çapında aljinat boncuksları oluşturulmuştur.<sup>27</sup> Boncuksların 5,5-10 saat civarında uzatılmış bir gecikme zamanı sağladığı görülmüştür.

Yüzen aljinat boncukslarının üretiminde, gaz üretim ajanı olarak  $\text{NaHCO}_3$ 'tan ziyade  $\text{CaCO}_3$  kullanımının formülasyon için daha olumlu sonuç verdiği, gaz üretim ajanı arttığında yüzme özelliğinin arttığı saptanmıştır.<sup>28</sup>

### MİKROKÜRELER

Yüzen mikroküreler, efervesan olmayan yaklaşıma dayanarak midede uzun zaman periyodunda kalmayı sağlayan çok üniteli ilaç şekilleridir.<sup>29</sup> Yüzen mikrokürelerin uygulama alanları aşağıda özetlenmiştir:

- Yüzen mikroküreler; antifungal, antiviral ve antibiyotik ajanlar gibi midede emilim oranı yüksek olan, yani dar emilim pencereleli etkin maddeler için uygundur.

- Midedeki lokal mukoza irritasyonunu azaltıcılarından, nonsteroid antiinflamatuvar etkin maddelerin kontrollü salım formülasyonlarını hazırlamakta son derece etkilidirler.

- Etkin maddenin çözünürlüğünün az olduğu durumlarda, zaman dediğimiz olgu etkin maddenin çözünme hızını daha da kısıtlamaktadır. Mikroküreler; bu salım hızını kısıtlayıcı adımı, yani mide-deki salımı geciktirip, bu tip etkin maddelerdeki bu riski ortadan kaldırmaktadır. Yüzen mikroküreler özofajit, gastrit, duodenal ülser gibi mide hastalıklarının tedavisinde ve midenin submukozal dokusundan *H. pylori*'yi yok etmek, mide mukozasındaki yüksek etkin madde konsantrasyonunu azaltmak ve midede lokal etkin madde salımı sağlamak gibi farklı amaçlarla geliştirilebilmektedirler.

### MİKROBALONLAR

Yüzen mikrobalonlar, midede uzatılmış zaman periyodunda sürekli salım elde etmede kullanılan, sentetik polimerler veya proteinler içeren küresel, çekirdeksiz, serbest akışkanlıkla karakterize boş partiküllerdir. İdeal olanların boyutları 200  $\mu\text{m}$ 'den azdır. Etkin madde salım hızının kontrolü, mikrobalonların hazırlanmasında kullanılan polimerin tipine (suda çözünen tipte) ve konsantrasyonuna göre değişmektedir.<sup>30</sup>

### UÇUCU SIVI İÇEREN SİSTEMLER

Uçucu sıvı içeren sistemler; a) Midede yüzen sistemler, b) Şişebilen sistemler ve c) Ozmotik kont-

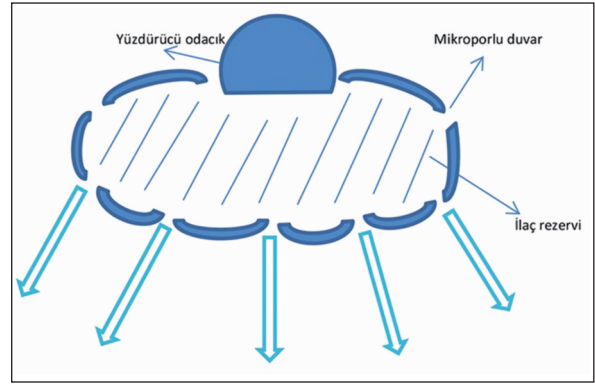
rollü sistemler olarak gruplandırılabilir. <sup>31</sup> Ozmotik kontrollü sistemler boş esneyip genişleyebilen bir üniteden meydana gelmektedir. Bu ünite iki odacıktan oluşmaktadır. Geçirgen olmayan, basınçtan sorumlu hareketli kese, etkin madde yüklü ilk odacıktır. Uçucu sıvı (eter, siklopentan vb) ise ikinci odaya eklenmektedir. Bu sıvı, uygulamaya bağlı olarak vücut ısıyla sistem şişince gaz forma dönüşmektedir. Sistemin kademeli olarak çözünen biyoaşınabilir bir tıpası da (genellikle polivinil asetat, polietilen vb'den yapılan) bulunmaktadır. Bu tıpa kademeli olarak odacığın gaz salımından dolayı çözünmekte ve belli bir süreden sonra işlevini yitirerek sistemin kendiliğinden etkin maddeyi devamlı salmasına olanak tanımaktadır. Bu sistemlerin en temel avantajı, etkin maddeyi fizyolojik parametrelerden bağımsız salabilmeleridir.

İntragastrik ozmotik kontrollü sistemler, biyoparçalanır kapsül içinde ozmotik basıncı kontrol edebilen ve şişebilen yüzen destek içeren iki odacıktan oluşmaktadır. Sistem mideye ulaştıca, biyoparçalanır kapsül etkin maddeyi salmak üzere kolayca dağılarak etkin maddeyi sistemden salmaktadır. Yüzücü destek, deforme olabilmeyen boş polimerik bir odacıktan oluşmuştur. Bu odacık gaz üreterek şişebilen bir sıvı içermektedir. <sup>16</sup>

Üst ve alt yüzeyinde gözenekleri olan mikroporlu bir odacık içinde etkin maddenin taşındığı iki odacıklı paternli bir intragastrik sistemde, birinci odacığın yan duvarları etkin maddenin mide duvarı ile herhangi bir temasını önlemek amacıyla kapalıdır ve bir depo gibi görev görmektedir. İkinci odacık ise gaz ile dolu yüzdürücü odacıktır. Üst ve alt yüzeydeki gözeneklerden mide sıvısı girip içeriye etkin maddeyi çözmektedir. Gözeneklerden gerçekleşen ilaç salımı bittikten sonra sistem dağılmaktadır (Şekil 4). <sup>2</sup>

#### KOLLOİDAL JEL BARIYERLİ SİSTEMLER

Bu sistemlere örnek olarak hidrodinamik denge sistemli (HDS) ilaç şekilleri gösterilebilmektedir. Bu sistemler etkin madde ile beraber jel formu oluşturan bir veya birden fazla şişebilen selülozik tipte hidrokolloitler [Örneğin; yüksek oranlarda (%20-75) hidroksi etil selüloz, hidroksipropil selüloz,



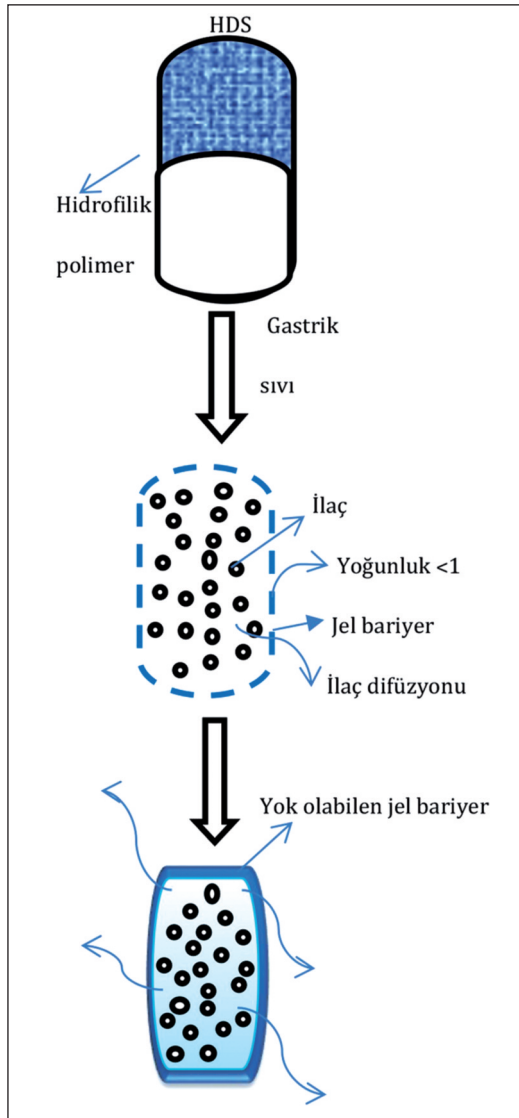
ŞEKİL 4: İntragastrik ozmotik kontrollü yüzen sistemin şematik görünüşü.\*  
\*US Patent 4,055,178-1977.

hidroksipropil metil selüloz, sodyum hidroksipropil metil selüloz vb), polisakaritler ve matriks oluşturan polimerler içermektedir. Bunlar GI kanalda kalış süresini uzatmakta ve emilim bölgesinde emilmeye hazır olacak şekilde çözelti formunda maksimum etkin madde bulunmasına olanak sağlamaktadırlar. Bu hidrokolloitleri ve etkin maddeyi homojen olarak taşıyan sistem genellikle bir jelatin kapsül içinde hastaya uygulanmaktadır. Kapsül mide sıvısı ile temas edince hızlıca çözünmekte, yüzeydeki polimer ise hidrate olup şişmekte, dolayısıyla yüzeyde kolloidal jel bir bariyer oluşmakta ve sistemin dansitesi 1'den düşük hâle gelmektedir. Bu durum sistemin etkin maddeyi salına kadar mide içeriği üzerinde yüzerek kalmasını, bariyer ise sıvının sistemin içine girmesini ve dolayısıyla etkin maddenin salımını kontrol etmektedir. Zamanla ilaç şeklinin dış yüzeyine tamamen sıvı girince, bitişik hidrokolloit tabaka hidrate olmakta ve jel tabakanın işlevi devam etmektedir. <sup>8,33</sup> Yok olabilen jel bariyer sistemli bir HDS sisteminin şematik görünüşü Şekil 5'te görülmektedir.

#### ÇOK ÜNİTELİ YÜZEN SİSTEMLER

Midede kalış süresini uzatarak ilaç şeklindeki etkin maddenin biyoyararlanımını artırmak amacıyla gaz üretim tekniğine dayalı olarak geliştirilmiş çok üniteli sistemle yapılan bir çalışmada; iç tabaka efervesan özellikte olup, dış tabaka Eudragit (Rohm GmbH, Almanya) türevlerinden biri ile oluşturulmuştur. Efervesan ajan miktarının artması ve gazı hapseden polimerik membran konsantrasyonunun





ŞEKİL 5: Hidrodinamik denge sistemli ilaç şekillerinin çalışma şekli.<sup>32</sup>  
HDS: Hidrodinamik denge sistemi.

azalmasıyla incelen kaplama tabakası yüzme zamanını azaltmıştır.<sup>32</sup>

### RAFT (SAL) FORMUNDAKİ SİSTEMLER

Bu sistemler, özellikle antasitlerin vücuda verilmesinde, mide enfeksiyonu ve diğer mide rahatsızlıklarındaki kullanımıyla dikkat çekmektedir. "Sal" olarak adlandırılan formun temel oluşum mekanizması, viskoz kohezif jelden oluşan üst tabakanın mide sıvısı ile temasında şişmesi dolayısıyla yüzen sürekli tabakayı oluşturmasıdır. Bu tabaka, sıvı ile temas anında içeriğinde hapsolmuş CO<sub>2</sub> oluşumundan kaynaklı düşük yoğunluk meydana gelmesiyle, mide sıvısında tıpkı bir "sal" gibi yüzmeyi

sağlamaktadır. Genellikle sistem jel formu oluşturulan bir ajan, alkali bikarbonatlar veya karbonatlar (Örneğin; karbonat veya bikarbonatlar içeren sodyum aljinat vb) içermektedir. Bunlar sistemin düşük yoğunluğunun oluşturulmasından ve mide sıvısı üzerinde yüzdürülmesinden sorumludur.<sup>33</sup>

### İYON DEĞİŞTİREN REÇİNE SİSTEMLERİ

İyon değiştiren reçineler kullanılarak ilaç şeklinin midede kalış zamanının artırılması olasıdır.

Temel mekanizma, bikarbonat ile yüklü iyon değiştiren reçinelerin, HCl içeren mide sıvısı ile temasta CO<sub>2</sub> salarak yüzmeyi sağlamasıdır. Bu konuda yapılan örnek bir çalışmada; diklofenak sodyumun mikrokapsül-reçine kompleksi hazırlanmıştır. Sistem bikarbonat iyonlarıyla yüklü, hidrofobik polimerle kaplıdır. Mikrokapsüller mideye ulaştığında klor iyonları bikarbonat iyonları ile yer değiştirmektedir. Bu sırada üretilen CO<sub>2</sub> mikrokapsülleri yüzdürmektedir.<sup>34</sup>

### MİDEDE KALAN İLAÇ ŞEKİLLERİNİN YÜZME DAVRANIŞLARINI DEĞERLENDİRMEK İÇİN KULLANILAN İN VİTRO YÖNTEMLER

#### Tek Üniteli Sistemlerde Kullanılan İn Vitro Yöntemler

Tek üniteli sistemlerin yüzme özellikleri görsel gözlemlerle belirlenmektedir. Yüzme gecikme zamanı ve total yüzme zamanı USP çözünme hızı aletleri içinde ya da simüle edilmiş mide sıvısı içeren ortamda yapılmaktadır (37±0,5°C, pH 1,2).

**Yüzme gecikme zamanı:** Bu zaman dilimi tabletin ortama girmesiyle, dissolüsyon beherinin içinde yukarıya doğru yükselmesi ve yüzmeye başlaması arasında geçen zamandır.

**Total yüzme zamanı:** İlaç şeklinin yüzerek kaldığı zaman dilimidir.

**Yüzmeye karşı direncin belirlenmesi:** Bu sistemlerin yüzmeye karşı direncini ölçerek önemli bir parametreyi bulmak mümkündür. Midede besin bulunması mide sıvısının viskozitesini artırdığından, tabletin yüzerek kalması için daha yüksek yüzme kuvvetlerine ihtiyaç duyulmasına sebep olmaktadır. Tek üniteli sistemlerin yüzme direnci, yüzen objelerin üzerine etkili olan total vertikal (dikey) F kuvvetinin izlemiyle saptan-

maktadır. F kuvvetini yüzen tabletin sonuçtaki ağırlığı belirlemekte ve bu yüzme davranışını da karakterize etmektedir. Bu kuvvetin büyüklüğü ve yönü tabletler üzerine etkili olan yer çekimi kuvveti ( $F_{\text{çekim}}$ ) ve yüzme kuvvetinin ( $F_{\text{yüzme}}$ ) vektörel toplamlarıyla belirlenmektedir (Eşitlik 1).

$$F = F_{\text{yüzme}} - F_{\text{çekim}} = (Df - Ds) \cdot gv \quad (1)$$

F= Total dikey kuvvet

Df= Sıvı yoğunluğu

Ds= Nesnenin yoğunluğu

v= Hacim

g= Yer çekiminden dolayı oluşan ivme.<sup>35</sup>

## ÇOK ÜNİTELİ SİSTEMLER

*Yüzme gecikme zamanının belirlenmesi ve sıvıda yüzerek kalma yüzdesi:* Çok üniteli ilaç şekillerinin yüzme özellikleri  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ 'de çalışılmaktadır. Ağırlığı bilinen veya belirli miktardaki partikül mide sıvısı ya da su içeren dissolüsyon tankına, etkin maddenin belirlenen pH aralığında az/çok çözünürlüğünün olmasına bağlı olarak surfaktanlı ya da surfaktansız konur ve 50 devir/dk veya 100 devir/dk'da karıştırılır. Partiküllerin suyun yüzeyinde yüzmeye başlama süresi (yüzme gecikme zamanı) saptanır. Yüzen veya çöken partiküllerin yüzdesi görsel olarak saptanır. Başka bir yöntemde ise istenilen zamandan sonra batmayan partiküller pipetle toplanır, filtrasyonla ayrılır. Çöken partiküller toplanır ve filtrasyonla ayrılır. Her ikisi de desikatörde sabit ağırlığa gelene kadar kurutulur. Her iki partikül fraksiyonu da tartılarak yüzen partiküllerin ağırlığının, yüzen ve çöken partiküllerin ağırlık miktarlarının toplamına oranlanmasıyla sıvıda yüzen miktarları belirlenir (Eşitlik 2).

% sıvıda yüzerek kalma miktarı:

$$W_f / (W_f + W_s) \times 100 \quad (2)$$

$W_f$  ve  $W_s$ =sırasıyla yüzen ve yerleşik partiküllerin ağırlığı.<sup>35</sup>

## MİDEDE KALAN İLAÇ ŞEKİLLERİNİN YÜZME DAVRANIŞLARINI DEĞERLENDİRMEK İÇİN KULLANILAN İN VİVO TESTLER

Midede kalan ilaç şekillerinin yüzme davranışlarını değerlendirmek için X-Ray, gama sintigrafisi,

gastroskopi ve ultrasonografi yöntemleri uygulanmaktadır.<sup>35</sup>

## YÜZEN/MİDEDE KALAN SİSTEMLERİN GELİŞTİRİLDİĞİ ÇALIŞMALAR

Bu sistemlerle, emilimleri sadece mideden olan ve biyoyararlanımı düşük etkin maddeler için emilimlerinin artırılmasına bağlı olarak etkinliklerinin artırılması durumu söz konusudur.

Metformin HCl, sodyum aljinat, Na CMC ve Eudragit (Rohm GmbH, Almanya) NE 30D ile hazırlanan midede kalan formülasyonla, maksimum emilim ve en iyi biyoyararlanım amaçlanmıştır. Sonuçta arzulanan çözünme hızı profili elde edilmiş, etkin maddenin günde tek doz alınmasıyla oral kontrollü salımı gerçekleştirilebilmiştir.<sup>36</sup>

Bazı durumlarda düşük biyoyararlanımlı ilaçların, bu tarz etkin madde salım sistemleriyle klinik dezavantajları dengelenebilmektedir. Örneğin; ileri Parkinson hastalarında (bu hastaların levodopa etkisine bağlı olarak hastalık semptomlarında dalgalanmaları vardır) bir hidrodinamik denge sistemli ilaç şekli ile motor dalgalanmalar daha iyi kontrol edilebilmektedir. Madopar (Roche, İngiltere) HBS ve Madopar standart formülasyonla yapılan karşılaştırmalı çalışmada, ilk durumda in vitro etkin madde salımı 8 saatten fazla uzatılabilmemiş, ikinci durumda ise etkin madde etkisinin ilk 30 dk'dan önce başladığı saptanmıştır.<sup>37</sup>

Ranitidin HCl, 150 mg doz ile günde 4 kez alınarak etkili bir özofajit tedavisi yapılabilmekte ve bu doz ile mide sekresyonu 5 saat engellenebilmektedir ama 10 saate ulaşmamaktadır. Alternatif doz olan 300 mg ise kan plazma seviyesinde dalgalanmalar oluşmaktadır. Kısa biyolojik yarılanma ömründen dolayı (2-3 saat) ise bu etkin maddenin sürekli salım formülasyonu üzerine çalışmak gerekmektedir. Buna bağlı olarak, ranitidin HCl, ksantan zamkı, guar zamkı ve HPMC ile yapılan bir çalışmada, salım hızını artırmak ve salımı geciktirmek arasında uygun denge sağlanarak, teorik çözünme hızı profiline benzer bir profilinin sağlanabileceği gösterilmiştir.<sup>38</sup>

Total yüzme zamanının artırılması/midede kalış süresinin uzatılması, farklı pH'lerdeki durumu

**TABLO 1: Midede kalan ve yüzen ilaç şekillerine ait güncel çalışmalar.**

<b>Etkin madde</b>	<b>İlaç şekli</b>	<b>Polimer/Polimer karışımı</b>	<b>Teknik</b>	<b>Referans</b>
Metformin HCl	Yüzen çift tabaka tablet	Polivinil asetat ya da amonyum metakrilat kopolimer tip A	Efervesan	39
	Yüzen matriks tablet	HPMC K4M	Efervesan	40
Sefuroksim aksetil	Çift tabaka yüzen tablet	HPMC K4M	Efervesan	41
	Sürekli salımlı yüzen tablet	HPMC K4M HPMC K100M HPMC K4M Polyoks WSR 303	Efervesan	42
	Midede kalan tablet	HPMC K4M HPMC K100LV	Direkt basım	43
Amlodipin mesilat ve hidroklorotiyazid	Hidrodinamik dengeli çift tabaka tablet	Metocel K4M Metocel K15M	Efervesan	44
	Çift tabaka yüzen tablet	HPMC K4M	Efervesan	45
Baklofen	Yüzen pulsatil tablet	Karagenan Ksantan zımkı HPMC K4M HPMC K100M HPMC K15M	Efervesan	46
Lisinopril	Yüzen pulsatil tablet	Karagenan Ksantan zımkı HPMC K4M HPMC K100M HPMC K15M	Efervesan	46
Lisinopril maleat ve metoprolol tartarat	Çift tabaka yüzen tablet	Eudragit® L100 Pektin Akasya	Efervesan	47
Atenolol ve lovastatin	Çift tabaka yüzen tablet	HPMC K100M Ksantan zımkı	Efervesan	48
Atenolol	Yüzen pulsatil tablet	HPMC K100M HPMC K4M HPMC E15LV	Efervesan	49
	Yüzen matriks tablet	HPMC K15M HPMC K4M Guar zımkı NaCMC	Efervesan	50
Teofilin	Yüzen mikroküre/mikrobalonlar	Ksantan zımkı ya da jelatin	Su içinde yağ metodu	51
	Yüzen tablet	Metosel K100M Metosel K15MCR	Efervesan	52
Lovastatin ve diltiazem	Çift tabaka yüzen tablet	HPMC K4M Ksantan zımkı	Efervesan	53
Diltiazem HCl	Üç tabakalı yüzen tabletler	PEO	Efervesan	54
Metronidazol	Yüzen matriks tablet	HPMC Psyllium Carbopol®	Efervesan	55
	Midede kalan kontrollü salım tablet	HPMC K15M Ksanthan gum Kopovidon Eudragit® RLPO	Efervesan	56
Siprofloksasin HCl	Yüzen tablet	HPMC K100M	Efervesan	57
Domperidon	Yüzen matriks tablet	Polietilen oksit HPMC	Matriks formu	58

*devamı... →*

**TABLO 1:** Midede kalan ve yüzen ilaç şekillerine ait güncel çalışmalar (devamı).

İlaç	Form	Malzeme	Formülasyon	Sayı
Alfuzosin HCl	Mukoadeziv yüzen boncuklar	Ca-silikat HPMC Ca-alginat	Jelasyon	59
	Kontrollü salım yüzen matriks tablet	HPMC PEO Carbopol® 971P	Efervesan	60
Valasiklovir HCl	Midede kalan sürekli salım tablet	Polyoks WSR 303 (polietilen oksit)	Efervesan	61
Silimarın	Yüzen tablet	HPMC K4M HPMC K15M	Efervesan	62
Asiklovir	Yüzen efervesan olmayan tablet	HPMC K4M Carbopol® 934P Ksantan zamkı Sodyum aljinat	Matriks formu	63

ve ilişkili fizyolojik streslere karşı ortamda kalma direnci üzerine yoğunlaşmış güncel literatürde yer alan diğer çalışmalardan bazıları, bunlarda kullanılan polimerler ve teknikler Tablo 1’de görülmektedir.

#### MİDEDE KALAN TİCARİ SİSTEMLER

Ticari olarak piyasada bulunan midede kalan ilaç şekilleri ve teknolojileri Tablo 2’te görülmektedir.

#### SONUÇ

Yüzen/midede kalan ilaç şekillerinin, bölgeye spesifik etkin madde uygulamasına olanak tanınması, formülasyonlarının sürekli salımı yapabilecek şekilde geliştirmeye olanak tanınması ve dar emilim penceresinden dolayı düşük biyoyararlanım gösteren etkin maddelerin biyoyararlanımını artırmak gibi uygulama alanları ile

**TABLO 2:** Midede kalabilen ticari ilaç şekilleri.<sup>64</sup>

Ürün	İlaç	Firma	Teknoloji
Liquid Gavison®*	Aljinik asit ve sodyum bikarbonat	Reckitt Benckiser Healthcare, Birleşik Krallık	Efervesan yüzen sistem
Cipro XR®	Siprofloksasin HCl ve betaine	Bayer, ABD	Aşınabilen matriks bazlı sistem
Prazopress XL®	Prazosin hidroklorit	Sun Pharma, Japonya	Efervesan ve şişme bazlı yüzen sistem
Convion®	Ferrum sülfat	Ranbaxy, Hindistan	Kolloidal jel formunda yüzen sistem
Cefaclor LP®	Sefaklor	Galenix, Fransa	Yüzen sistem
Tramadol LP®	Tramadol	Galenix, Fransa	Yüzen sistem
Baclofen GRS®	Baklofen	Sun Pharma, Hindistan	Kaplı çok-tabakalı yüzen ve şişebilen sistem
Gabapentin GR®	Gabapentin	Depomed, Inc. ABD	Polimer bazlı şişebilen teknoloji
Proquin XR®	Siprofloksasin	Depomed Inc. ABD	Polimer bazlı şişebilen teknoloji
Glumetza®	Metformin HCl	Depomed Inc. ABD	Polimer bazlı şişebilen teknoloji
Madopar®HBS**	Levodopa, benserazid	Roche, Birleşik Krallık	Yüzen kapsül
Valrelease®	Diazepam	Roche, Birleşik Krallık	Yüzen kapsül
Topalkan®	Alüminyum, magnezyum	Pierre Fabre Medicament, Fransa	Yüzen sıvı aljinat
Xifaxan®	Rifaksimın	Lupin, Hindistan	Biyoadziv tablet
Coreg CR®	Karvedilol	GlaxoSmithKline	Ozmotik sistem
Inon Ace®	Simetikon	Sato Pharma, Japonya	Köpük bazlı yüzen sistem
Cytotec®***	Misoprostol	Pharmacia/Pfizer Inc., ABD	Çift tabakalı yüzen kapsül
Cifran OD®	Siprofloksasin HCl	Ranbaxy, Hindistan	Yüzen tablet
Ofiin OD®	Ofloksasin	Ranbaxy, Hindistan	Gaz üreten yüzen tablet

Türkiye’de \*Reckitt Benckiser, \*\*Deva, \*\*\*Ali Raif İlaç Sanayi tarafından üretilmektedir.

gelecekte çok faydalı olabilecekleri öngörülebilir. <sup>65</sup>

Bu sistemler midede alıkonma için potansiyel yaklaşımlar olup, etkin maddelerin uzatılmış salımlarının devamlılığında ve onların emilim ve biyoyararlılıklarının artırılmasında etkili birer teknik olduğu son derece açıktır. Bu sistemler basit ama etkili sistemler olduklarından ve sistemik ya da lokal etki sağlayabildiklerinden, GI kanserlerinin ve ülser gibi kronik hastalıkların tedavisinde çok güvenli olup, yararlı stratejiler sağladığından oldukça faydalı olabilecekleri öngörülebilir. Özellikle *H. pylori*'nin sebep olduğu kronik gastrit ve peptik ülserin tamamen ortadan kaldırılmasında bu sistemler çok umut verici birer araştırma alanıdır. <sup>66</sup>

Bu sebeple çok sayıda firma bu teknikleri ticari hâle çevirme işine konsantre olmuştur. <sup>67</sup>

### Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

### Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

### Yazar Katkıları

**Fikir/Kavram:** Yıldız Özsoy; **Tasarım:** Yıldız Özsoy, Esher Özçelik; **Denetleme/Danışmanlık:** Yıldız Özsoy; **Analiz ve/veya Yorum:** Yıldız Özsoy, Esher Özçelik; **Kaynak Taraması:** Esher Özçelik; **Makalenin Yazımı:** Esher Özçelik; **Eleştirel İnceleme:** Yıldız Özsoy.

## KAYNAKLAR

- Kumar R, Kamboj S, Chandra A, Gautam PK, Sharma VK. Microballons: an advance avenue for gastroretentive drug delivery system: a review. UK J Pharm Biosci 2016;4(4):29-44.
- Chandel A, Chauhan K, Parashar B, Kumar H, Arora S. Floating drug delivery systems: a better approach. Int Curr Pharm J 2012;1(5):110-8.
- Sarna SK, Otterson MF. Gastrointestinal motility: some basic concepts. Pharmacology 1988;36 Suppl 1:7-14.
- Arora S, Ali J, Ahuja A, Khar KK, Baboota S. Floating drug delivery systems: a review. AAPS PharmSciTech 2005;6(3):372-89.
- Kumar KPS, Bhowmik D, Dutta A, Paswan S, Deb L. Recent trends in scope and opportunities of control release oral drug delivery systems. Critical Rev Pharm Sci 2012;1(1):20-40.
- Gattani YS. Floating multiparticulate drug delivery systems: an overview. Int J Pharm Biosci 2010;6(2):35-40.
- Dudhipala N, Narala A, Janga KY, Bomma R. Amoxicillin trihydrate floating-bioadhesive drug delivery system for eradication of helicobacter pylori: preparation, in vitro and ex vivo evaluation. J Bioequiv Availab 2016;8(3):118-24.
- Nayak AK, Maji R, Das B. Gastroretentive drug delivery systems: a review. Asian J Pharm Clin Res 2010;3(1):2-10.
- Fujimori J, Machida Y, Tanaka S, Nagai T. Effect of magnetically controlled gastric residence of sustained release tablets on bioavailability of acetaminophen. Int J Pharm 1995;119(1):47-55.
- Chawla G, Gupta, P, Bansal AK. Gastroretentive drug delivery system. In: Jain NK, ed. Progress in Controlled and Novel Drug Delivery Systems. 1st ed. New Delhi: CBS Publishers & Distributors; 2011. p.76-98.
- Goud MSC, Pandey VP. Gastroretentive drug delivery system. Int J Pharm Biol Sci 2016;6(3):158-65.
- Garrepally P, Gonugunta CSR. Studies on development and characterization of gastroretentive drug delivery system for antibiotics: Cefdinir. J Pharm Res 2013;6(8):836-44.
- Meka VS, Chew EE LI, Sheshala R. Design and statistical optimization of an effervescent floating drug delivery system of theophylline using response surface methodology. Acta Pharm 2016;66(1):35-51.
- Tanwar YS, Jamini M, Srivastava B. Formulation and in vitro evaluation of floating tablets of losartan potassium. Mahidol Univ J Pharm Sci 2013;40(2):17-24.
- Menon A, Ritschel WA, Sakr A. Development and evaluation of a monolithic floating dosage form for furosemide. J Pharm Sci 1994;83(2):239-45.
- Sarawade A, Ratnaparkhi MP, Chaudhari S. Floating drug delivery system: an overview. Int J Res Dev Pharm Life Sci 2014;3(5):1106-15.
- Oth M, Franz M, Timmermans J, Möes A. The bilayer floating capsule: a stomach directed drug delivery system for misoprostal. Pharm Res 1992;9(3):298-302.
- Raja N, Sabitha P, Kumar AR, Jose CB. Formulation and characterization of floating tablets for site specific sustained release of metoprolol succinate. Der Pharmacia Lettre 2016;8(13):140-8.
- Rahim SA, Carter PA, Elkordy AA. Design and evaluation of effervescent floating tablets based on hydroxyethyl cellulose and sodium alginate using pentoxifylline as a model drug. Drug Des Devel Ther 2015;9:1843-57.
- Prajapati ST, Patel LD, Patel CN. Polymers for floating drug delivery system. Syst Rev Pharm 2011;2(1):1-7.
- Uğurlu T, Karaççek U, Rayaman E. Optimization and evaluation of claritromycin floating tablets using experimental design. Acta Pol Pharm 2014;71(2):311-21.
- Hasççek C, Yüksel-Tilkan G, Türkmen B, Özdemir N. Effect of formulation parameters on the drug release and floating properties of gastric floating two-layer tablets with acetylsalicylic acid. Acta Pharm 2011;61(3):303-12.
- Streubel A, Siepmann J, Bodmeier R. Floating matrix tablets based on low density foam powder: effects of formulation and processing parameters on drug release. Eur J Pharm Sci 2003;18(1):37-45.

24. Elmowafy EM, Awad GA, Mansour S, El-Shamy Ael-H. Release mechanisms behind polysaccharides-based famotidine controlled release matrix tablets. *AAPS PharmSciTech* 2008;9(4):1230-9.
25. Getyala A, Gangadharappa HV, Prasad MS, Reddy MP, Kumar TM. Formulation and evaluation of non-effervescent floating tablets of losartan potassium. *Curr Drug Deliv* 2013;10(5):620-9.
26. Raval JA, Patel JK, Li N. Formulation of floating mixed matrix tablets using low density copolymer. *Int Res J Pharm* 2011;01(01):27-32.
27. Bhatt P, Patel D, Chaudhari R. Formulation and evaluation of floating beads for chronotropic delivery of lornoxicam. *World J Pharm Res* 2012;1:738-56.
28. Choi BY, Park HJ, Hwang SJ, Park JB. Preparation of alginate beads for floating drug delivery system: effects of CO<sub>2</sub> gas-forming agents. *Int J Pharm* 2002;239(1-2):81-91.
29. Mukund JY, Kantilal BR, Sudhakar RN. Floating microspheres: a review. *Braz J Pharm Sci* 2012;48(1):17-29.
30. Kawashima Y, Takeuchi H, Yamamoto H. A gastrointestinal retentive microparticulate system to improve oral drug delivery. In: Wise DL, ed. *Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology*. 1st ed. New York, USA: Marcel Dekker, Inc; 2000. p.505-6.
31. Khan ZA, Tripathi R, Mishra B. Floating elementary osmotic pump tablet (FEOPT) for controlled delivery of diethylcarbamazine citrate: a water-soluble drug. *AAPS PharmSciTech* 2011;12(4):1312-23.
32. Sunthongjeen S, Paeratakul O, Limmatvapirat S, Puttipipatkachorn S. Preparation and in vitro evaluation of a multiple-unit floating drug delivery system based on gas formation technique. *Int J Pharm* 2006;324(2):136-43.
33. Bardonnat PL, Faivre V, Pugh WJ, Piffaretti JC, Falso F. Gastroretentive dosage forms: overview and special case of *Helicobacter pylori*. *J Cont Release* 2006;111(1-2):1-18.
34. Kouchaka M, Atyabib F. Ion-exchange, an approach to prepare an oral floating drug delivery system for diclofenac. *Iranian J Pharm Res* 2004;3(2):93-7.
35. Ishak RA. Buoyancy-generating agents for stomach-specific drug delivery: an overview with special emphasis on floating behavior. *J Pharm Pharm Sci* 2015;18(1):77-100.
36. Boldhane SP, Kuchekar BS. Gastroretentive drug delivery of metformin hydrochloride: formulation and in vitro evaluation using 3(2) full factorial design. *Curr Drug Deliv* 2009;6(5):477-85.
37. Erni W, Held K. The hydrodynamically balanced system: a novel principle of controlled drug release. *Eur Neurol* 1987;27 Suppl 1:21-7.
38. Dave BS, Avani FA, Patel MM. Gastroretentive drug delivery system of ranitidine hydrochloride: formulation and in vitro evaluation. *AAPS PharmSciTech* 2004;5(2):77-82.
39. Chandira RM, Palanisamy P, Jayakar B. Formulation and evaluation of bilayered floating tablets of metformin hydrochloride. *Int Res J Pharm* 2012;3(2):257-66.
40. Basak SC, Rahman J, Ramalingam M. Design and in vitro testing of a floatable gastroretentive tablet of metformin hydrochloride. *Pharmazie* 2007;62(2):145-8.
41. Dhumal RS, Rajmane ST, Dhumal ST, Pavar AP. Design and evaluation of bilayer floating tablets of cefuroxim axetil for bimodal release. *J Sci & Ind Res* 2006;65(10):812-6.
42. Bomma R, Veerabrahma K. Development of gastroretentive drug delivery system for cefuroxime axetil: in vitro and in vivo evaluation in human volunteers. *Pharm Dev Technol* 2013;18(5):1230-7.
43. Patel VF, Patel NM. Intra-gastric floating drug delivery system of cefuroxime axetil: in vitro evaluation. *AAPS PharmSciTech* 2006;7(1):E17.
44. Hariharan G, Sudhakar M, Vinay R. Development and optimization of bilayer hydrodynamically balanced system of amlodipine besylate immediate release and hydrochlorothiazide controlled release. *Asian J Pharm Clin Res* 2013;6(3):243-6.
45. Ranpise NS, Kolhe SR, Ranade AN. Development and evaluation of bilayer gastroretentive floating drug delivery system for baclofen. *Ind J Pharm Edu Res* 2013;47(1):41-6.
46. Jagdale SC, Suryawanshi VM, Pandya SV, Kuchekar BS, Chabukswar AR. Development of press-coated, floating-pulsatile drug delivery of lisinopril. *Sci Pharm* 2014;82(2):423-40.
47. Ijaz H, Qureshi J, Danish Z, Zaman M, Abdel-Daim M, Hanif M, et al. Formulation and in-vitro evaluation of floating bilayer tablet of lisinopril maleate and metoprolol tartrate. *Pak J Pharm Sci* 2015;28(6):2019-25.
48. Kulkarni A, Bhatia M. Development and evaluation of regioselective bilayer floating tablets of atenolol and lovastatin for biphasic release profile. *Iranian J Pharm Res* 2009;8(1):15-25.
49. Jagdale SC, Sali MS, Barhate AL, Kuchekar BS, Chabukswar AR. Formulation, development, and evaluation of floating pulsatile drug delivery system of atenolol. *PDA J Pharm Sci Technol* 2013;67(3):214-28.
50. Srivastava AK, Wadhwa S, Ridhurkar D, Mishra B. Oral sustained delivery of atenolol from floating matrix tablets-formulation and in vitro evaluation. *Drug Dev Ind Pharm* 2005;31(4-5):367-74.
51. Yang Z, Song B, Li Q, Fan H, Quyang F. Preparation of microspheres with microballoons inside for floating drug-delivery systems. *J Appl Poly Sci* 2004;94(1):197-202.
52. Khan T, Ibn Razzak SM, Khan ZR, Azad MA, Chowdhury JA, Reza S. Theophylline loaded gastroretentive floating tablets based on hydrophilic polymers: preparation and in vitro evaluation. *Pak J Pharm Sci* 2009;22(2):155-61.
53. Kulkarni AS, Bhatia MS. Design of floating bilayer tablets of diltiazem hydrochloride and lovastatin. *PDA J Pharm Sci Technol* 2008;62(5):344-52.
54. Raut Desai S, Rohera BD. Formulation, in vitro evaluation and study of variables on tri-layered gastro-retentive delivery system of diltiazem HCl. *Drug Dev Ind Pharm* 2014;40(3):380-9.
55. Asnaashari S, Khomei NS, Zarrintan MH, Adibkia K, Javadzadeh Y. Preparation and evaluation of novel metronidazole sustained release and floating matrix tablets. *Pharm Dev Technol* 2011;16(4):400-7.
56. Loh ZC, Elkordy AA. Formulation and evaluation of different floating tablets containing metronidazole to target stomach. *Curr Drug Deliv* 2015;12(4):425-43.
57. Arza RA, Gonugunta CS, Veerareddy PR. Formulation and evaluation of swellable and floating gastroretentive ciprofloxacin hydrochloride tablets. *AAPS PharmSciTech* 2009;10(1):220-6.
58. Prajapati S, Patel L, Patel C. Floating matrix tablets of domperidone formulation and optimization using simplex lattice design. *Iran J Pharm Sci* 2011;10(3):447-55.
59. Fahmy RH. Statistical approach for assessing the influence of calcium silicate and HPMC on the formulation of novel alfuzosin hydrochloride mucoadhesive-floating beads as gastroretentive drug delivery systems. *AAPS PharmSciTech* 2012;13(3):990-1004.
60. Rudraswamy-Math NR, Gupta VR. Formulation and evaluation of gastroretentive controlled release tablets of alfuzosin hydrochloride. *Pak J Pharm Sci* 2015;28(6):2147-52.
61. Upadhyay P, Nayak K, Patel K, Patel J, Shah S, Deshpande J. Formulation development, optimization, and evaluation of sustained release tablet of valacyclovir hydrochloride by combined approach of floating and swelling for better gastric retention. *Drug Deliv Trans Res* 2014;4(4-5):452-64.
62. Garg R, Gupta GD. Preparation and evaluation of gastroretentive floating tablets of silymarin. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 2009;57(6):545-9.
63. Garg R, Gupta GD. Preparation and evaluation of gastroretentive floating tablets of acyclovir. *Curr Drug Deliv* 2009;6(5):437-43.
64. Mandal UK, Chatterjee B, Senjoti FG. Gastroretentive drug delivery systems and their in vivo success: a recent update. *Asian J Pharm Sci* 2016;11(5):575-84.
65. Hafeez A, Maurya A, Singh J, Mittal A, Rana L. An overview on floating microsphere: gastro retention floating drug delivery system (FDDS). *The J Phytopharm* 2013;2(3):1-12.
66. Dhiman S, Singh TG. Design and optimization of floating matrix tablets of famotidine by central composite design. *Asian J Pharm Clin Res* 2012;5(1):45-9.
67. Kumar MR, Satyanarayana B, Paladugu ND, Neerukondavamsi, Muddasar S, Pasha SI, et al. A comprehensive review on gastroretentive drug delivery system. *Acta Chim Pharm Indica* 2013;3(2):149-64.