

# Yüzen Dozaj Formları

Nurten ÖZDEMİR\*, Şefika ORDU\*

## Yüzen Dozaj Formları

**Özet :** Yüzen dozaj formları etken maddenin gastrointestinal kanaldan geçiş süresini uzatmak, velveya lokal etki elde etmek amacıyla hazırlanmış tablet veya kapsül şeklindeki oral dozaj formlarıdır. Temel yapı olarak preparatın midede yüzmesini temin etmek üzere şişerek jel veren hidrokolloidal maddeleri içeren dozaj formlarıdır.

Bu derlemede bu tür dozaj formlarının avantajları, hazırlama metodları ile in vitro ve in vivo değerlendirmeleri yer almaktadır.

**Anahtar kelimeler :** Yüzen dozaj formları, hidrodinamik dengeli sistemler, midede yüzen tabletler, hidrofilik matris, sürekli etki

G.T. : 13.6.1994

K.T. : 14.6.1996

## Floating Dosage Forms

**Summary:** Floating dosage forms are oral dosage forms (capsule or tablet) that are designed to prolong the residence time of the dosage form within the gastrointestinal tract and/or to obtain local action inside of the stomach. It is a formulation of a drug with gelforming hydrocolloids meant to remain buoyant on stomach contents.

In this study, definition, advantages, preparation methods, in vitro and in vivo evaluation of these systems will be reviewed.

**Keywords:** Floating dosage forms, hydrodynamically balanced systems, intragastric floating tablet, hydrophilic matrix, sustained release

## GİRİŞ

Oral kontrollü salım yapan preparatlardan etken madde salımının yetersizliği yanında açığa çıkan etken maddenin gastrointestinal kanalda (GI), absorbe edildiği bölgede kalış süresinin kısıllığının biyoyararlanım sorunu doğurduğu belirtilmektedir<sup>1,2</sup>. Bunu önlemek için örneğin mideden emilimi olan bir etken maddeyi içeren preparatın midede kalış süresinin uzatılmasının gerektiği belirtilmektedir. Yapılan çalışmalarda preparatların GI kanaldan geçiş sürelerinin kişiye göre farklılıklar gösterdiği ve 8-62 saat arasında değiştiği ancak ortalama sürenin 24 saatten kısa olduğu gösterilmiştir. GI kanaldan geçiş süresi üzerine salım sisteminin fiziksel özellikleri etkin olduğu gibi midede besin vb. oluşu, bu besinlerin özelliği de etkin olmaktadır. Granüllerde olduğu gibi çok üniteli formülasyonların tek bir dozaj formuna göre GI içirikten daha az etkilendikleri belirtilmektedir<sup>2-8</sup>. Yapılan çalışmalar preparatın geçiş süresi üzerine

preparatın spesifik dansitesinin partikül büyüklüğünden çok daha etkin olduğunu göstermektedir. Preparatların GI kanaldan geçiş sürelerini uzatmak amacıyla şu yaklaşımlar söz konusudur<sup>3,4,9,10</sup>:

1 — Mide boşalma hızını yavaşlattığı bilinen ve bazı besinlerde yer alan yağ asitlerinin formüle ilavesi önerilmektedir. Trietanolamin ve setil palmitat bu amaçla kullanılan maddelere örnek olarak verilebilir. Yağlı besinlerin alımından sonra, GI sistemdeki boşalma hızındaki gecikme, bu yağların hidrolizi sonucunda oluşan 10-14 karbonlu doymuş yağ asitlerine bağlanmaktadır. Bu nedenle 14 karbonlu miristik asitin veya bu asiti veren yağların formüllere ilavesi uygundur.

2 — Mide barsak epitel yüzeyine yapışma yeteneğine sahip bazı polimerlerin formüllere ilavesi önerilmektedir. Ancak bu sistemlerde etken mad-

\* Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, 06100, Tandoğan, ANKARA

denin mukoza üzerinde lokal irritasyon yapması söz konusu olabilmektedir.

3 — Midenin boşalma hızını etkilemeyen ancak dansitesi mide sıvısı dansitesinden düşük olduğu için mide içeriği üzerinde yüzebilen, böylece midede daha uzun zaman kalabilen dozaj formlarının geliştirilmesi ise diğer bir yaklaşım olup son yıllarda biyoyararlanımı artırmak amacıyla üzerinde fazlaca durulan bir husustur.

Hidrodinamik dengeli sistemler (hydrodynamically balanced systems) (HBS) olarak da bilinen yüzen dozaj formları genel olarak GI sıvılarıyla temasta jel oluşumu veren hidrokolloidlerle etken madde/maddelerin karıştırılmasıyla hazırlanan tablet, kapsül şeklindeki dozaj formlarıdır. Bu sistemler, dansitesi mide sıvısı dansitesinden düşük, dağılmayan hidrofilik matris şeklindeki kapsül veya tabletler diye de tanımlanabilmektedir<sup>11</sup>. Bir etken maddenin;

- a) İnce barsak sıvısında çözünme ve/veya stabilite probleminin olması,
- b) Lokal olarak midede etkili olması,
- c) Absorbsiyonunun sadece mideden olması durumunda HBS şeklinde formüle edilmesi düşünülebilmektedir. Etken maddenin emiliminin ince barsaklardan olması durumunda da maddenin gastrointestinal kanalda kalış süresini uzatmak amacıyla HBS şeklinde formüle edilmesi düşünülebilmektedir. Böylece madde midede çözünecek, çözülmüş etken madde ince barsaklara geçerek emilecektir<sup>12</sup>.

Bir HBS sisteminde şu temel özellikler bulunmalıdır<sup>1, 2, 12</sup>:

- 1 — Sıkı bir jel bariyer oluşturacak yapıya sahip olmalıdır.
- 2 — Tasarlanan süre boyunca preparatın dansitesi mide sıvısının spesifik dansitesinden düşük olmalıdır.

3 — Sistemde oluşan jel yapısı yavaş aşınmaya uğramalı ve etken maddeyi salan bir depo gibi davranmalı, ana formülasyonun yapısı oldukça yavaş değişime uğramalıdır.

### Yüzen Dozaj Formlarını Hazırlama Yöntemleri

Bu tür dozaj formları tablet, kapsül veya küçük aletçikler şeklinde hazırlanabilirler:

1 — **Midede Yüzen Tabletler:** Bu sistemlerde temel olarak GI sıvısı ile temasta şişerek jel yapısı verecek hidrokolloidlerle yardımcı madde ve etken maddeler yer almaktadır. Yapıdaki hidrokolloidin verdiği jel yapısının preparatın dansitesini ortam sıvısı dansitesinden düşük tutmada ve etken maddenin difüzyonla salımında büyük rolü vardır<sup>2, 9-12</sup>.

Sürekli etkili formülasyonlarda ana yapı olarak kullanılan hidrokolloidler doğal, yarısentetik veya sentetik anyonik, tercihen noniyonik hidrofilik zamlar, selüloz türevleri ve protein yapısındaki maddelerdir. En çok kullanılanlar arap zımkı, kitre zımkı, agar, pektin, aljinatlar, metil selüloz, hidroksoipropilmetil selüloz, hidroksoipropil selüloz, hidroksoietil selüloz, sodyum karboksimetil selüloz, jellatin, kazein, bentonit, veegum gibi maddelerdir. Hidroksoipropilmetil selüloz ise çalışmalarda en çok tercih edilen maddedir. Bu hidrofilik materyaller ile çalışıldığında, hidrofiliği azaltmak ve dansitesini düşürerek preparatın yüzmesini desteklemek amacıyla balmumu, setil alkol, hidrojene hint yağı, gliseril mono ve distearat, sıvı yağlar gibi farmasötik yönden inert, dansitesi 1'den küçük, yağlı maddelerin tablet formüllerine ilave edilmesi önerilmektedir<sup>2, 13</sup>.

Formüllere ilave edilen yağlı maddeler formül ağırlığının en fazla % 60'ını oluştururken, kullanılan hidrokolloidlerin ağırlığı genel olarak % 20-75 a/a oranlarındadır.

Yüzen tablet şeklindeki dozaj formları, sadece ortam sıvısıyla jel yapısı veren ve preparatın dansitesinin mide sıvısı dansitesinin altında kalmasını sağlayan tablet şeklinde basılıp hazırlanabileceği

gibi, formül içine preparatın yüzmesine katkıda bulunmak üzere gaz kabarcıkları veren efervesan kısım da ilave edilebilmektedir. Suyla temasta efervesan kısmın oluşturduğu kabarcıklar jel yapının içinde hapsolmakta ve preparatın yüzmesini sağlamaktadır. Bu amaçla efervesan kısım olarak sodyum bikarbonat ve sitrik asit, sodyum bikarbonat ve tartarik asit karışımlarının kullanılması önerilmektedir<sup>14-17</sup>.

Fluorourasil ile yapılan bir çalışmada<sup>18</sup> sitrit asit ve sodyum bikarbonat yüzmeye yardımcı materyal olarak kullanılmış ve efervesan formun konsantrasyonunun artmasına paralel olarak preparatın yüzmeye başlaması için gereken sürenin kısaldığı tesbit edilmiştir.

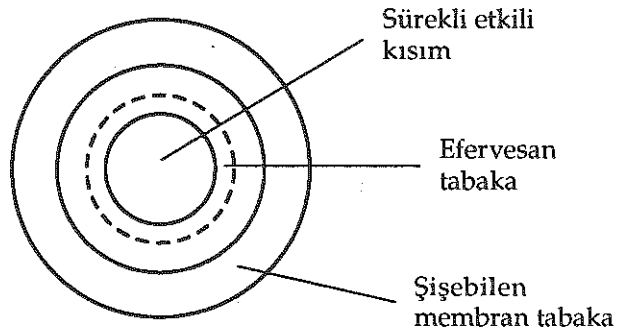
Yüzmeyi sağlayan formülasyon etken maddeyi taşıyan formülün üzerine ikinci bir kat olarak da basılabilen ve çift katlı tabletler hazırlanabilmektedir<sup>1, 19, 20</sup>.

Tablet formunda hazırlanan yapıya içi hava veya inert bir gazla doldurulabilen yüzme odacığının yapıştırılması ile de sistemin yüzmesi sağlanabilmektedir<sup>10</sup>.

2 — **Yüzen Kapsüller:** Bunlar sert ya da yumuşak kapsüllerin içlerine tablet formülasyonunda olduğu gibi formüle edilen toz karışımın veya granüllerin doldurulmasıyla hazırlanabildikleri gibi, kapsüllerin dış yüzeylerinin, etken madde içeren kaplama materyali ile kaplanmasıyla da hazırlanabilirler. Burada kapsül yüzmeyi sağlayan bir taşıyıcı görevi görmektedir. Bunun için yüksek molekül ağırlığına sahip polimerlerle alt kaplama yapıp bunun üzerine etken madde içeren kaplama tatbik edilmektedir<sup>10, 21, 22</sup>.

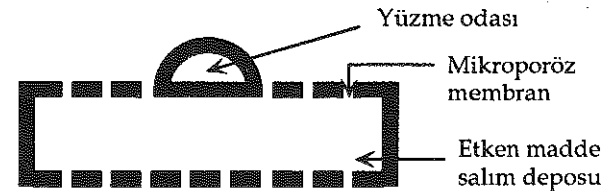
3 — **Yüzebilen Granüler Yapılar:** Burada temel, küçük çaplı poröz granüler bir yapı üzerine etken maddenin kaplanmasıdır. Sistem mide ortamında şişerek jel yapı verebilen bir polimerle (Örn: kitozan) etken maddenin granülasyonu ile de hazırlanabilmektedir<sup>19, 23</sup>.

Ichikawa ve arkadaşları<sup>24</sup> geliştirdikleri p-aminobenzoik asit sürekli etkili granüllerinde, sürekli etkili kısmın üzerine, içinde sodyum bikarbonat ve tartarik asit içeren tabakayı onun üzerine ise su ile temasta şişebilen polivinil asetat ve şellak içeren tabakayı kaplamışlardır (Şekil 1). Yaklaşık 0.8 mm çaplı granüler yapının 10 dakika içinde yüzdüğü belirtilmiştir. Sistemde ortam sıvısı ile temasta şişebilen polimerden difüzyon ile giren su efervesan tabakada karbondioksit oluşumuna neden olmaktadır. Oluşan karbondioksitin etkisiyle ise, sistem yüzmeye başlamaktadır. Bu sistemde olduğu gibi, polimerik materyalin iç kısmında gaz oluşumu sonucunda mikrobalon diye tanımlanabilen sistemlerin hazırlanması ile de yüzen dozaj formlarının hazırlanabileceği belirtilmektedir<sup>25</sup>. Sistemde etken maddeyi içeren polimerik dış tabaka içinde preparatın hazırlanması sırasında oluşan gaz yüzmeyi temin etmektedir.



Şekil 1 : Yüzen granüler yapının şematik gösterilişi<sup>24</sup>

4 — **Yüzebilen Aletcikler:** Şekil 2'de görülen sistemde, içi hava veya inert gazla doldurulabilen yüzme odası yardımıyla sistem yüzebilmektedir.

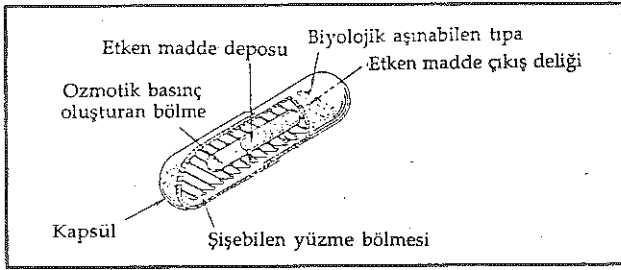


Şekil 2 : Yüzme odacığı yardımıyla yüzebilen sistem<sup>2,26</sup>.

Etken madde alt ve üstünde mikroporöz yapı içeren bir depo içinde bulunmaktadır. Sistemde yan duvarlar çözünmemiş etken maddenin mide mukozası

ile temasını önlemek amacıyla kapatılmıştır. Mikroporlardan giren sıvı, etken maddeyi çözerek dışarı çıkartmaktadır<sup>2,26</sup>.

5 — **Yüzebilen Ozmotik Pompa:** Sistem ozmotik basınç prensibi ile çalışmaktadır<sup>20,26</sup>. Bir kapsül içinde ozmotik olarak aktif bir madde içeren sistem ortam sıvısını çekerek içte bulunan etken madde deposunu sıkıştırmakta ve salımı sağlamaktadır. Kapsül içinde etken madde deposunun altında yüzmeyi temin etmek amacıyla içi inert gazla dolu destek yer almaktadır. İnert gaz taşıyan yapının ucunda istenen süre sonunda ortamda aşınabilen polimerden yapılmış tıpa yer almaktadır. Tıpanın aşınması gazın boşalmasına ve sistemin batardan uzaklaşmasına neden olmaktadır (Şekil 3).



Şekil 3 : Yüzebilen ozmotik pompa<sup>20</sup>

### Yüzen Dozaj Formlarının İn Vitro - İn Vivo Değerlendirilmeleri

Yüzen dozaj - formlarının in vitro değerlendirilmesinde incelenmesi gereken parametrelerden biri yüzmeye başlama süresi ve yüzmeye performansının değerlendirilmesidir. Preparatın in vitro olarak yüzmeye başlama süresinin ölçümü için Moes ve arkadaşları tarafından geliştirilen alette, preparatı sulu ortamda tutabilen sistem terazi benzeri bir yapıya bağlanmıştır ve preparatın şişmesine bağlı olarak ağırlıkta meydana gelen değişimler sistemde tesbit edilmektedir. Zamanla karşın ağırlık değişimlerinin grafiğe geçirilmesi sonucunda yüzmeye süreleri elde edildiği gibi, bu eğrilerin altında kalan alanlar (AUC değerleri) ölçülerek de yüzmeye performansları incelenmektedir<sup>27-31</sup>.

Yüzen dozaj formlarının çözünme hızı testleri için ise geliştirilmiş spesifik bir yöntem bulunmamaktadır. Ancak klasik preparatların çözünme hızı testleri sırasında yüzmeleri durumunda önerilen bazı yöntemlerin bu dozaj formlarına da uygulanabilirliği hususunda araştırmalar bulunmaktadır. Bu sistemlerin palet yöntemi kullanılarak test edilmesi için sarmal şeklinde inert bir materyalden yapılmış daldırıcıların kullanılması önerilmekte ise de, preparatın jel yapısında aşınmaya neden olması ve preparatın şeklini bozması gibi problemler söz konusudur. Bunun yerine döner sepet yönteminin kullanılması daha uygun görülmektedir<sup>21</sup>. Diğer bir yaklaşım ise, palet ve sepet yöntemlerinin birlikte kullanımınıdır. Burada palet, sıvı hareketini sağlayan sistemdir. Bu dozaj formları için önerilen bir diğer yöntem ise, paletin alt kısmına tabletin bir adaptör ile takılmasıdır<sup>32</sup>.

Sürekli akış yöntemi ise önerilen diğer bir yöntemdir. Bu yöntemde akışı düzgün tutmak amacıyla tabletin bir tutucuyla dik bir vaziyette hücre içine yerleştirilmesi veya dozaj formunun 1 mm'lik cam boncuklarla hücre içinde kaplanması önerilmektedir<sup>29</sup>.

Mazer ve ark.<sup>10</sup> isradipinin yüzen kapsüllerinden etken madde çıkışını incelemek amacıyla palet yöntemini kullanmışlar ve preparatı platin spiral ile batırmışlardır.

Ingani ve ark. ise, riboflavin yüzen kapsüllerini palet yöntemi ile incelemişler ve preparatı bir sepet içinde (sepetin üst ucu ile paletin alt ucu arasında 2.5 cm olacak şekilde) sisteme daldırmışlardır<sup>1</sup>.

Watanabe ve ark. ile Inouye ve ark.<sup>15,18,19</sup> çalışmalarında palet yöntemini, Matharu ve arkadaşları<sup>22</sup> ise döner sepet yöntemini önermektedirler. Kullanılan dönme hızının ise preparatın yüzmeye başlama süresi üzerine etkili olduğunu bildirmişlerdir.

Bu tür dozaj formunun yüzmesi nedeniyle, üst tabakasının ortam sıvısı ile temas etmediği yöntemlerin, yani palet yönteminin daha gerçekçi so-

nuçlar vereceği, ancak yüzdürücü tabakanın ikinci bir kat olarak ana formülün üstüne basılı olduğu durumda üst tabakadan etken madde çıkışı engellenmiş olduğu için, kullanılacak yöntemin çok fazlaca etkin olmayacağı belirtilmektedir<sup>33</sup>.

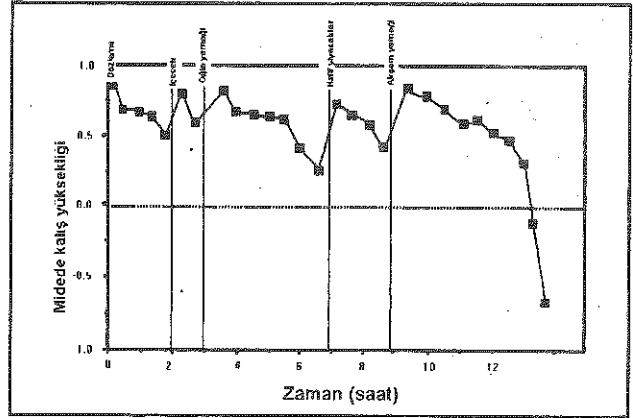
Yüzen dozaj formlarının ortam sıvısı ile temasında formüldeki hidrokoloid hidrate olarak preparat yüzeyinde jel bariyer oluşturmaktadır. Bu jel, dozaj formu içine çözücünün ve dışına da etken maddenin difüze olma hızını kontrol etmektedir. Etken madde salımında, şişen jelden difüzyonun yanısıra bu jel yapının aşınmasıyla görülen erozyon mekanizması da rol oynamaktadır<sup>33</sup>.

Yapılan çalışmalarda etken madde çıkışının  $Q-\sqrt{t}$  kinetiğine uyum gösterdiği, polimer ve etken madde içeriğinin açığa çıkış hızında etkin olduğu belirtilmiştir<sup>12, 15, 16, 19, 21-23, 33</sup>.

Yüzen dozaj formlarının midede kalış süreleri üzerine etki eden pek çok parametre vardır. Bunlardan biri dozaj formunun boyutlarıdır<sup>13</sup>. Timmermans ve arkadaşları yaptıkları in vivo ve in vitro çalışmalarda 4.8 mm (size 5), 7.5 mm (size 0) ve 9.9 mm (size 000) lik çapa sahip yüzen ve klasik yüzmeyen kapsüllerin midede kalış sürelerini incelemişler ve yüzen formüllerde bu sürenin in vitro tayinlerde sekiz saatin altında olmadığını tesbit etmişlerdir. İn vivo tayinlerde ise kapsül çapı 7.5 mm'nin altına düştüğü zaman midede kalış süresinin azaldığını göstermişlerdir. Ancak bu durumda dahi yüzen dozaj formları yüzmeyenlere göre mideyi daha geç terketmişlerdir. Örneğin 4.8 mm'lik normal kapsül 87 dakikada mideyi terk ederken aynı büyüklükteki yüzen kapsül 187 dakikada mideyi terk etmiştir. Bu süreler 7.5 mm'lik normal kapsülde 127 dakika iken, yüzen kapsülde 235 dakika, 9.9 mm'lik yüzen kapsülde ise normal kapsülde 213 dakika olan süre 247 dakika olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada kapsülün büyüklüğü arttıkça yüzen ve yüzmeyen formların mideyi terk etme süreleri arasındaki farkın azaldığı gösterilmiştir<sup>34</sup>.

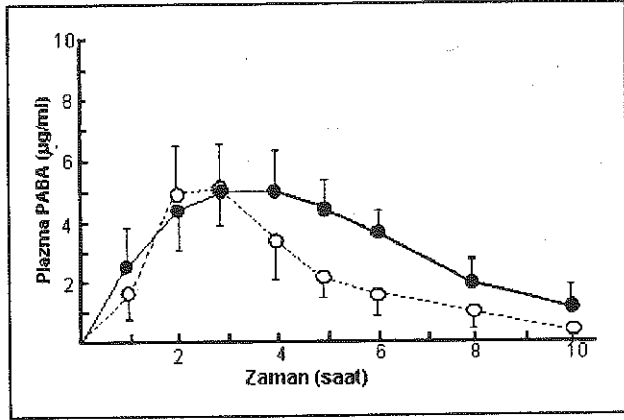
Yüzen dozaj formlarının mideyi terk etme süreleri üzerine kişinin aç-tok oluşunun, vücut pozisyonunun (sırtüstü yatma pozisyonunda mideyi çabuk terk ettikleri bulunmuştur), alınan besinlerin yapısının, kalori içeriğinin, ayrıca kullanan kişinin yaş ve cinsiyetinin de etkin olabileceği belirtilmektedir ki bu özellikler HBS sistemlerin en büyük dezavantajı olarak verilmektedir<sup>4, 10, 13, 35, 36</sup>.

Oth ve ark.<sup>13</sup> misoprostol'un yüzen kapsülleriyle yaptıkları çalışmada boş midede kapsüllerin kalış süresini  $199 \pm 69$  dakika olarak bulurken, dolu midede bu süre  $618 \pm 208$  dakika olarak bulunmuştur. Yapılan bu çalışmada alınan besinlerle yüzen kapsüllerin midede kalış süre ve pozisyonlarındaki değişimler Şekil 4'de verilmektedir.



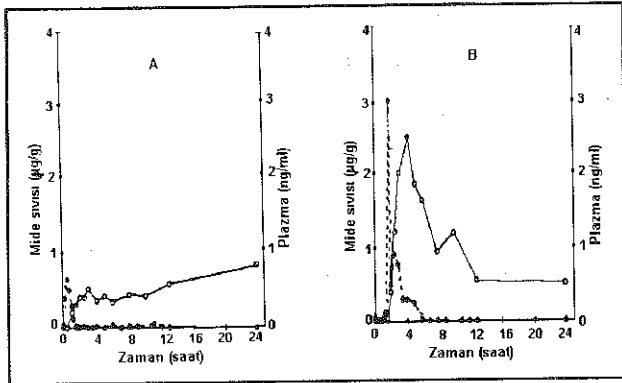
Şekil 4: Yüzen kapsüllerin midede kalış yüksekliklerinin zamanla değişiminin - 8 sintigrafik olarak incelenmesi (1-Midenin en üst düzeyi, 0-Midenin en alt kısmı, -1 ince barsaklar)<sup>13</sup>.

Ichikawa ve ark. yaptıkları çalışmada<sup>37</sup> PABA'nın yüzen-yüzmeyen granüllerinin köpeklere verilmesinden sonra elde edilen kan konsantrasyonu zaman grafiği Şekil 5'de görülmektedir. Yüzen dozaj formlarında elde edilen AUC değerlerinin arttığı ve klasik granüllere göre 1.61 defa daha fazla olduğu belirtilmiştir. Ayrıca preparatın midede kalış süresi de uzamıştır.



Şekil 5 : Yüzebilir sürekli etkili PABA granüllerinin köpeklere uygulanmasından sonra elde edilen PABA plazma seviyeleri. (●) Yüzebilir sürekli etkili granüller. (○) kontrol granüller<sup>37</sup>

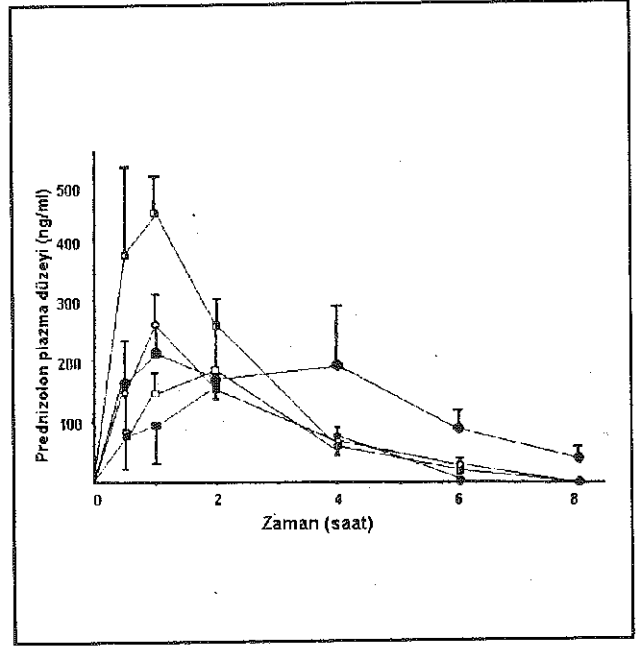
Mazer ve ark.<sup>10</sup> yaptığı çalışmada isradipinin yüzen-normal kapsüllerinin in vivo davranışları incelenmiş, tok ve aç karnına alımlarda etken maddenin mide sıvısı ve kan konsantrasyonları ölçülmüştür. Şekil 6'da görüldüğü gibi yüzen kapsüllerin tok karnına alımında etken madde seviyelerinde artış görülmüştür.



Şekil 6 : İsradipin yüzen kapsüllerinin aç karnına (A) ve tok karnına (B) alımından sonraki mide sıvısı konsantrasyonları (●) ve plazma-zaman profilleri (○)<sup>10</sup>.

Bu grup dozaj formlarının in vivo davranışlarını izlemek amacıyla formüller içine BaSO<sub>4</sub> ilavesi söz konusudur. Böylece midede kalış süreleri X ışını ile tespit edilebilmektedir. İn vivo davranışların izlenmesi için sintigrafi de kullanılmaktadır. Preparatlar Tc<sup>99m</sup> ile işaretlendikten sonra indium<sup>111</sup> ile işaretli 200 mL su ile verildiğinde gerek midenin gerekse de preparatın şekli izlenebilmektedir<sup>10, 12, 13, 14, 18, 33</sup>.

Inouye ve ark.<sup>15</sup> yaptıkları çalışmada herbiri 15 mg prednisolon içeren ve farklı polimerler kullanılarak hazırlanmış sürekli etkili yüzen dozaj formlarının ve klasik tabletin köpeklerdeki prednisolon plazma-zaman profilleri Şekil 7'de görülmektedir. Şekilde de görüldüğü gibi 3-2 kodlu olan kitozan H kullanılarak hazırlanan formüllerde istenen sürekli etkinin elde edildiği belirtilmiştir.



Şekil 7 : Kitozan H ve L kullanılarak hazırlanan yüzebilir tabletler ile klasik prednisolon içeren tabletlerin köpeklere oral tatbikinden sonraki plazma seviyelerinin karşılaştırılması. (○) Asetik asit ile muamele sonucu süngerimsi özellik kazandırılmış kitozan H ile kaplanan tablet, (●) Asetik asit ile muamele sonucu süngerimsi özellik kazandırılmış kitozan L ile kaplanan tablet, (□) Kitozan H ile kaplı tablet, (▣) Kitozan L ile kaplı tablet, (■) Klasik tablet<sup>15</sup>.

## Sonuç

Yüzen dozaj formlarının hazırlanması ile ince barsakta çözünürlük ve stabilite problemi olan ve/veya sadece midenin belirli bölgesinden emilebilen etken maddelerin biyoyararlanımları büyük ölçüde artırılmaktadır. Tüm bunların yanında yüzen dozaj formları ile sürekli etkili, kontrollü salım yapan preparatların eldesi de büyük bir avantajdır.

**Kaynaklar:**

1. Ingani, H.M., Timmermans, J., Moes, A.J.", Conception and In Vivo Investigation of Peroral Sustained Release Floating Dosage Forms with Enhanced Gastrointestinal Transit", *Int. J. Pharm.*, 35, 157-164 1987.
2. Hui, H., Robinson, J.R., Lee, V., "Design and Fabrication of Oral Controlled Release Drug Delivery Systems" Robinson J.R., Lee, V.H.J. (Eds), *Controlled Drug Delivery, Fundamentals and Applications* Marcel Dekker Inc. New York, pp. 420, 1987.
3. Fara, J.W., "Physiological Limitations: Gastric Emptying and Transit of Dosage Forms", Prescott, L.F., Nimmo, W.S., (eds), *Rate Control in Drug Therapy*, London Churchill Livingstone, pp. 177-150, 1985.
4. Aoyagi, N., Ogata, H., Kaniwa, N., Uchiyama, M., Yasuda, Y., Tanioka, Y., "Gastric Emptying of Tablets and Granules in Humans, Dogs, Pigs and Stomach - Emptying - Controlled Rabbits", *J. Pharm. Sci.*, 81, 1170-1174, 1992.
5. Davis, S.S., Hary, J.G., Fara, J.W., "Transit of Pharmaceutical Dosage Forms Through the Small Intestine", *Gut*, 27, 886-892, 1986.
6. Mojaverian, P., Ferguson, R.K., Vlases, P.H., Rocci, M.L., Oren, A., Fix, J.A., Caldwell, L.J., Gardner, C., "Estimation of Gastric Residence Time of the Heidelbergl Capsule in Humans: Effect of Varying Food Composition", *Gastroenterology*, 89, 392-397, 1985.
7. Moore, J.G., Christian, P.E., Brown, J.A., Brophy, C., Datz, F., Taylor, A., Alazraki, N., "Influence of Meal Weight and Caloric Content on Gastric Emptying of Meals in Man", *Dig. Dis. Sci.*, 29, 513-519, 1984.
8. Graham, D.Y., Smith, J.L., Bouvet, A.A., "What Happens to Tablets and Capsules in the Stomach: Endoscopic Comparison of Disintegration and Dispersion Characteristics of Two Microencapsulated Potassium Formulations", *J. Pharm. Sci.*, 79, 420-424, 1990.
9. Gröning, R., Heun, G., "Oral Dosage Forms with Controlled Gastrointestinal Transit", *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 10 (4), 527-539, 1984.
10. Mazer, N., Abisch, E., Gfeller, J., Laplanche, R., Bauerfeind, P., Cucala, M., Lukachich, M., Blum, A., "Intragastric Behavior and Absorption Kinetics of a Normal and "Floating" Modified -Release Capsule of Isradipine under Fasted and Fed Conditions", *J. Pharm. Sci.*, 77, 647-657, 1988.
11. Timmermans, J., Moes, A.J., "How Well Do Floating Dosage Forms Float", *Int. J. Pharm.*, 62, 207-216, 1990.
12. Sheth, P.R., Tossounian, J., "The Hydrodynamically Balanced System (HBS) A Novel Drug Delivery System for Oral Use", *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 10 (2), 313-339, 1984.
13. Oth, M., Franz, M., Timmermans, J., Moes, A., "The Bilayer Floating Capsule: A Stomach - Directed Drug Delivery System for Misoprostol", *Pharm. Res.*, 9, 298-302, 1992.
14. Machida, Y., Inouye, K., Tokumura, T., Iwata, M., Nagai, T., "Preparation and Evaluation of Intragastric Buoyant Preparations", *Drug Design and Delivery*, 4, 155-161, 1989.
15. Inouye, K., Machida, Y., Sannan, T., Nagai T., "Buoyant Sustained Release Tablets Based on Chitosan", *Drug Design and Delivery*, 2, 165-175, 1988.
16. Watanabe, K., Machida, Y., Takayama, K., Iwata, M., Noguchi, Y., Matsumoto, A., Nagai, T., "Application of Dietary Fibers to Intragastric Buoyant Tablets", *Yakuzaigaku*, 53 (1), 8-14, 1993.
17. Colombo, P., Provasi, D., Borazzo, M.G., Maggi, L., Catellani, P.L., "The Role of Compression Force in Floating Tablet Formula Optimization", *Acta Pharm. Technol.*, 35 (3), 168-170, 1989.
18. Watanabe, K., Machida, Y., Takayama, K., Iwata, M., Imada, T., Matsumoto, A., Nagai, T., "Preparation and Evaluation of Intragastric Buoyant Tablet Having pH-Independent Buoyancy and Sustained Release Property", *Yakuzaigaku*, (53) (1), 1-7, 1993.
19. Inouye, K., Machida, Y., Sannan, T., Nagai, T., "Buoyant Sustained Release Granules Based on Chitosan", *Drug Design and Delivery*, 4, 55-67, 1989.
20. Chien, Y.W. "Potential Developments and New Approaches in Oral Controlled Release Drug Delivery Systems", *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 9 (7), 1291-1330, 1983.
21. Khattar, D., Ahuja, A., Khar, R.K., "Hydrodynamically Balanced Systems as Sustained Release Dosage Forms for Propranolol Hydrochloride", *Pharmazie*, 45, 356-358, 1990.
22. Matharu, R.S., Sanghavi, N.M., "Novel Drug Delivery System for Captopril", *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 18 (14), 1567-1574, 1992.
23. Miyazaki, S., Yamaguchi, H., Yokouchi, C., Takada, M., Hou, W., "Sustained-Release and Intragastric-Floating Granules of Indomethacin Using Chitosan in Rabbits", *Chem. Pharm. Bull.*, 36 (10), 4033-4038, 1988.
24. 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.", *J. Pharm. Sci.*, 80, 1062-1066, 1991.
25. Kawashima, Y., Niwa, T., Takeuchi, H., Hino, T., Itoh, Y., "Hollow Microspheres for Use as a Floating Controlled Drug Delivery System in the Stomach", *J. Pharm., Sci.*, 81, 135-140, 1992.
26. Johnson, J.C., *Sustained Release Medications*, Noyes Data Corp, New Jersey, pp. 212-220, 1980.
27. Timmermans, J., Moes, A.J., "Various Applications of

- an Apparatus Determining In Vitro the Resultant Force Acting on a Pharmaceutical Dosage Form Immersed in a Fluid" *APGI 5th International Conference on Pharmaceutical Technology*, Paris, 1, 22-31, 1989c.
28. Ibid., "Determining In Vitro the Resultant-Force Acting on a Pharmaceutical Form Immersed in a Fluid, An Apparatus and A Method", *APGI 5th International Conference on Pharmaceutical Technology*, Paris, 1, 294-303, 1989b.
  29. Ibid, "Measuring the Resultant-Weight of an Immersed Test Material: I. Validation of an Apparatus and a Method Dedicated to Pharmaceutical Applications", *Acta Pharm, Technol.*, 36 (3), 171-175, 1990.
  30. Ibid, "Measuring the Resultant-Weight of an Immersed Test Material: II. Examples of Kinetic Determinations Applied to Monolithic Dosage Forms," *Acta Pharm, Technol.*, 36 (3), 176-180, 1990.
  31. Ibid, "Factors Controlling the Buoyancy and Gastric Retention Capabilities of Floating Matrix Capsules: New Data for Reconsidering the Controversy", *J. Pharm. Sci.*, 83, 18-24, 1994.
  32. Hanson, A.W., "*Handbook of Dissolution Testing*", Oregon Aster Publishing Corp., pp. 118, 1990.
  33. Ordu, Ş., "Yüzen Dozaj Formlarının İn Vitro-İN Vivo İncelenmesi" A.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Ankara, 1994.
  34. Timmermans, J., Gansbeke, B.V., Moes, A.J., "Assessing by Gamma Scintigraphy the In Vivo Buoyancy of Dosage Forms Having Known Size and Floating Force Profiles as a Function of Time", *APGI 5th International Conference on Pharmaceutical Technology*, Paris, 1, 42-51, 1989a.
  35. Davis, S.S., Hardy, J.G., Taylor, M.J., Whalley, D.R., Wilson, C.G., "A Comparative Study of the Gastrointestinal Transit of a Pellet and Tablet Formulation", *Int. J. Pharm.*, 21, 167-177, 1984.
  36. Ibid "The Effect of Food on the Gastrointestinal Transit of Pellets and an Osmotic Device (Osmet)," *Int. J. Pharm.*, 21, 331-340, 1984.
  37. Ichikawe, M., Kato, T., Kawahara, M., Watanabe, S., Kayano, M., "A New Multiple-Unit Oral Floating Dosage System. II. In Vivo Evaluation of Floating and Sustained-Release Characteristics with p-Aminobenzoic Acid and Isosorbide Dinitrate as Model Drugs," *J. Pharm. Sci.*, 80, 1153-1156, 1991.