

# Vliv tepelného ošetření ethylcelulosového filmu na rychlosť uvoľňovania sodné soli diklofenaku z pelet

GRYCZOVÁ E.<sup>1</sup>, RABIŠKOVÁ M.<sup>1</sup>, TOMÁŠEK V.<sup>2</sup>, PROKOPOVÁ A.<sup>2</sup>, CEPÁKOVÁ L.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Veterinární a farmaceutická univerzita Brno, Ústav technologie leků

<sup>2</sup>Zentiva a.s., Praha

Došlo: 28. května 2007 / Přijato: 29. června 2007

## SOUHRN

### Vliv tepelného ošetření ethylcelulosového filmu na rychlosť uvoľňovania sodné soli diklofenaku z pelet

Pelety opatřené obalem řídícím uvoľňování léčiva jsou oblíbenou perorální lékovou formou používanou v medicínské praxi. V současné době se dává přednost obalům z nerozpustných polymerů naneseným na účinné pelety ve formě vodných disperzí. Vodné disperze polymeru se však v průběhu procesu obalování i po něm chovají jinak než jejich roztoky v organických rozpouštědlech. Vznik stabilního filmu na povrchu pelet je podmíněn koalescencí kapek při optimální teplotě. Experimentální studie se zaměřila na sledování změn disolučních profilů sodné soli diklofenaku z obalených pelet při různém tepelném ošetření polymerových obalů z vodné disperze ethylcelulosy (1–72 hodin při teplotě 60 °C). Rychlosť uvoľňování léčiva se s rostoucí dobou ošetření obalu zpočátku snížovala. Disoluční křivka vzorků ošetřovaných po dobu 24 hodin se nejvíce blížila přímce, při delším zahřívání se léčivo uvoľňovalo opět rychleji. Vzorky obalených pelet naplněné do tvrdých želatinových tobolek, zabaleny do blistru se uložily do tří stabilitních režimů (25 °C/ 60 % vzdušné vlhkosti, 30 °C/ 65 % vzdušné vlhkosti, 40 °C/ 75 % vzdušné vlhkosti) a sledovaly se po dobu šesti až dvanácti měsíců. Nejlepších výsledků dosáhl vzorek s izolační vrstvou a obalem ošetřeným při 60 °C po dobu 24 hodin.

**Klíčová slova:** pelety – vodná disperze ethylcelulosy – tepelné ošetření obalu – disoluční profil léčiva – stabilita

Čes. slov. Farm.; 2007; 56, 235–242

## SUMMARY

### Effect of thermal curing of the ethyl cellulose film on the rapidity of release of diclofenac sodium from pellets

Coated pellets controlling drug release are a very popular dosage form which is widely used in medical practice. At present the coatings of water-insoluble polymers formed from aqueous dispersions are preferred. However, film formation from an aqueous polymeric dispersion is different from that from their organic solutions. A stable film on the pellets surface is produced by coalesces of discrete latex particles at an optimum temperature. The present experimental paper studied the changes of diclofenac sodium dissolution profiles from coated pellets, when their coatings from an aqueous polymeric dispersion of ethyl cellulose were cured for different time periods (1–72 hours) and a temperature of 60 °C. Drug release rate was decreasing with the increasing time of the layer curing up to 24 hours. At this time the dissolution curve was similar to a strait line. When the curing time further increased, the drug release was again faster. All prepared samples (with or without seal coat, cured for a period of 24 hour or uncured) were filled into hard gelatine capsules and stored in blisters in three different stability boxes (25 °C/60 % RH, 30 °C/65 % RH, 40 °C/75 % RH) for 6 or 12 months. The best drug dissolution profile and stability were observed for the pellets with the seal coat and ethyl cellulose coating cured for 24 hours.

#### Adresa pro korespondenci:

PharmDr. Eva Gryczová  
Ústav technologie leků FaF VFU  
Palackého 1-3, 612 42 Brno  
e-mail: eva@gry.cz

**Key words:** pellets – water dispersion of ethyl cellulose - curing – drug dissolution profile – stability

Čes. slov. Farm.; 2007; 56, 235–242

Má

## Úvod

Ethylcelulosa se ve farmaci používá jako pojivo, látka upravující (zvyšující) viskozitu polotuhých lékových forem a zejména jako filmotvorná látka<sup>1)</sup> – patří mezi nejčastěji používané ve vodě nerozpustné polymery pro filmové obalování pevných lékových forem<sup>2)</sup>. Ethylcelulosa tvoří obaly, které maskují nepříjemnou chuť, zvyšují stabilitu přípravku a modifikují uvolňování léčiva z lékové formy<sup>1)</sup>.

Chemicky se jedná o ethylether celulosy, polymer skládající se z anhydroglukosových jednotek spojených acetylóvými můstky. Každá anhydroglukosová jednotka má tři hydroxylové skupiny, které jsou ethoxylované v poměru 2,25–2,60 na jednotku. Celkový obsah ethoxylu je 44–51 %<sup>1)</sup>.

Ve vodě nerozpustná ethylcelulosa se ve filmovém obalování používá buď jako roztok v organickém rozpouštědle, nebo je na trhu dostupná jako vodná latexová disperze (např. Aquacoat®, Surelease®)<sup>1)</sup>. Vzhledem k ochraně životního prostředí je snaha nahrazovat organické roztoky vodními latexovými disperzemi<sup>3)</sup>. Tvorba a vznik kontinuálního filmu z latexové disperze a organického roztoku se liší.

Tvorba filmu z polymerního roztoku je jednodušší. Molekuly polymeru jsou v organickém rozpouštědle rozpouštěny. Po nástřiku roztoku na povrch jádra se rozpouštědlo odpařuje, koncentrace polymeru se zvyšuje. Jednotlivé navzájem propletené řetězce polymeru se k sobě přibližují. Koncentrace polymeru dále vzrůstá až k bodu, ve kterém se molekuly polymeru přestanou pohybovat. Pozvolné vypařování rozpouštědla pokračuje difuzí již „suchým“ filmem. Rychlosť vypařování rozpouštědla závisí na velikosti volného prostoru mezi molekulami polymeru. Zmenšováním prostoru mezi molekulami se vypařování zpomaluje. Nakonec je volný prostor tak malý, že další vypařování rozpouštědla už není možné a utváří se pevný film<sup>4)</sup>.

Tvorba filmu z polymerní disperze je složitější proces. Polymer se v disperzi nachází ve formě jednotlivých oddělených částic, které se k sobě během tvorby filmu musí přiblížit, splynout a vytvořit kontinuální vrstvu<sup>5)</sup>. Po nástřiku kapaliny na pevný povrch se voda rychle vypařuje a molekuly polymeru se k sobě přiblížují. Vzniká tlak vyvolaný kapilárními silami, který překonává odpudivé síly mezi oddělenými částicemi polymeru, částice se deformují a pozvolna spojují za vzniku kontinuálního filmu<sup>6)</sup>.

Většina polymerů používaných pro filmové obalování je amorfní povahy a při obyčejné teplotě existují v tzv. sklovitém stavu. Jejich vlastnosti jsou podobné anorganickému sklu – jsou křehké a tvrdé<sup>6)</sup>. Aby tvořily film musí být mechanicky deformovatelné. Takové jsou při

teplotách vyšších než teplota sklovitého přechodu ( $T_g$ ), kdy se významně zvyšuje pohyblivost řetězců polymeru<sup>7)</sup>, polymer se stává měkkým a flexibilním<sup>6)</sup>. Teplota sklovitého přechodu ethylcelulosy je, stejně jako u většiny polymerů, velmi vysoká 125–133 °C<sup>8)</sup>. Po přidání změkčovačů se tato teplota výrazně sníží ( $T_g$  pro film složený z ethylcelulosy a 24 % dibutylsebakátu je 44 °C<sup>8)</sup>). Aby se kontinuální film mohl vytvořit, musí použitá teplota procesu dosahovat minimálně  $T_g$ <sup>6)</sup>.

Kvalitu vzniklého filmu ovlivňuje zejména teplota použitá při nanášení obalu, ale také případné další tepelné ošetření filmu („curing“). Doby použité pro toto následné ošetření se pro vodnou disperzi ethylcelulosy pohybují od 2 hodin<sup>8)</sup> po 24 hodin<sup>9)</sup>. V literatuře lze nalézt informace, že v případě vynechání ošetření filmu je tento například citlivý na změny pH disolučního média<sup>8)</sup>. Jiné studie tvrdí, že ošetření filmu nemá na disoluční profil žádný vliv<sup>2,9)</sup>. Pro tepelné ošetření obalů z vodné disperze Surelease se nejčastěji uvádí teplota 60 °C<sup>2,9,10)</sup>.

Cílem této práce bylo zjistit, jakým způsobem ovlivňují disoluční profil léčiva z pelet opatřených ethylcelulosovým obalem (Surelease®) následující faktory: množství nanesené polymerní disperze, aplikace hypromelosového meziobalu, délka ošetření obalu a skladování vzorků ve třech různých stabilitních režimech. Jako modelové léčivo se vybral diklofenak sodný.

## POKUSNÁ ČÁST

### Materiál

V práci se použily následující suroviny: inaktivní jádra z mikrokristalické celulosy Celphene CP-507 (Asah Kogyo, Japonsko), hypromelosa Pharmacoat 606 (Syntapharm, Německo), diklofenak sodný (Amoli organics LTD., Indie), hypromelosa Methocel E (Colorcon, Velká Británie), vodná disperze obsahující 25 % ethylcelulosy, hydroxid amonný, hydrogenovaný kokosový olej a kyselinu oleovou – Surelease® E – 719010<sup>11)</sup> (Colorcon, Velká Británie) a želatinové tobolky o velikosti 0 (Capsugel, Belgie).

### Výroba pelet

Na inaktivní jádra se ve fluidní jednotce typu Wurster zařízení MP1 (Aeromatic – Fieder AG, Švýcarsko) vrstvila vodná suspenze léčiva o složení: 10 % diklofenuku sodného a 2 % Pharmacoatu 606. Proces probíhal při teplotě produktu 45 °C, vrstvení se provádělo tryskou o průměru 1 mm, za tlaku vzduchu 1,7 10<sup>5</sup> Pa, nástříkovou rychlosťí 30 g/min. Teoretický obsah léčiva v peletách byl 20 %.

### Nanesení meziobalu

Ve fluidní jednotce typu Wurster zařízení MP 1 se na část vyrobených pelet nanesla izolační vrstva z Methocelu E ve formě 6% vodného roztoku, při teplotě produktu 40 °C a rychlosti nástrku 10–20 g/min. Hmotnost naneseného meziobalu tvořila 5 % hmotnosti pelet.

### Obalení pelet vodnou disperzí ethylcelulosy

Vodnou disperzí ethylcelulosy, naředěnou dle doporučení výrobce tak, že obsahovala 15 % polymeru, se obalyly pelety se sodnou solí diklofenaku (šarže DEC) a pelety se sodnou solí diklofenaku a izolační vrstvou Methocelu E (šarže DMEC). Nanesení filmového obalu proběhlo ve stejném zařízení jako vrstvení a izolace, při teplotě produktu 40 °C. Retardující polymer se nanášel tryskou o průměru 0,8 mm nástríkovou rychlosťí 20 g/min.

### Tepelné ošetření obalu

Po nanesení a usušení obalu se část vzorků tepelně ošetřila. Použila se sušárna Horo typ 048B (Dr.Ing. A. Hofmann, Německo) vyhřátá na 60 °C. Nejprve se ošetřovalo asi 10 g vzorku v různých časových intervalech (1, 2, 4, 8, 24, 48, 72 hodin). Po nalezení optimální doby ošetření se stejným způsobem ošetřila polovina všech vyrobených vzorků pelet (vznikla šarže DEC 24, DMEC 24), druhé poloviny vzorků zůstaly bez tepelného ošetření (vznikla šarže DEC, DMEC).

### Stabilitní studie

Vybrané vzorky pelet byly na zařízení Zanasi Z6E naplněny do želatinových tobolek. Hmotnost jedné tobolky byla zvolena tak, aby obsah léčiva v jedné dávce byl 75 mg. Tobolky se zabaly do blistrů tvořených z polyvinylchloridové a hliníkové folie.

Takto připravené vzorky se uložily do stabilitních boxů za následujících podmínek:

- pětirozené stability (PS) – 25 °C/60 % vzdušné vlhkosti,
- zrychlené stability (ZS) – 30 °C/65 % vzdušné vlhkosti,
- zrychlené stability (ZS) – 40 °C/75 % vzdušné vlhkosti.

### Hodnocení jakostních parametrů pelet

U vyrobených náhodně vybraných aktivních i neobalených pelet se hodnotila distribuce velikosti částic (zařízení pro sítovou analýzu AS 200 basic, Retsch GmbH & Co., Německo), tvar (elektronový mikroskop HITACHI-S-4300, Hitachi scientific instruments, Japonsko, počet hodnocených částic 200), oděr (friabilátor Roche typ Tar 10, Erweka GmbH, Německo, počet stanovení n=3), pevnost (Tablet hardness & compression tester typ C5, Engineering systems, Velká Británie, n=10), hustota (heliový pyknometr Pycnomatic – ATC, Porotec GmbH, Německo, n=3) a obsah léčivé látky (spektrofotometr Lamba 25, Perkin Elmer Instruments, USA, vlnová délka 276 nm, n=3).

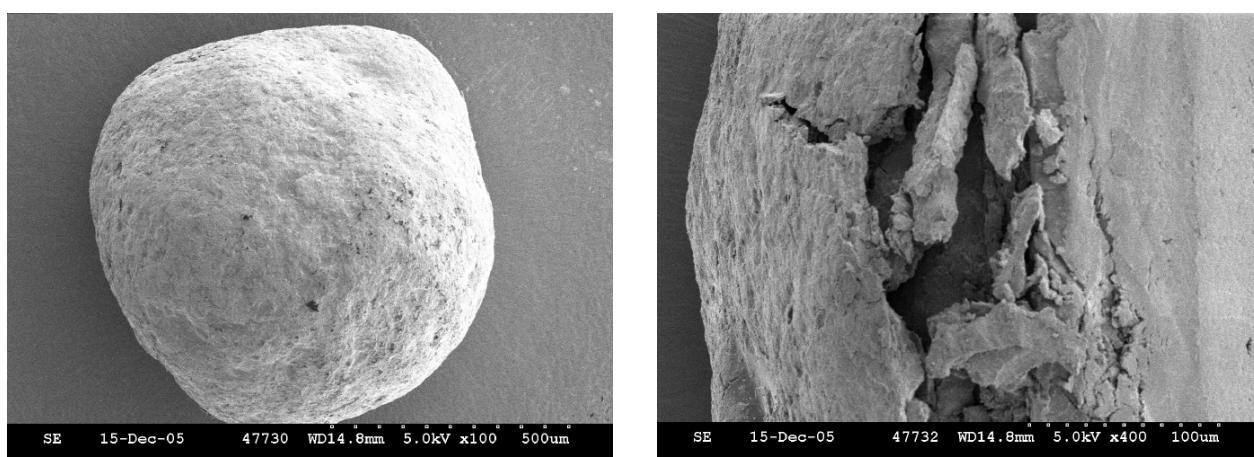
U hotových obalených vzorků se provedla zkouška disoluace na zařízení Sotax AT 7 Smart (Sotax, Švýcarsko) ve vodě a fosforečnanovém pufu o pH 6,8. Voda je nejčastěji používaným disolučním prostředím, ale protože je rozpustnost sodné soli diklofenaku závislá na pH, provedla se disoluční zkouška také při pH 6,8, tj. pH hodnotě lépe odpovídající prostředí střevního traktu, kde se většina léčiva uvolní<sup>12)</sup>. Podmínky disoluce byly následující: hmotnost disolučního média – 1000 g, hmotnost vzorku pelet – 0,3500 g nebo jedna tobolka, teplota disolučního média 37±0,5 °C, rychlosť míchadla 100 otáček za minutu. Množství uvolněného léčiva se stanovovalo spektrofotometricky při vlnové délce 276 nm.

### VÝSLEDKY A DISKUZE

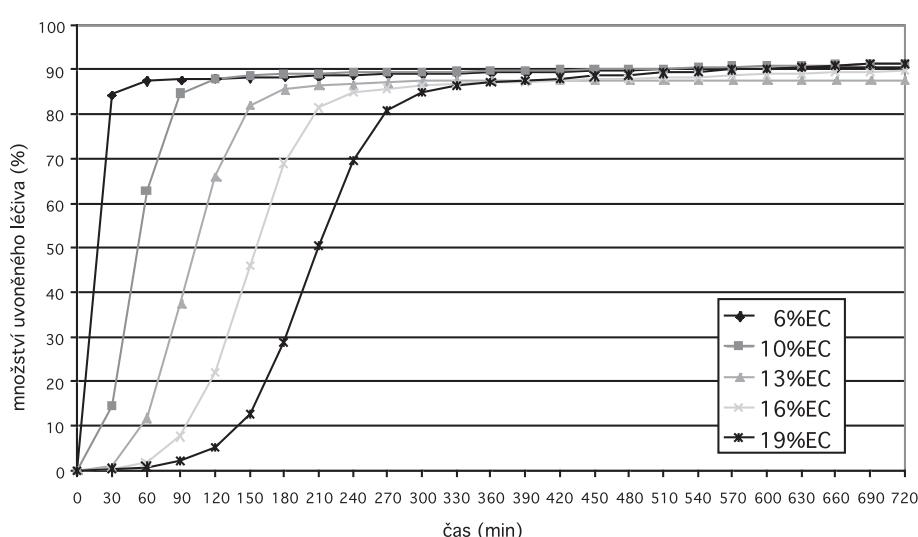
První část experimentální práce se zaměřila na výrobu pelet s teoretickým obsahem 20 % sodné soli diklofenaku vrstvením suspenze léčiva na inaktivní jádra ve fluidním zařízení typu Wurster. Výroba šarží neobalených pelet proběhla za stejných formulačních i procesních podmínek. Výtěžek procesu byl dobrý – 95,41 %, velikost vyrobených pelet spadala do úzkého intervalu: 89,9 % pelet mělo velikost 0,5–1,0 mm (tab. 1). Tato velikostní frakce pelet se zvolila pro nanesení obalu. Aby procesem filmového potahování vznikl kvalitní, tj. stejnoměrný obal,

Tab. 1. Vlastnosti pelet s léčivem

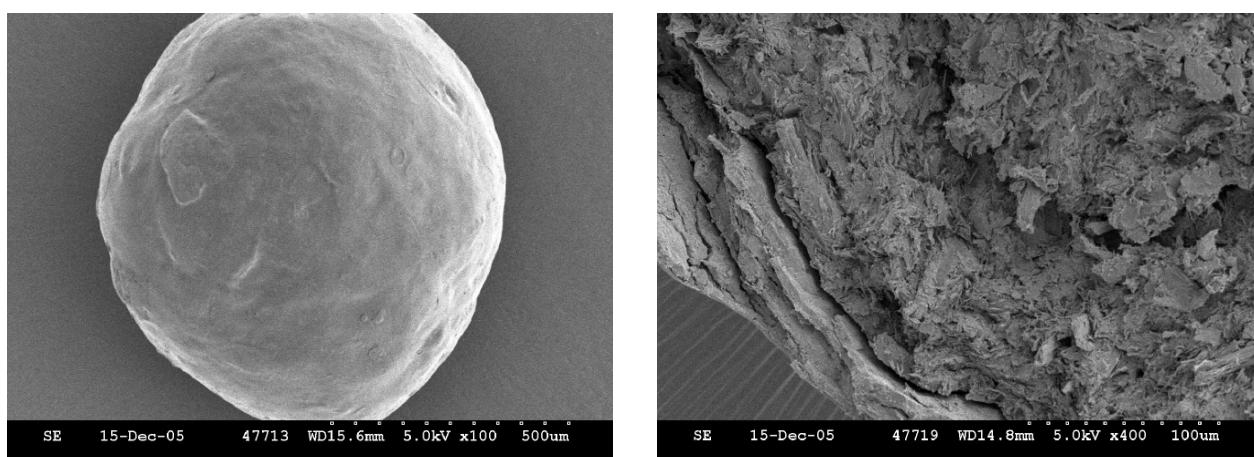
Vzorek	neobalené pelety s léčivem	pelety s izolační vrstvou	pelety s izolační vrstvou a EC obalem	pelety s EC obalem
výtěžek procesu (%)	95,41	97,83	94,10	97,10
pevnost (N)	2,87±0,56	–	–	–
oděr (%)	0,07±0,01	–	–	–
pyknometrická hustota (g/cm <sup>3</sup> )	1,4993±0,0006	1,4710±0,0300	1,3958±0,0400	1,4119±0,0400
Hausnerův faktor faktor kulatosti	1,08 0,8826±0,0177	1,08 –	1,06 –	1,06 –
obsah léčiva (%)	19,19±0,29	18,09±0,39	14,67±0,54	15,58±0,35
% částic o velikosti (mm)	89,9 0,5–1,0	99,7 0,5–1,25	99,7 0,5–1,25	99,6 0,5–1,25



Obr. 1. Navrstvené pelety (celkový pohled a řez, na řezu je patrná vrstva léčiva a jádro, zvětšeno 100× a 400×)



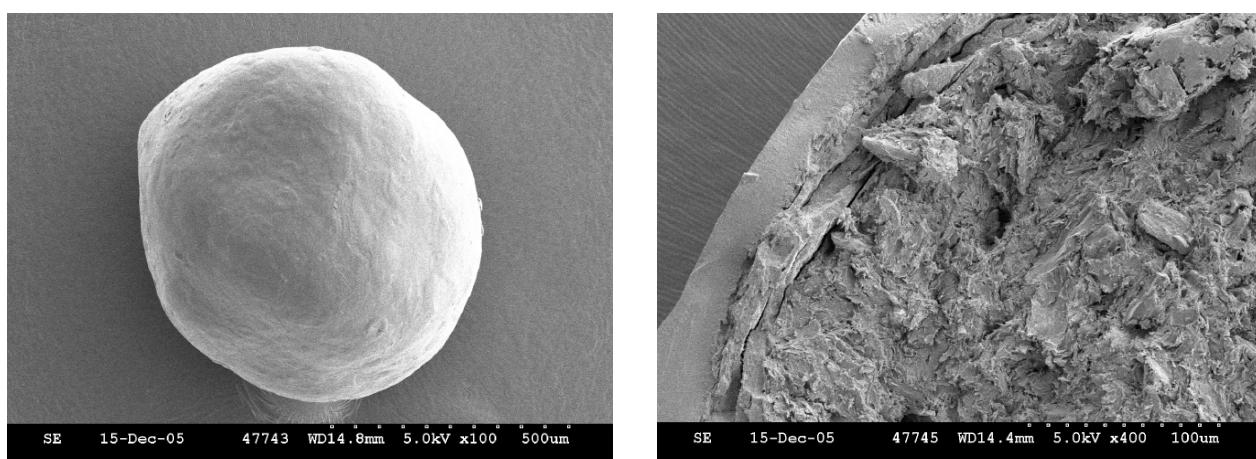
Graf 1. Rychlosť uvolňovania sodné soli diklofenaku v závislosti na množství naneseného obalu (disoluční medium čistá voda)



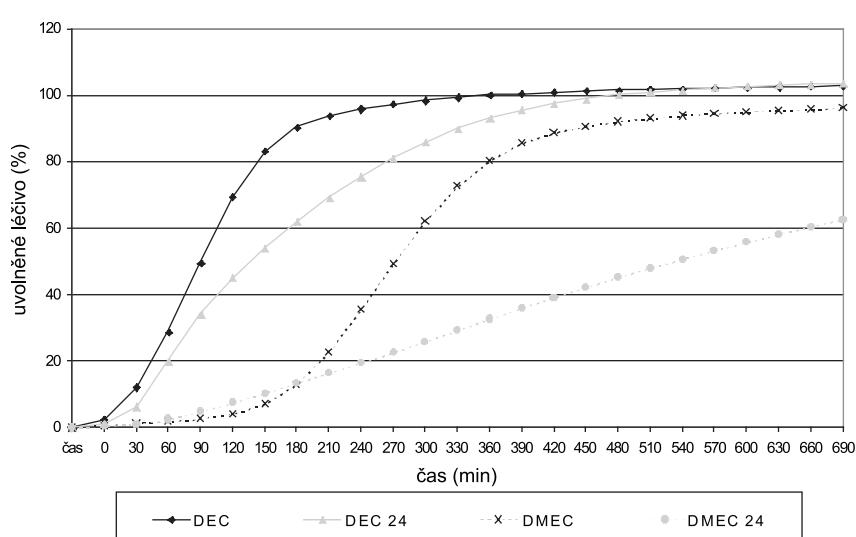
Obr. 2. Pelety s nanesanou izolační vrstvou (celkový pohled a řez, na řezu je patrná vrstva léčiva s meziobalem a jádro, zvětšeno 100× a 400×)

musí jádra sama o sobě splňovat určitá jakostní kritéria, a to z hlediska morfologických a mechanických vlastností. Proto se také u jednotlivých šarží neobalených pelet mj. hodnotil jejich tvar (faktor kulatosti 0,8826), pevnost v tlaku (2,87 N), odolnost vůči oděru (0,07 %) a Hausnerův

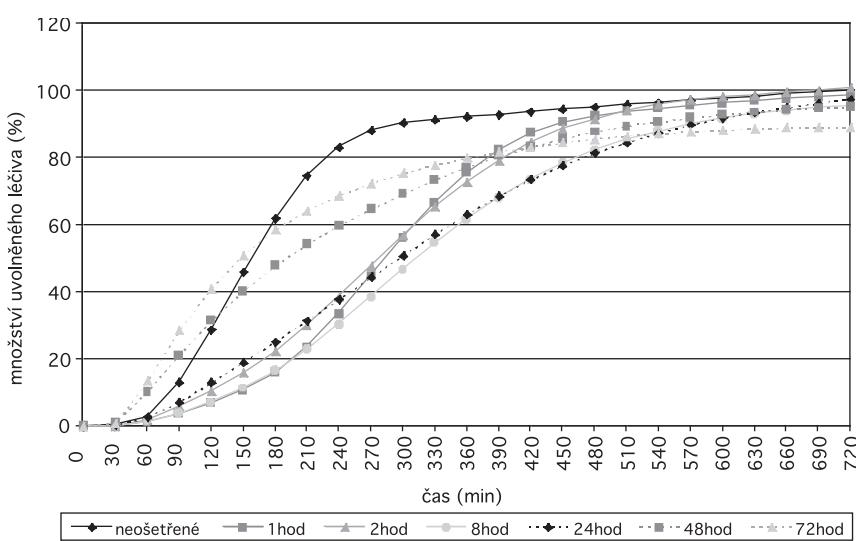
faktor (1,08) (tab. 1, obr. 1). Pyknometrická hustota pelet měla hodnotu 1,4993 g/cm<sup>3</sup>, obsah léčiva vyrobených pelet byl 19,19 % (tab. 1). Z výsledků je patrné, že zvolený výrobní proces poskytuje pelety vyhovujících vlastností – pelety jsou kulaté (faktor kulatosti >0,8)<sup>13)</sup>, mají vyho-



Obr. 3. Pelety s izolační a ethylcelulosovou vrstvou (celkový pohled a řez, na řezu je patrná vrstva obalu, vrstva meziobalu s léčivem a jádro, zvětšeno 100× a 400×)



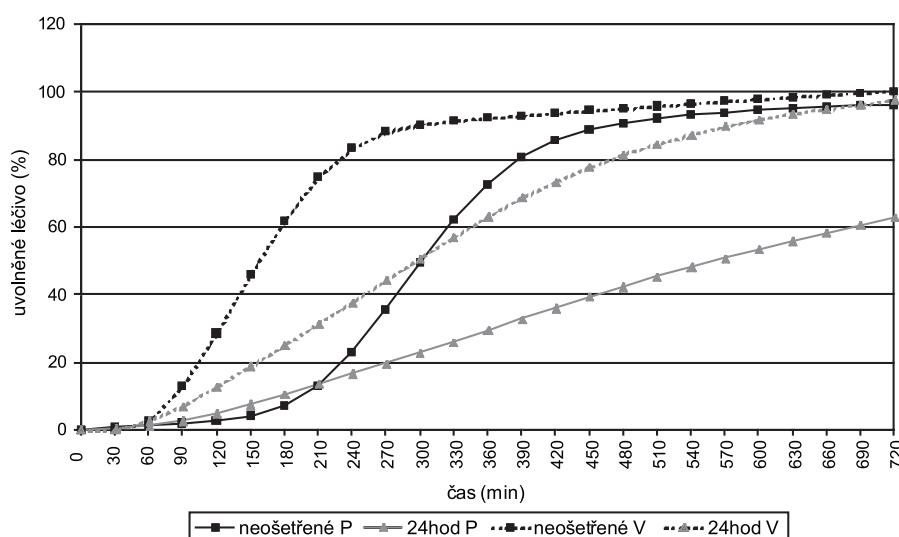
Graf 2. Rychlosť uvolňovania sodné soli diklofenaku v závislosti na dobe ošetrenia obalu a použití meziobalu (disolučné medium pufr)



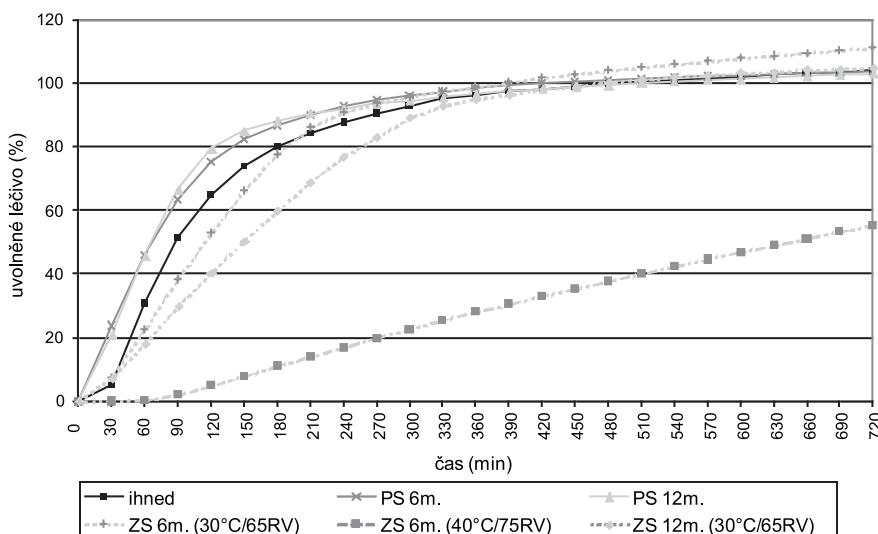
Graf 3. Rychlosť uvolňovania diklofenaku sodného v závislosti na dobe ošetrení obalu (vzorek DMEC)

vující oděr (<1,7 %)<sup>14)</sup> a tokové vlastnosti (malý rozdíl mezi sypnou a setřesnou hustotou, tj. Hausnerův faktor blízký 1).

Druhým krokem bylo nanesení polymerní vrstvy takové tloušťky, která by zabezpečovala uvolňování léčivé látky po dobu 12 hodin. Na jádra se naneslo 6–19 %



Graf 4. Rychlosť uvolňovania lečiva z vzorku DMEC v závislosti na dobe ošetrenia obalu a zvolenom disolučném médiu (medium voda označeno V, púfr o pH 6,8 označeno P)



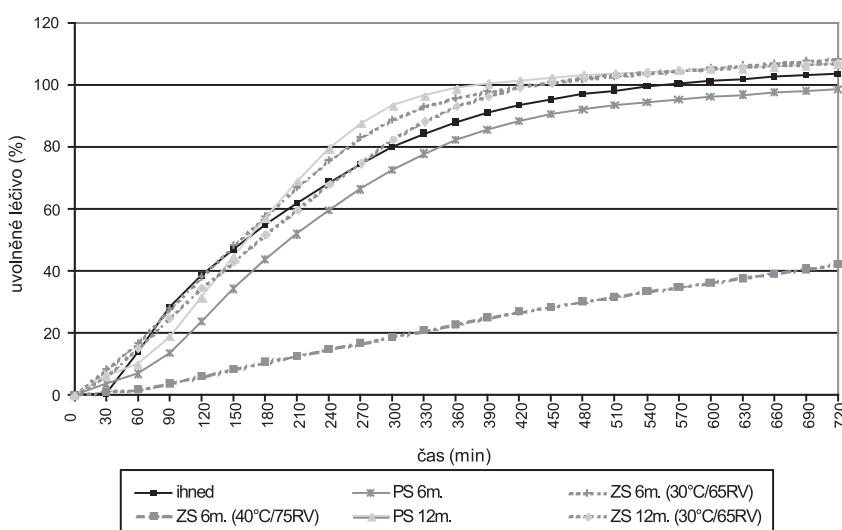
Graf 5. Změna disolučného profilu vzorku DEC v závislosti na čase (disoluce v pufre)

ethylcelulosy. Výtěžek tohoto procesu byl vysoký (97,1 %) (tab. 1). Velikost obalených pelet se pohybovala v úzkém rozmezí, vyrobené pelety obsahovaly 15,58 % sodné soli diklofenaku (tab. 1). Z výsledků uvedených v grafu 1 vyplývá, že se vzrůstajícím množstvím naneseného obalu se podle očekávání zpomaluje rychlosť uvolňování léčiva a prodlužuje se trvání tzv. lag fáze, tj. fáze zpoždění začátku uvolňování léčiva. Při porovnání disolučních profiliů těchto 5 vzorků se jako nejpřijatelnější jeví vzorek s 19% polymerního obalu, nicméně ani zde požadavek 12hodinového uvolňování nebyl splněn (většina obsaženého léčiva se uvolnila do 360 min). Jednou z pravděpodobných příčin může být interakce léčiva s obalovým materiálem. Jak uvádí Sadeghi et al., vodná disperze Surelease má silně alkalické pH (pH 11) způsobené přítomností hydroxidu amonného. Léčivo se v této kapalině rozpouští ( $pK_a = 4,2$ ), může migrovat z jádra do vznikajícího obalu a jako součást obalu v něm vytváret po zvlhčení pory. Možné řešení problému představuje nanesení izolační vrstvy, tzv. meziobalu, tvořeného

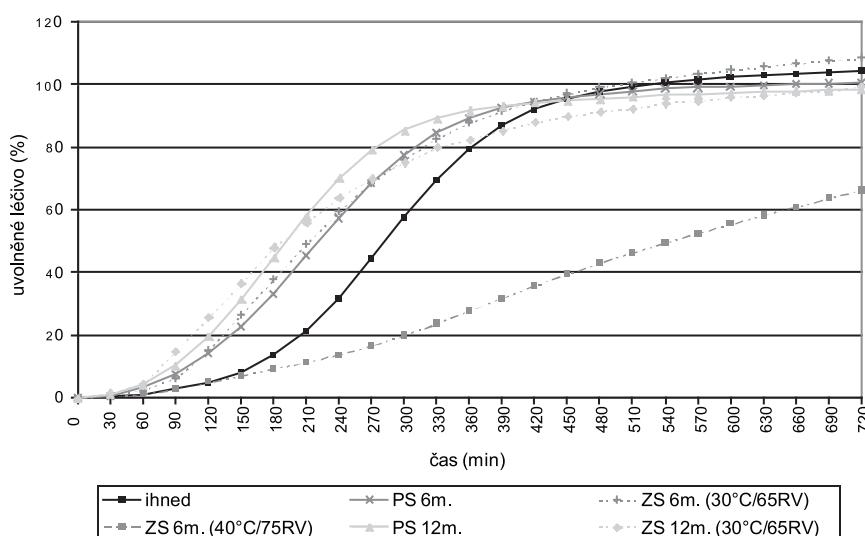
jiným typem polymeru, např. hypromelosou (HPMC) <sup>9)</sup>.

Následným krokem tedy bylo nanesení izolační vrstvy HPMC a obalení 19% ethylcelulosovým obalem. Oba procesy měly vyhovující výtěžek – 97,83 % a 94,1 %, vhodnou distribuci velikosti částic, vyrobené pelety měly dobré tokové vlastnosti s Hausnerovým faktorem blízkým 1 : 1,08 a 1,06 (tab. 1) a kulovitý tvar (obr. 2 a 3). Obsah sodné soli diklofenaku byl u pelet s izolační vrstvou 18,09 % a 14,67 % u pelet s izolační vrstvou a 19% ethylcelulosovým obalem (tab. 1). Porovnáním disolučních křivek vzorků označených DEC a DMEC v grafu 2 je vidět, že nanesením 5% meziobalu HPMC (vzorek DMEC) se rychlosť uvolňování léčiva výrazně zpomaluje.

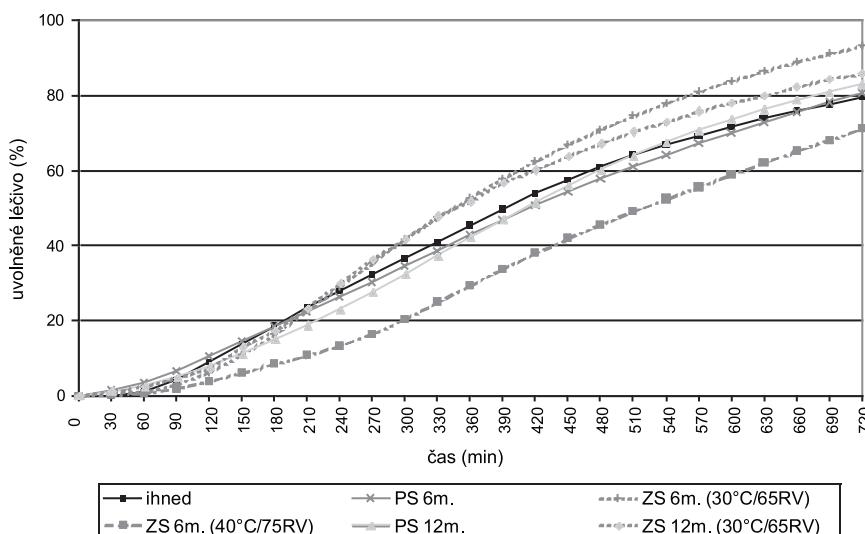
Při filmovém obalování vodnou disperzí se celistvý obal formuje částečně během vlastního procesu obalování a částečně během následného zrání filmu. Trvání tohoto přirozeného procesu lze urychlit tepelným ošetřením filmu. Použitá teplota 60 °C se zvolila podle obecného pravidla, že obal se ošetřuje při teplotě o 10–20 °C vyš-



Graf 6. Změna disolučního profile vzorku DEC 24 v závislosti na čase (disoluce v pufru)



Graf 7. Změna disolučního profilu vzorku DMEC v závislosti na čase (disoluce v pufru)



Graf 8. Změna disolučního profilu vzorku DMEC 24 v závislosti na čase (disoluce v pufru)

ší, než je minimální teplota tvorby filmu (minimum film forming temperature – MFT), která se pro ethylcelulosové disperze pohybuje kolem 40 °C<sup>2)</sup>. Vzhledem k růz-

ným informacím v dostupné literatuře bylo třeba určit vhodnou délku trvání této fáze. Z výsledků shrnutých v grafu 3 je patrné, že s prodlužující se dobou ošetření

filmu se zpomaluje rychlosť uvolňovania lečiva do 24 hodín, pri ďalšom prodloužení sa uvolňovanie lečiva opäť zrychluje. Pri zahriatí filmu nad MFT sa zvyšuje pohyblivosť polymerových řetězcov mezi ktoré pronikajú molekuly zmékčovadla. Je možné, že pri ďalšom zahrievaní filmu proniká zmékčovadlo mezi jednotlivé řetězce natolik, že narušuje interakcie mezi jednotlivými ethylcelulosovými řetězci, ktoré po ochlazení zůstávají v metastabilnom stavu<sup>15)</sup>. Na podklade získaných výsledkov sa ako optimálna dĺžka trvania této fázy zvolila doba 24 hodín.

Jako disolučné médium sa nejdŕive zvolila čističná voda, ta sa pozdĺži vzhľedom k rozpustnosti lečiva závislá na pH (voda 14,18 mg/ml; pufr o pH 6,8 0,67 mg/ml<sup>16)</sup>) zamienila za fosforečnanový pufr o pH 6,8, ktorý také lepe vystihuje prostredie střevního traktu, kde sa uvolní väčšina lečiva (graf 4).

Vyrobené vzorky pelet (DEC, DEC 24, DMEC, DMEC 24) v želatinových tobolkách a blistrech sa uložily do stabilitných boxov do tri rôznych režimov lišiacich sa teplotou (25 °C, 30 °C a 40 °C) a relativnou vzdušnou vlhkostí (60 %, 65 % a 75 %). Vzorky uložené ve stabilitném boxu pri teplotě 25 °C a 30 °C sa sledovaly po dobu 12 mesiacov. Vzorky skladované pri teplotě 40 °C sa hodnotili po dobu 6 mesiacov, obvyklou pre tento stabilitný režim. V pravidelných intervaloch sa vzorky odebíraly a provádzeli sa disoluční test ve fosforečnanovém pufru. Z grafu 5, 6 a 7 je patrné, že disoluční profily vzorku DEC, DEC 24 a DMEC skladovaných v nejnáročnejším stabilitném režimu (40 °C/75 % vzdušné vlhkosti) sa od disolučních profilů získaných z ostatních režimov liší. Dochází k výraznému poklesu rychlosťi uvolňovania lečiva. Teplota 40 °C je blízká T<sub>g</sub> Surelease, dá sa tedy predpokladať, že v průběhu skladování dotvoření kontinuálního filmu pokračuje. Z grafu 8 je vidět, že u vzorku DMEC 24 se rychlosť uvolňovania lečiva vlivem teploty a vlhkosti výrazně nemění. Kontinuální film se vytvořil při výrobě a při tepelném ošetření vzorku.

Experimentálne výsledky našej práce naznačujú, že vhodný a stabilný disolučný profil sodné soli diklofenaku v intervalu 12 hodín zajistí meziobal z HPMC a 19%

vrstva disperze ethylcelulosy, ktoré sa ošetří pri teplotě 60 °C po dobu 24 hodín.

## LITERATURA

1. Wade, A., Weller, P. J.: *Handbook of pharmaceutical excipients*. London, The Pharmaceutical Press, 1994, 651 s.
2. Poter, S. C.: *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 1989; 15), 1495-1521
3. Wallace, J. W.: In: *Encyclopedia of pharmaceutical technology* (Swarbrick, J., Boylan, J. C.), vol. 2. New York, Marcel Dekker, 1996, 319-337.
4. Hogan, J. E.: In: *Pharmaceutical coating technology* (Cole, G., Hogan, J., Aulton, M.). London and Bristol, Taylor and Francis, 1995, s. 409-438.
5. Hogan, J. E.: In: *Pharmaceutical coating technology* (Cole, G., Hogan, J., Aulton, M.). London and Bristol 1995, s. 6-52.
6. Porter, S. C., Bruno, CH. H.: In: *Pharmaceutical dosage forms: Tablets* (Lieberman, H. A., Lachman, L., Schwartz, J. B.), vol. 3, second edition. New York and Basel, Marcel Dekker, 1990, 77-159.
7. Fukumori, Y.: In: *Multiparticulate oral drug delivery* (Ghebre-Sellasie, I.). New York and Basel, Marcel Dekker, 1989, 79-111.
8. Dressman, J. B. et al.: *J. Control. Release*, 1995; 36, 251-260.
9. Sadeghi, F., Ford, J. L., Rajabi-Siahboomi, A.: *Int. J. Pharm.*, 2003; 254, 123-135.
10. Wesseling, M., Bodmeier, R.: *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 1999; 47, 33-38,
11. firemní materiály Colorcon
12. Bertocci, P. et al.: *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 2005; 37, 679-685,
13. Deasy, P. B., Law, M. F. L.: *Int. J. Pharm.*, 1997; 148, 201-209.
14. Vertommen, J., Kinget, R.: *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 1997; 23, 39-46.
15. Lippold, B. H., Sutter, B. K., Lippold, B. C.: *Int. J. Pharm.*, 1989; 54, 15-25.
16. Kincl, M., Vrečer, F., Veber, M.: *Analytica Chimica Acta*, 2004; 502, 107-113.