

VPLIV MOTILITETE ŽELODCA NA PREHOD FARMACEVTSKIH OBLIK

INFLUENCE OF GASTRIC MOTILITY ON THE TRANSIT OF DOSAGE FORMS

AVTORJI / AUTHORS:

Ana Krese, mag. farm.

Prof. Aleš Mrhar, mag. farm.

Prof. Marija Bogataj, mag. farm.

*Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani,
Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
marija.bogataj@ffa.uni-lj.si

POVZETEK

Farmacevtska oblika je po zaužitju izpostavljena različnim fiziološkim vplivom. Pomembni del predstavljajo mehanski in hidrodinamski dogodki v želodcu, ki se pojavljajo v sklopu motilitete in praznjenja želodca. Poznavanje vzorcev gibanja v določenih časovnih okvirih pripomore k lažjemu razumevanju obnašanja zaužite farmacevtske oblike v želodcu. Članek podaja pregled motilitete želodca v stanju na tešče in s hrano, mehanizmov in poteka praznjenja tekočin in trdnih snovi ter vplivov na prehod farmacevtskih oblik skozi želodec.

KLJUČNE BESEDE:

želodec, motiliteta, praznjenje

ABSTRACT

After oral administration, the dosage form is exposed to different physiological parameters. The mechanical and hydro-dynamical events in stomach could represent an important part of gastric motility and emptying. The knowledge of a gastric content movement and emptying provides important information for better understanding of the dosage form behaviour in the stomach. Gastric motility in fasted and fed state, emptying mechanism of liquids or solids and influence on the dosage form gastric transit are reviewed in the article.

KEYWORDS:

stomach, motility, emptying

1 UVOD

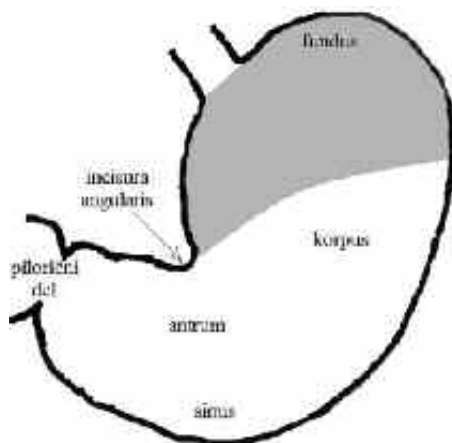
Želodec je del prebavne cevi in organ z več nalogami. Vloga želodca je poleg delne prebave tudi shranjevanje, drobljenje in mešanje zaužite hrane in tekočine. Krčenje in relaksacija mišic želodca v ustreznem časovnem zaporedju, v sodelovanju z odprtjem ali zaprtjem pilorusa, ustvarja vzorce gibanja in praznjenja želodčne vsebine (1-3). Po zaužitju je tudi farmacevtska oblika (FO) izpostavljena širokemu spektru pogojev v želodcu.

Poznavanje hidrodinamskih dogodkov in motilitete želodca je ključnega pomena za razumevanje obnašanja FO v tem delu prebavnega traka. Omenjeni parametri lahko bistveno

vplivajo na proces sproščanja učinkovine. Učinkovina v raztopljenem stanju pa je ključna, da lahko v nadaljevanju prebavnega trakta poteče njena absorpcija.

2 STRUKTURA ŽELODCA

Na obliko želodca odločilno vplivajo njegova vsebina in organi, ki ga obdajajo. Največkrat ga primerjamo z obliko črke J. Strukturo želodca prikazuje slika 1. Na zunanji strani poteka velika krivina, na notranji pa mala krivina, ki se na določeni točki dodatno ukrivi (*incisura angularis*) (4, 5). Anatomsko se želodec razdeli na *fundus* (svod), *korpus* (telo), *antrum* in *pilorus*. Zaradi značilnega krčenja mišičja želodčne stene lahko želodec razdelimo na dve motorični območji (6). Proksimalni del, ki ga predstavljata *fundus* in začetni del *korpusa*, služi kot rezervoar za zaužito vsebino, saj je njegova zmožnost razširitve tukaj največja. Distalni del želodca predstavljajo večji del *korpusa*, *antrum* in *pilorus* (pilorični del). Mišice, ki obdajajo ta del, omogočajo mešanje, drobljenje, potiskanje in presejanje želodčne vsebine (6, 7). Na spodnji strani distalnega želodca, kjer se ta lahko delno izboči zaradi zaužite vsebine, govorimo o *sinusu* (5, 6). Prazen želodec ima majhen lumen in bolj spominja na cev, izjema je *fundus*, ki zaradi prisotnih plinov ostane izbočen (5, 8).



Slika 1. Struktura želodca: fundus (svod), korpus (telo), antrum, pilorus (pilorični del), sinus in incisura angularis. Proksimalno (sivo) in distalno (belo) motorično območje želodca.

Figure 1. Stomach: fundus, corpus, antrum, pylorus (pyloric segment), sinus and incisura angularis. Proximal (grey area) and distal (white area) gastric motor regions.

3 MOTILITETA

Želodčna motiliteta zajema značilno gibanje želodčne muskulature, ki omogoča premike želodčne vsebine in praznjenje želodca. Gladke mišice, ki so razporejene v več plasteh, so odgovorne za krčenje oziroma gibanje želodčne stene (9). Na krčenje mišic lahko vpliva že samo videnje hrane, njeno okušanje ter požiranje, v večji meri pa količina in sestava želodčne vsebine, kar preko mehano- in kemo-receptorjev spodbudi ustrezne signalne poti (10). Na premike želodčne vsebine pomembno vpliva tudi z želodcem usklajena mišična aktivnost *pilorusa* in dvanajstnika. Motiliteto želodca razdelimo na dva različna načina aktivnosti, in sicer na motiliteto na tešče in po obroku.

3.1 MOTILITETA NA TEŠČE

Za motorično aktivnost na tešče je značilno nihanje gibanja v ciklikih, ki ga imenujemo migracijski motorični kompleks (MMC). Običajno se začne v distalnem želodcu, lahko tudi nižje in potuje vzdolž tankega črevesja proti kolonu. Sestavljen je iz 3 dobro opredeljenih faz, pri čemer obdobje mirovanja predstavlja prvo fazo (30-60 min), obdobje srednje močnih nerednih kontrakcij predstavlja drugo fazo (20-40 min), nato sledi tretja kratka faza močnih kontrakcij (5-15 min). Nekateri omenjajo tudi četrto fazo (0-5 min), kjer se kontrakcije počasi umirjajo in predstavlja prehod med tretjo in prvo fazo. Namen močnih kontrakcij tretje faze, ki jim sledi široko odprtje *pilorusa*, je prenos večjih neprebavljenih delcev, ki so ostali v želodcu naprej proti tankemu črevesju (6, 11). Celoten cikel traja okvirno 90-120 min, vendar je lahko razpon tudi širši, 15-180 min (12). Ta vzorec gibanja prekine zaužitje kalorične tekočine ali hrane (13). Za proksimalni želodec ne omenjajo značilnega gibanja, ki bi se pojavljalo na tešče, možno pa je zaznati tonično kontrakcijo, ki poveča tonus mišic in zoži lumen *fundusa* (6).

3.2 MOTILITETA PO OBROKU

Med obrokom hrana v bolusih prihaja v želodec in se nabira v *fundusu*. Bolusi hrane gredo preko *korpusa* po mali krivini v distalni del želodca. Hrana, ki še prihaja v želodec, se nato nabira v *korpusu* in ga posledično dodatno razširi, pri tem se pritisk v želodcu ne poveča, zato govorimo o receptivni relaksaciji (5). Po obroku se značilne kontrakcije v proksimalnem delu želodca pokažejo kot počasne in šibke aktivnosti ter majhni premiki želodčne stene ali pa se pojavi



tonična kontrakcija. Pri tem se mala krivina skrajša in meja med proksimalnim in distalnim delom želodca se premakne, kar povzroči prenos vsebine naprej. V distalnem delu se pojavljajo kontrakcije v rednih peristaltičnih valovih, ki se začnejo v sredini želodca in potujejo naprej proti *pilorusu* (14). Pri tem kontrakcije postopoma zapirajo čedalje večji del lumna in ga lahko tudi popolnoma zaprejo (15). Ko kontrakcija pripotuje do *pilorusa*, se le-ta postopoma zapre. Preden se to zgodi, gre lahko del želodčne vsebine, ki jo zajame in potiska antralna kontrakcija, skozi *pilorus*. Lahko pa je tudi že na področju dvanajstnika prisotna kontrakcija, ki potisne vsebino nazaj v želodec. *Pilorus* se nato zapre in večina vsebine ostane v želodcu in je izpostavljena nadaljnjim kontrakcijam (3). Antralne kontrakcije se pojavljajo s frekvenco okoli 3 min^{-1} in naenkrat so lahko prisotne 2 do 3 peristaltične kontrakcije v želodcu (2, 5, 16). Namen takega gibanja je mešanje in drobljenje hrane oziroma njena mehanska in kemična razgradnja. Trajanje takšnih kontrakcij naj bi bilo okoli 1 h za vsakih 200 kcal zaužitega obroka (17).

Ustrezno predelana želodčna vsebina zaradi svoje volumske in fizikalno-kemijske sestave izzove dodaten refleks, ki predstavlja antro-pilorično kontrakcijo. Gre za krčenje sten *antruma* in kratkotrajno odprtje *pilorusa* ter relaksacijo mišic dvanajstnika (18). To gibanje omogoči praznjenje želodčne vsebine oziroma njeno presejanje, saj *pilorus* prepusti samo delce, manjše od 1-2 mm (3, 19). Ko se želodec delno izprazni, se velika krivina približa mali, lumen *antruma* je ožji in delci vsebine želodca so bolj izpostavljeni kontrakcijam, tako da se njihova velikost lahko še zmanjša (8). Vzorec motilitete ob pogojih s hrano traja različno dolgo in je odvisen predvsem od količine in sestave vsebine želodca (20-22). Običajno je potrebno okoli 4 ure po zaužitju obroka s 600 kcal, da se želodec izprazni ter da nastopi nov vzorec gibanja, značilen za pogoje na tešče (4). Večji (> 2 mm) neprebavljivi delci se izpraznijo med tretjo fazo MMC-ja, redkeje lahko tudi že med drugo fazo (17).

4 HIDRODINAMIKA V ŽELODCU

Premikanje (tok) tekočin v želodcu je posledica gibanja želodčne stene ter odpiranja *pilorusa*. Pri tem ima tudi količina in sestava tekoče ali trdne hrane velik vpliv. Volumen tekočine v želodcu je odvisen od njene zaužite količine, hitrosti in obsega želodčne sekrecije in hitrosti praznjenja želodca.

Želodčna kapaciteta znaša do 1,7 L (23). Hitrost sekrecije želodčnega soka je okoli 1 mL/min na tešče, s hrano pa se poveča na 10-15 mL/min. V enem dnevu se tako izloči 2-3 L (3). Raziskave navajajo izmerjen volumen tekočine v želodcu na tešče v območju 13-72 mL (12, 24-26), pogosto med 25 in 30 mL (12, 27, 28).

Pri proučevanju hidrodinamike v želodcu po obroku so na podlagi fizioloških podatkov in s pomočjo računalniškega modeliranja opisali dva značilna vzorca gibanja tekočin (16, 23). Vzrok za to so predvsem peristaltični valovi kontrakcij v distalnem delu želodca (5, 16, 23).

5 PRAZNJENJE ŽELODCA

5.1 VZOREC IN MEHANIZEM PRAZNJENJA

Za proces praznjenja želodca morajo biti prisotni valovi antralnih kontrakcij ali povečan gradient pritiska med distalnim želodcem in dvanajstnikom ($P_a - P_d$). Ta se pojavi zaradi povečanega tonusa mišičja v želodcu ali pritiska okoliških organov na želodec (na primer pljuča pri vdihu) (14, 29).

Mehanizem praznjenja se razlikuje glede na to, ali gre za praznjenje tekočin ali trdnega obroka. Praznjenje tekočine poteka tako, da se ta hitro razporedi po želodcu, brez znaka zadrževanja v proksimalnem želodcu (4). Praznjenje omogoča povečan pritisk v *fundusu*, ustrezen gradient $P_a - P_d$ in odprtje *pilorusa* (3). Nekalorične tekočine se praznijo iz želodca eksponentno s kinetiko prvega reda, ki je neposredno odvisna od volumna zaužite tekočine. Praznjenje kaloričnih tekočin poteka počasneje, saj poteka kontrola preko receptorjev dvanajstnika in povratne signalne zanke tako, da je zagotovljen enakomeren dotok hranil v dvanajstnik (4).

Praznjenje trdnega obroka poteka v dveh fazah. Prva je faza zadrževanja z začetno relaksacijo proksimalnega želodca, kamor prihajajo bolusi hrane. Nato sledi postopna tonična kontrakcija *fundusa*, kar spodbudi premik vsebine v distalni del (4). Nekateri navajajo, da se lahko del vsebine nekaj ur zadrži v proksimalnem delu, saj so premiki vsebine v distalni del postopni. Obenem pa zelo kaloričen obrok poveča in podaljša relaksacijo proksimalnega želodca ter poveča mišični tonus v distalnem želodcu (5). Trdnim prebavljivim delcem se v distalnem želodcu zaradi rednih kontrakcij zmanjša velikost, tako da lahko preidejo

pilorus. Vzroki za to so izrazit tok in močne strižne sile na področju *antruma* in piloričnega dela, ki povzročijo drobljenje večjih delcev v manjše (20, 30). Želodec tako opravlja tudi svojo nalogo ločevanja delcev (hrane), saj manjši delci (≤ 2 mm) lahko preidejo skozi *pilorus*, večji delci pa so potisnjeni nazaj v želodec (30). Poleg razlage, da velike delce v želodcu zadrži omejeno odprtje *pilorusa*, pa naj bi bila za ločevanje vsebine želodca odgovorna tudi sedimentacija težjih delcev. Pri nizki hidrodinamiki vsebine, se težji delci posedajo v spodnji distalni del želodca (*sinus*), preostala vsebina pa se izprazni nad njimi (8).

Raziskava (1) je pokazala, da po zaužitju trdnega obroka in tekočine lahko pride do praznjenja tekočine in zelo majhnih delcev tudi po tako imenovani želodčni poti (*stomach road*). Slednja omogoča, da lahko tekočina in majhni delci zapustijo proksimalni del po ozki poti, ki poteka skozi *antrum* pri mali krivini in skozi *pilorus* v dvanajstnik. Pri tem obide vsebino distalnega želodca. Vendar omenjeno praznjenje velja za tekočine in dovolj majhne delce, ki lahko neomejeno prehajajo *pilorus*. To je prineslo nov pogled na praznjenje želodca, saj je do tedaj veljalo, da se vsebina proksimalnega dela izprazni nazadnje. Za pojav želodčne poti je potrebna prisotnost peristaltičnih valov kontrakcij v *antrumu*, ki imajo poleg praznjenja distalnega želodca, še to dodatno funkcijo. Lahko se zgodi, da del vsebine, ki je na želodčni poti, zaide v *antrum* in se izprazni pozneje, preostala vsebina na želodčni poti pa gre v dvanajstnik.

5.2 FAKTORJI PRAZNJENJA ŽELODCA

Za proces praznjenja želodca so najpomembnejši kemijska sestava in fizikalne lastnosti zaužitega obroka. To vpliva na volumen, viskoznost, kaloričnost, kislost, temperaturo, gostoto in teksturo vsebine želodca. Prav tako so pomembni tudi receptorji dvanajstnika, ki se odzovejo na razteg, prisotnost kislin, ogljikovih hidratov, maščob, proteinov, razliko v osmolarnosti glede na plazmo. Praznjenje želodca nadzorujejo tudi receptorji v želodcu. Dodatno lahko biološki faktorji posameznika sam proces praznjenja pospešijo ali upočasnijo. Nekateri od teh so: indeks telesne mase, hormonski vplivi, spol, raven glukoze v krvi, lega telesa, stres, depresija (3, 4).

5.3 PRAZNJENJE VEČJIH NEPREBAVLJIVIH DELCEV

Praznjenje večjih delcev, ki se jim velikost kljub mehanski aktivnosti želodca in prisotnosti prebavnih sokov ne more zmanjšati (na primer tudi nekatere trdne FO), pa poteka samo iz praznega želodca (ko v njem ni hrane), in sicer v

tretji fazi MMC, ne glede na to, ali je bil ta delec zaužit s hrano ali ne (12, 19, 21). Če je večji delec zaužit s hrano, potem mora želodec najprej zapustiti vsa hrano, se ponovno vzpostaviti gibanje v ciklih MMC in v tretji fazi cikla MMC lahko nato večji delec zapusti želodec. Včasih je potrebno tudi več ciklov MMC-ja, da večji delec zapusti želodec. Primer za to je raziskava, ko je tableta (5 × 7 mm), zaužita z obrokom, pri enem posamezniku zapustila želodec šele v tretji fazi tretjega ciklusa MMC-ja in se je tako zadrževala v želodcu 12 h (20).

Po drugi strani pa so nekateri avtorji pokazali, da lahko praznjenje večjih trdnih delcev poteka že med praznjenjem obroka iz želodca, neodvisno od faze MMC-ja. Raziskava navaja (19), da se delci velikosti 3 mm praznijo linearno iz želodca, vendar z zamikom glede na prebavljive delce. Podobno so opazili celo pri delcih velikosti 7 mm (19, 20). Na podlagi rezultatov so zaključili, da je vloga tretje faze MMC-ja najverjetneje relativna in narašča z velikostjo delcev.

6 PRAZNJENJE FARMACEVTSKIH OBLIK IZ ŽELODCA

Motiliteta želodca ima lahko pomemben vpliv na čas zadrževanja, razpad trdne FO in sproščanje učinkovine iz nje. Za oceno tega vpliva sta ključna dva parametra, in sicer prisotnost hrane (FO, zaužita s hrano, oziroma na tešče) in velikost delcev (eno- ali večentotne trdne FO in eventualen razpad FO na manjše delce v želodcu).

Na praznjenje FO, ki hitro razpade na zelo majhne delce, imata motiliteta in hidrodinamika želodca manjši vpliv. V tem primeru razpadla oblika zapusti želodec skupaj s tekočo vsebino. V primeru zaužitja na tešče faza MMC-ja nekoliko vpliva na hitrost praznjenja tekočine, saj je največja v času tretje faze (31). Pri pogojih po obroku se lahko zgodi, da FO razpade v proksimalnem želodcu in se zaradi praznjenja po želodčni poti pojavi v dvanajstniku hitro in v velikem obsegu (1). Običajno pa se raztopljen učinkovina pomeša z želodčno vsebino in je opazen zamik v absorpciji učinkovine zaradi zakasnjene praznjenja želodca.

FO, ki v želodcu ne razpadejo ali pa samo deloma, so lahko izpostavljene spektru mehanskih in hidrodinamskih pogojev v želodcu v različno dolgih obdobjih.

Pri zaužitju na tešče je praznjenje FO iz želodca zelo odvisno od faze MMC-ja, v kateri je bil ob času aplikacije zdravila. Tako tableta lahko zapusti želodec kmalu zatem, ko je prišla vanj (če je ob aplikaciji prisotna tretja faza MMC-ja)



oziroma ostane v želodcu, dokler ne nastopi tretja faza MMC-ja. Povprečni čas prehoda skozi želodec tablet, apliciranih na tešče, ki v želodcu ne razpadejo, je tako 48 minut s širokim razponom 0-192 minut (32).

Vplivu MMC gibanja so pri prehodu skozi želodec izpostavljene tudi pelete. Raziskovalci, ki so proučevali prehod pelet iz želodca na tešče, so ugotovili, da se lahko pojavijo različni vzorci praznjenja. Če z ustrezno metodo spremljamo prehod pelet iz želodca pri posameznikih, je pri nekaterih mogoče opaziti tako imenovano praznjenje v bolusih. Najprej se izprazni določen delež pelet, sledi obdobje brez praznjenja in nato praznjenje preostalih pelet. Razmik med dvema bolusoma je pogosto blizu dveh ur, kar navaja na predvidevanje, da se posamezni deleži pelet praznijo v tretjih fazah zaporednih ciklov MMC. Časovni okvir za izpraznitev celotnega odmerka pelet iz želodca je tako med 15 minutami ter 3 urami in več (33). Pelete so običajno polnjene v trdne kapsule, lahko pa so tudi stisnjene v tablete. Opisan mehanizem prehoda pelet iz želodca velja, če se vse pelete iz aplicirane FO sprostijo v želodcu takoj po njenem prihodu tja. Če pa FO, ki vsebuje pelete, v želodcu ne razpade in se pelete iz nje ne sprostijo, preide želodec kot enoentna FO.

Tekoče FO prehajajo želodec enako kot druge zaužite tekočine (glejte poglavje 5).

Pri zaužitju FO po obroku je le-ta izpostavljena motorični aktivnosti distalnega dela želodca. Kombinacija kontrakcij in mešanje vsebine lahko povečata hitrost sproščanja učinkovine ali pa samo razpad FO, ki se kasneje izrazi kot povečano sproščanje učinkovine (34). Če se velikost FO ne zmanjša dovolj, da bi prešla pilorus, mora FO počakati povečano motorično aktivnost želodca na tešče in široko odprtje pilorusa (tretja faza MMC-ja). Omenjeni procesi lahko razložijo dolg čas zadrževanja takih FO v želodcu ob aplikaciji po obroku, saj je bila FO prisotna v želodcu celoten čas praznjenja hrane iz želodca in nato še čas do nastopa tretje faze MMC-ja. Izrazito podaljšanje časa zadrževanja FO v želodcu ob aplikaciji po obroku v primerjavi z aplikacijo na tešče je opazno tako pri tabletah (35) kot pri peletah (33, 36, 37).

7 SKLEP

Motiliteta želodca lahko predstavlja pomemben faktor pri prehodu farmacevtske oblike skozi prebavni trakt. Pozna-

vanje značilnih premikov in kontrakcij v želodcu na tešče ali po obroku pomaga pri razumevanju ter napovedovanju obnašanja farmacevtske oblike. Bistvene razlike v praznjenju iz želodca lahko pričakujemo tudi glede na velikost (delcev) oblike, saj pilorus večino časa omejuje prehod prevelikim delcem.

8 LITERATURA

1. Pal A, Brasseur JG, Abrahamsson B. A stomach road or "Magenstrasse" for gastric emptying. *J Biomech* 2007; 40(6): 1202-1210.
2. Marciani L, Young P, Wright J et al. Antral motility measurements by magnetic resonance imaging. *Neurogastroenterol Motil* 2001; 13(5): 511-518.
3. Kong F, Singh RP. Disintegration of solid foods in human stomach. *J Food Sci* 2008; 73(5): R67-80.
4. Hellstrom PM, Gryback P, Jacobsson H. The physiology of gastric emptying. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2006; 20(3): 397-407.
5. Schulze K. Imaging and modelling of digestion in the stomach and the duodenum. *Neurogastroenterol Motil* 2006; 18(3): 172-183.
6. Kelly KA. Motility of the stomach and gastroduodenal junction. In: Johnson LR. *Physiology of the gastrointestinal tract*. Raven Press; 1981: 393-410.
7. Kelly KA. Gastric emptying of liquids and solids: roles of proximal and distal stomach. *Am J Physiol* 1980; 239(2): G71-76.
8. Brown BP, Schulze-Delrieu K, Schrier JE et al. The configuration of the human gastroduodenal junction in the separate emptying of liquids and solids. *Gastroenterology* 1993; 105(2): 433-440.
9. Dajčman D. Osnove fiziologije želodca. *Med Mes* 2005; 21-28.
10. Daniels ID, Allum WH. The anatomy and physiology of the stomach. In: Fielding JWL, Hallissey MT. *Upper Gastrointestinal Surgery - (Springer Specialist Surgery Series)*. Springer-Verlag; 2005: 17-37.
11. Ramkumar D, Schulze KS. The pylorus. *Neurogastroenterol Motil* 2005; 17(Suppl 1): 22-30.
12. Mudie DM, Amidon GL, Amidon GE. Physiological parameters for oral delivery and in vitro testing. *Mol Pharm* 2010; 7(5): 1388-1405.
13. Rees WD, Malagelada JR, Miller LJ et al. Human interdigestive and postprandial gastrointestinal motor and gastrointestinal hormone patterns. *Dig Dis Sci* 1982; 27(4): 321-329.
14. Pallotta N, Cicala M, Frandina C et al. Antro-pyloric contractile patterns and transpyloric flow after meal ingestion in humans. *Am J Gastroenterol* 1998; 93(12): 2513-2522.
15. Kwiatek MA, Steingoetter A, Pal A et al. Quantification of distal antral contractile motility in healthy human stomach with magnetic resonance imaging. *J Magn Reson Imaging* 2006; 24(5): 1101-1109.
16. Pal A, Indireskumar K, Schwizer W et al. Gastric flow and mixing studied using computer simulation. *Proc Biol Sci* 2004; 271(1557): 2587-2594.
17. Camilleri M. Integrated upper gastrointestinal response to food intake. *Gastroenterology* 2006; 131(2): 640-658.

18. Shafik A, El Sibai O, Shafik AA et al. Mechanism of gastric emptying through the pyloric sphincter: a human study. *Med Sci Monit* 2007; 13(1): CR24-29.
19. Stotzer PO, Abrahamsson H. Human postprandial gastric emptying of indigestible solids can occur unrelated to antral phase III. *Neurogastroenterol Motil* 2000; 12(5): 415-419.
20. Coupe AJ, Davis SS, Evans DF et al. Correlation of the gastric emptying of nondisintegrating tablets with gastrointestinal motility. *Pharm Res* 1991; 8(10): 1281-1285.
21. Cassilly D, Kantor S, Knight LC et al. Gastric emptying of a non-digestible solid: assessment with simultaneous SmartPill pH and pressure capsule, antroduodenal manometry, gastric emptying scintigraphy. *Neurogastroenterol Motil* 2008; 20(4): 311-319.
22. Kellow JE, Borody TJ, Phillips SF et al. Human interdigestive motility: variations in patterns from esophagus to colon. *Gastroenterology* 1986; 91(2): 386-395.
23. Ferrua MJ, Singh RP. Modeling the fluid dynamics in a human stomach to gain insight of food digestion. *J Food Sci* 2010; 75(7): R151-162.
24. Schiller C, Fröhlich CP, Giessmann T et al. Intestinal fluid volumes and transit of dosage forms as assessed by magnetic resonance imaging. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22(10): 971-979.
25. McConnell EL, Fadda HM, Basit AW. Gut instincts: explorations in intestinal physiology and drug delivery. *Int J Pharm* 2008; 364(2): 213-226.
26. Steingoetter A, Fox M, Treier R et al. Effects of posture on the physiology of gastric emptying: a magnetic resonance imaging study. *Scand J Gastroenterol* 2006; 41(10): 1155-1164.
27. Vertzoni M, Dressman J, Butler J et al. Simulation of fasting gastric conditions and its importance for the *in vivo* dissolution of lipophilic compounds. *Eur J Pharm Biopharm* 2005; 60(3): 413-417.
28. Lydon A, Murray C, McGinley J et al. Cisapride does not alter gastric volume or pH in patients undergoing ambulatory surgery. *Can J Anaesth* 1999; 46(12): 1181-1184.
29. Hausken T, Mundt M, Samsom M. Low antroduodenal pressure gradients are responsible for gastric emptying of a low-caloric liquid meal in humans. *Neurogastroenterol Motil* 2002; 14(1): 97-105.
30. Marciani L, Gowland PA, Fillery-Travis A et al. Assessment of antral grinding of a model solid meal with echo-planar imaging. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 280(5): G844-849.
31. Oberle RL, Chen TS, Lloyd C et al. The influence of the interdigestive migrating myoelectric complex on the gastric emptying of liquids. *Gastroenterology* 1990; 99(5): 1275-1282.
32. Pišlar M, Brelih H, Mrhar A et al. Analysis of small intestinal transit and colon arrival times of non-disintegrating tablets administered in the fasted state. *Eur J Pharm Sci* 2015; 75(131-141).
33. Locatelli I, Mrhar A, Bogataj M. Gastric emptying of pellets under fasting conditions: a mathematical model *Pharm Res* 2009; 26(7): 1607-1617.
34. Garbacz G, Wedemeyer RS, Nagel S et al. Irregular absorption profiles observed from diclofenac extended release tablets can be predicted using a dissolution test apparatus that mimics *in vivo* physical stresses. *Eur J Pharm Biopharm* 2008; 70(2): 421-428.
35. Davis SS, Hardy JG, Fara JW. Transit of pharmaceutical dosage forms through the small intestine. *Gut* 1986; 27(8): 886-892.
36. Bürmen B, Locatelli I, Bürmen A et al. Mathematical modeling of individual gastric emptying of pellets in the fed state. *J Drug Del Sci Tech* 2014; 24(4): 418-424.
37. Bürmen B, Locatelli I, Mrhar A et al. Analysis of factors influencing gastric emptying of pellets in a fed state. *Expert Opin Drug Deliv* 2015; 12(8): 1225-1238.

