

Vliv tepelného ošetření ethylcelulosového filmu na rychlost uvolňování sodné soli diklofenaku z pelet

GRYZOVÁ E.¹, RABIŠKOVÁ M.¹, TOMÁŠEK V.², PROKOPOVÁ A.², CEPÁKOVÁ L.¹

¹Veterinární a farmaceutická univerzita Brno, Ústav technologie léků

²Zentiva a.s., Praha

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

SOUHRN

Vliv tepelného ošetření ethylcelulosového filmu na rychlost uvolňování sodné soli diklofenaku z pelet

Pelety opatřené obalem řídicím uvolňování 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). Rychlost uvolňování léčiva se s rostoucí dobou ošetření obalu zpočátku snižovala. Disoluční křivka vzorků ošetřovaných po dobu 24 hodin se nejvíce blížila přímce, při delším zahřívání se léčivo uvolňovalo opět rychleji. Vzorky obalených pelet naplněné do tvrdých želatinových tobolek, zabalené do blistru se uložily do tří stabilních 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 straight 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 léků 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 farmacii používá jako pojivo, látka upravující (zvyšující) viskozitu polotuhých lékových forem a zejména jako filmotvorná látka ¹⁾ – patří mezi nejčastěji používané ve vodě nerozpustné polymery pro filmové obalování pevných lékových forem ²⁾. Ethylcelulosa tvoří obaly, které maskují nepříjemnou chuť, zvyšují stabilitu přípravku a modifikují uvolňování léčiva z lékové formy ¹⁾.

Chemicky se jedná o ethylether celulosy, polymer skládající se z anhydroglukosových jednotek spojených acetylovými 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 % ¹⁾.

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[®])¹⁾. Vzhledem k ochraně životního prostředí je snaha nahrazovat organické roztoky vodnými latexovými disperzemi ³⁾. 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. Rychlost vypařování rozpouštědla závisí na velikosti volného prostoru mezi molekulami polymeru. Změňováním prostoru mezi molekulami se vypařování zpomaluje. Nakonec je volný prostor tak malý, že další vypařování rozpouštědla už není možné a utváří se pevný film ⁴⁾.

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 ⁵⁾. Po nástřiku kapaliny na pevný povrch se voda rychle vypařuje a molekuly polymeru se k sobě přibližují. Vzniká tlak vyvolaný kapilárními silami, který překonává odpudivé síly mezi oddělenými částicemi polymeru, částice se deformují a pozvolna spojují za vzniku kontinuálního filmu ⁶⁾.

Většina polymerů používaných pro filmové obalování je amorfní povahy a při obyčejné teplotě existují v tzv. sklovitém stavu. Jejich vlastností jsou podobné anorganickému sklu – jsou křehké a tvrdé ⁶⁾. 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 ⁷⁾, polymer se stává měkkým a flexibilním ⁶⁾. Teplota sklovitého přechodu ethylcelulosy je, stejně jako u většiny polymerů, velmi vysoká 125–133 °C ⁸⁾. Po přidání změkčovadla se tato teplota výrazně sníží (T_g pro film složený z ethylcelulosy a 24 % dibutylsebakátu je 44 °C ⁸⁾). Aby se kontinuální film mohl vytvořit, musí použitá teplota procesu dosahovat minimálně T_g ⁶⁾.

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 ⁸⁾ po 24 hodin ⁹⁾. V literatuře lze nalézt informace, že v případě vynechání ošetření filmu je tento například citlivý na změny pH disolučního média ⁸⁾. Jiné studie tvrdí, že ošetření filmu nemá na disoluční profil žádný vliv ^{2,9)}. Pro tepelné ošetření obalů z vodné disperze Surelease se nejčastěji uvádí teplota 60 °C ^{2,9,10)}.

Cílem této práce bylo zjistit, jakým způsobem ovlivňují disoluční profil léčiva z pelet opatřených ethylcelulosovým obalem (Surelease[®]) následující faktory: množství nanášené 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 mikrokrytalické celulosy Celphere 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 ¹¹⁾ (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 % diklofenaku 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 · 10⁵ Pa, nástřikovou rychlostí 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 nanasla izolační vrstva z Methocelu E ve formě 6% vodného roztoku, při teplotě produktu 40 °C a rychlosti nástřiku 10–20 g/min. Hmotnost naneseného meziobalu tvořila 5 % hmotnosti pelet.

Obalení pelet vodnou disperzí ethylcelulosity

Vodnou disperzí ethylcelulosity, naředěnou dle doporučení výrobce tak, že obsahovala 15 % polymeru, se obalily 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 nástřikovou rychlostí 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), druhá polovina vzorků zůstala 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 zabalily do blistrů tvořených z polyvinylchloridové a hliníkové folie.

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

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

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 ³)	1,4993±0,0006	1,4710±0,0300	1,3958±0,0400	1,4119±0,0400
Hausnerův faktor	1,08	1,08	1,06	1,06
faktor kulatosti	0,8826±0,0177	–	–	–
obsah léčiva (%)	19,19±0,29	18,09±0,39	14,67±0,54	15,58±0,35
% částic	89,9	99,7	99,7	99,6
o velikosti (mm)	0,5–1,0	0,5–1,25	0,5–1,25	0,5–1,25

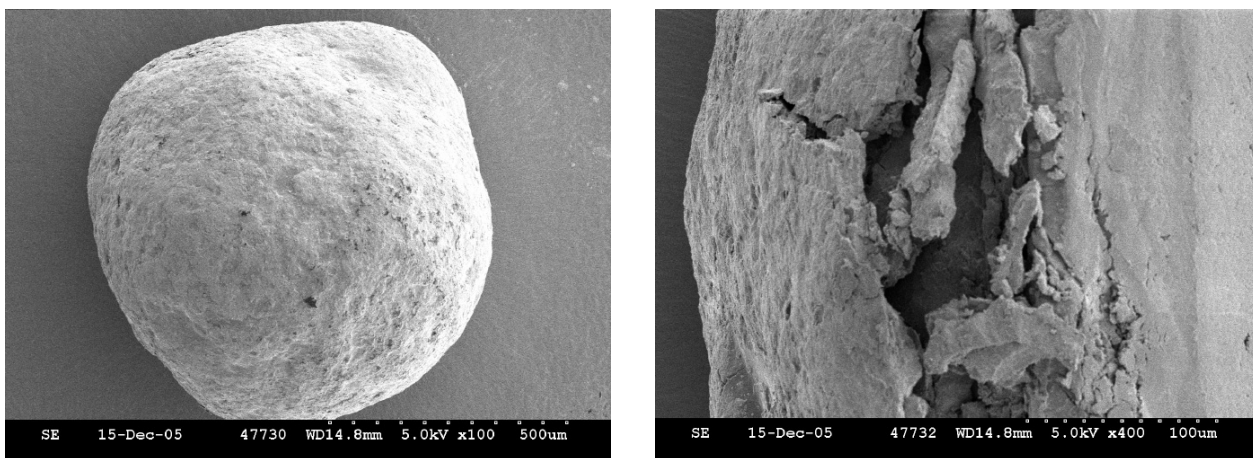
Hodnocení jakostních parametrů pelet

U vyrobených náhodně vybraných aktivních i neobalených pelet se hodnotila distribuce velikosti částic (zařízení pro síťovou 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 & compresion tester typ C5, Engineering systems, Velká Británie, n=10), hustota (heliový pyknometr Pycnomatic – ATC, Porotec GmbH, Německo, n=3) a obsah léčivé látky (spektrofotometr Lambda 25, Perkin Elmer Instruments, USA, vlnová délka 276 nm, n=3).

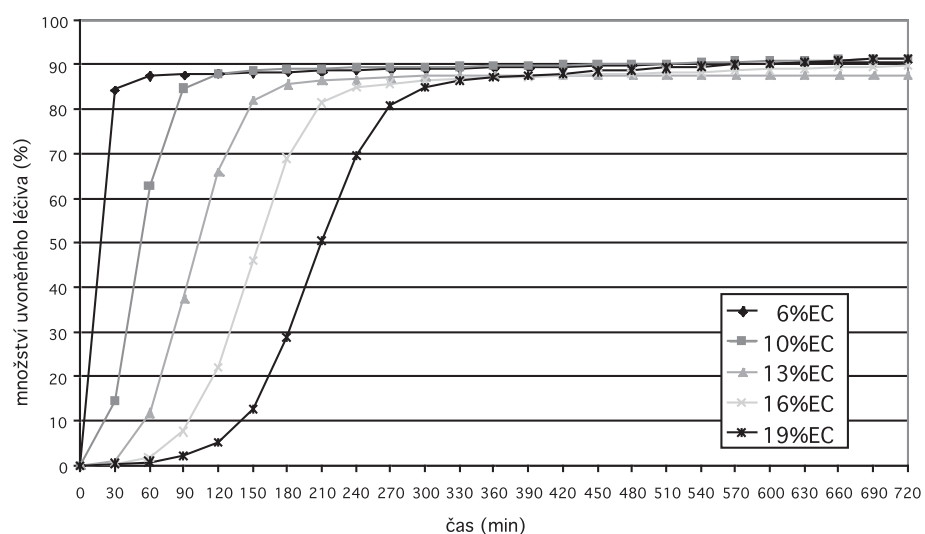
U hotových obalených vzorků se provedla zkouška disoluce na zařízení Sotax AT 7 Smart (Sotax, Švýcarsko) ve vodě a fosforečnanovém pufru o pH 6,8. Voda je nejčastěji používaným disolučním prostředím, ale protože je rozpustnost sodné soli diklofenaku závislá na pH, provedla se disoluční zkouška také při pH 6,8, tj. pH hodnotě lépe odpovídající prostředí střevního traktu, kde se většina léčiva uvolní¹²⁾. 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, rychlost míchadla 100 otáček za minutu. Množství uvolněného léčiva se stanovovalo spektrofotometricky při vlnové délce 276 nm.

VÝSLEDKY A DISKUZE

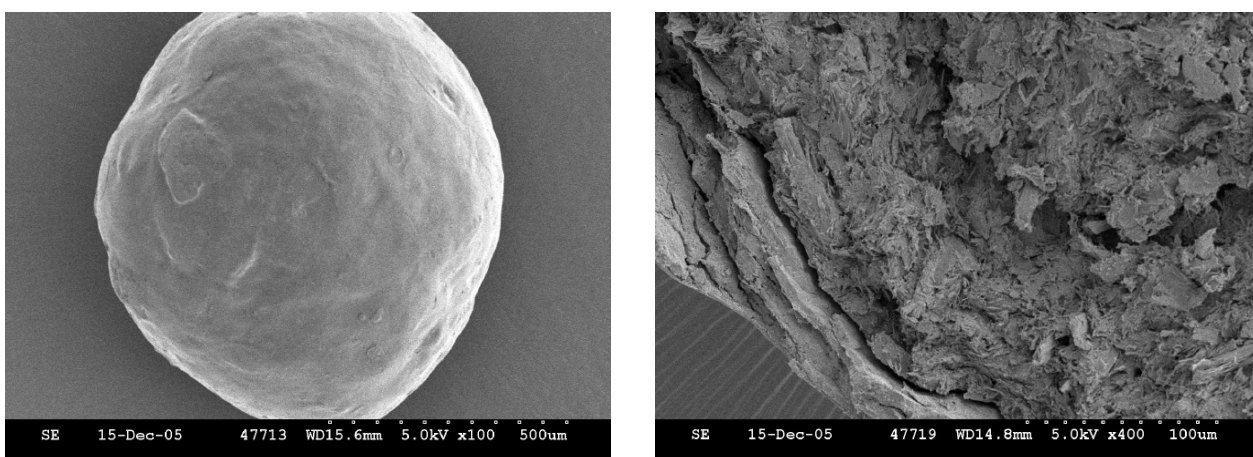
První část experimentální práce se zaměřila na výrobu pelet s teoretickým obsahem 20 % sodné soli diklofenaku vrstvením suspenze léčiva na inaktivní jádra ve fluidním zařízení typu Wurster. Výroba šarží neobalených pelet proběhla za stejných formulačních i procesních podmínek. Výtěžek procesů byl dobrý – 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 a souvislý obal,



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



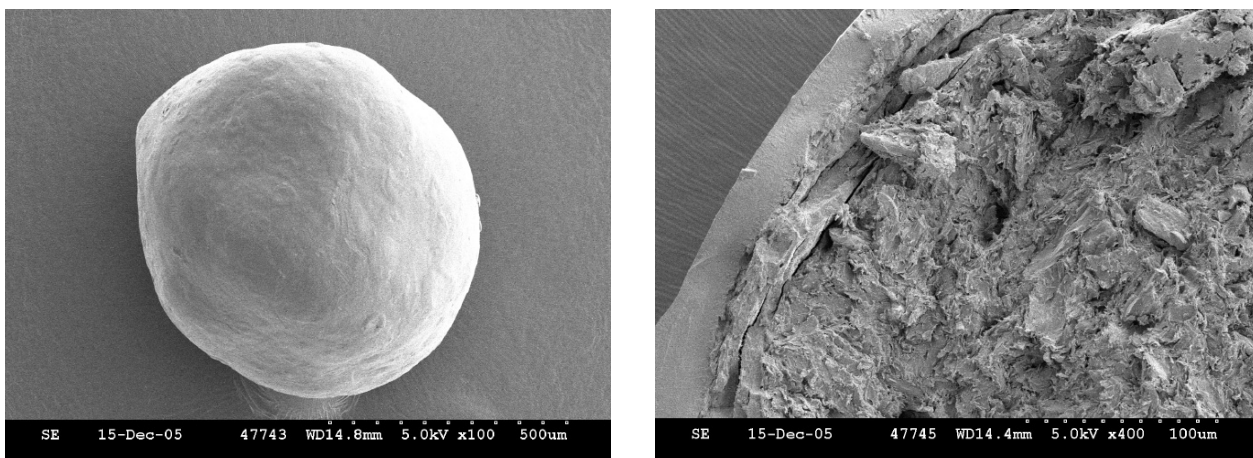
Graf 1. Rychlost uvolňování sodné soli diklofenaku v závislosti na množství naneseného obalu (disoluční medium čištěná voda)



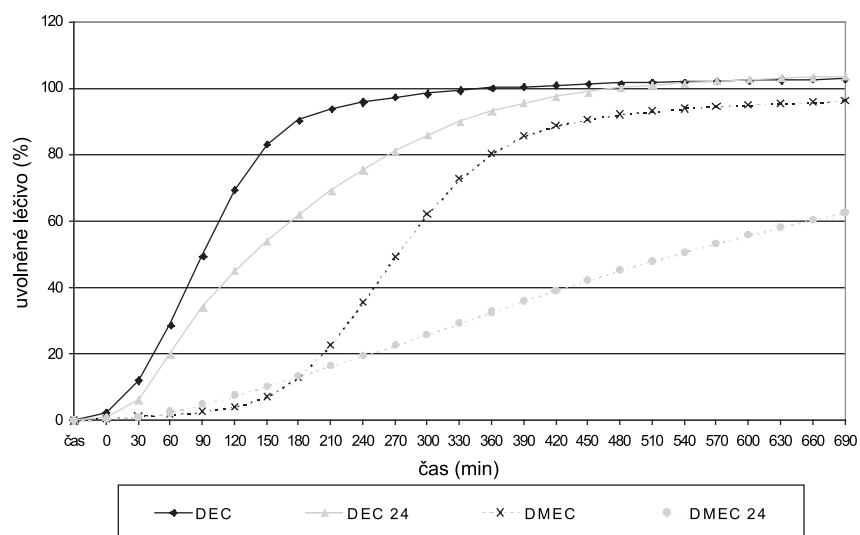
Obr. 2. Pelety s nanesenou izolační vrstvou (celkový pohled a řez, na řezu je patrná vrstva léčiva s meziobalem a jádro, zvětšeno 100× a 400×)

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

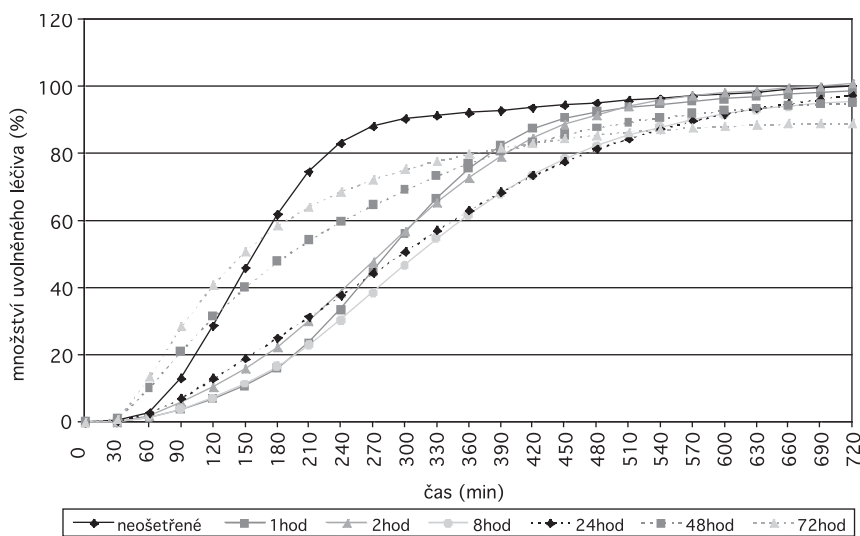
faktor (1,08) (tab. 1, obr. 1). Pyknometrická hustota pelet měla hodnotu 1,4993 g/cm³, obsah léčiva vyrobených pelet byl 19,19 % (tab. 1). Z výsledků je patrné, že zvolený výrobní proces poskytuje pelety vyhovujících vlastností – pelety jsou kulaté (faktor kulatosti >0,8)¹³⁾, mají vyho-



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×)



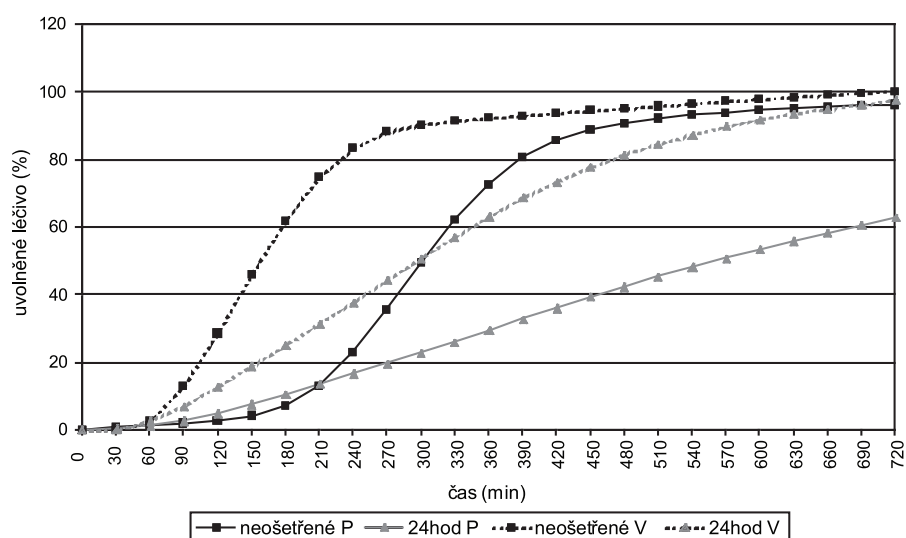
Graf 2. Rychlost uvolňování sodné soli diklofenaku v závislosti na době ošetření obalu a použití meziobalu (disoluční medium pufr)



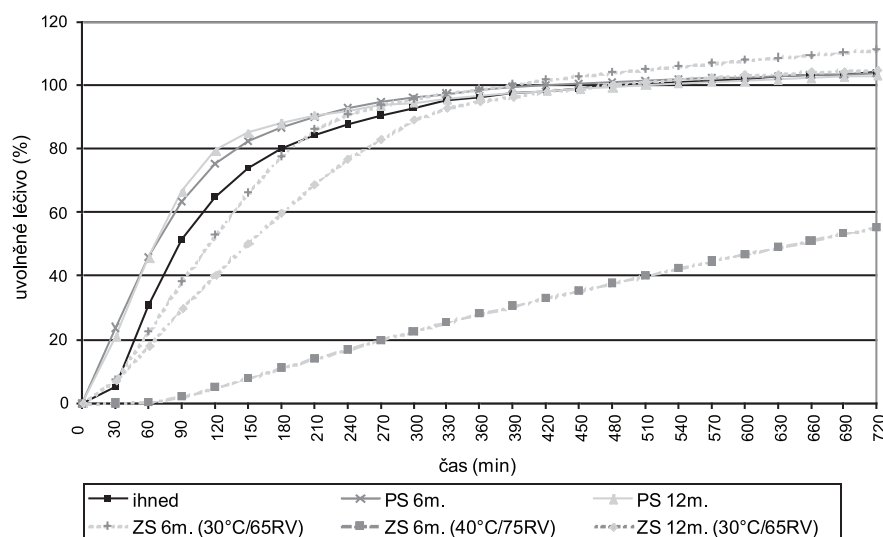
Graf 3. Rychlost uvolňování diklofenaku sodného v závislosti na době ošetření obalu (vzorek DMEC)

vující oděr (<1,7 %) ¹⁴⁾ a tokové vlastnosti (malý rozdíl mezi sypanou 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 nanese 6–19 %



Graf 4. Rychlost uvolňování léčiva ze vzorku DMEC v závislosti na době ošetření obalu a zvoleném disolučním médiu (medium voda označeno V, pufr o pH 6,8 označeno P)



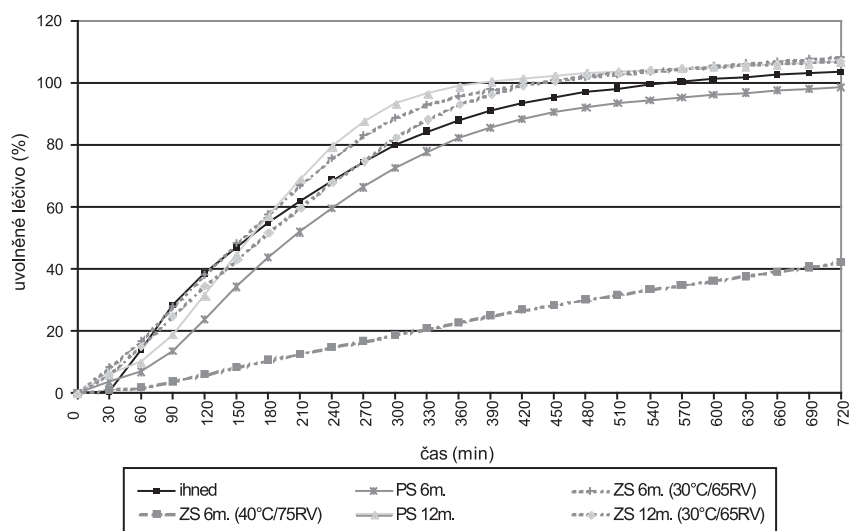
Graf 5. Změna disolučního profilu vzorku DEC v závislosti na čase (disoluce v pufru)

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 rychlost uvolňování léčiva a prodlužuje se trvání tzv. lag fáze, tj. fáze zpoždění začátku uvolňování léčiva. Při porovnání disolučních profilů těchto 5 vzorků se jako nejpříjemnější jevil 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 vytvářet po zvlhčení póry. Možné řešení problému představuje nanesení izolační vrstvy, tzv. meziobalu, tvořeného

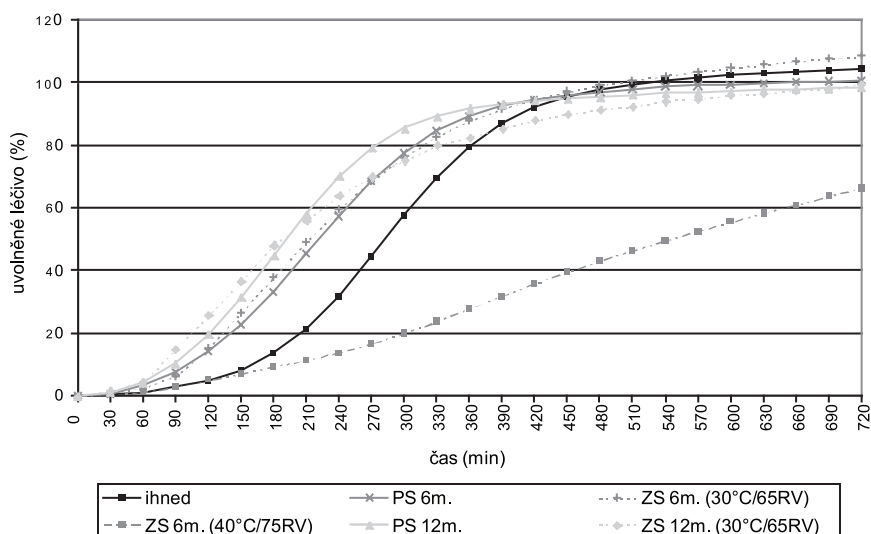
jiným typem polymeru, např. hypromelosou (HPMC) ⁹⁾.

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 velikostí 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 rychlost uvolňování léčiva výrazně zpomaluje.

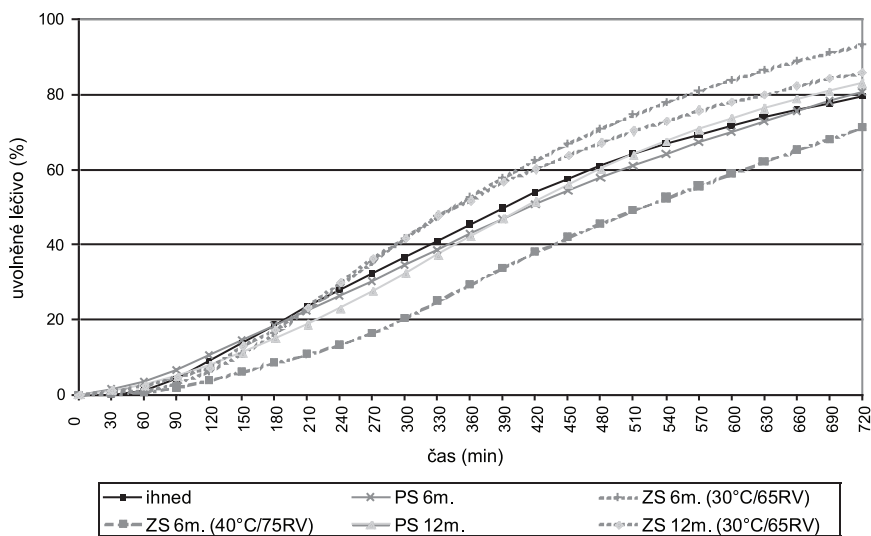
Při filmovém obalování vodnou disperzí se celistvý obal formuje částečně během vlastního procesu obalování a částečně během následného zrání filmu. Trvání tohoto přirozeného procesu lze urychlit tepelným ošetřením filmu. Použitá teplota 60 °C se zvolila podle obecného pravidla, že obal se ošetřuje při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



Graf 6. Změna disolučního profilu 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 ethylceluloso- vé disperze pohybuje kolem 40 °C²⁾. Vzhledem k různým

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 rychlost uvolňování léčiva do 24 hodin, při dalším prodloužení se uvolňování léčiva opět zrychluje. Při zahřátí filmu nad MFT se zvyšuje pohyblivost polymerních řetězců mezi které pronikají molekuly změkčovadla. Je možné, že při delším zahřívání filmu proniká změkčovadlo mezi jednotlivé řetězce natolik, že narušuje interakce mezi jednotlivými ethylcelulosovými řetězci, které po ochlazení zůstávají v metastabilním stavu¹⁵⁾. Na podkladě získaných výsledků se jako optimální délka trvání této fáze zvolila doba 24 hodin.

Jako disoluční médium se nejdříve zvolila čištěná voda, ta se později vzhledem k rozpustnosti léčiva závislé na pH (voda 14,18 mg/ml; pufr o pH 6,8 0,67 mg/ml¹⁶⁾) zaměnila za fosforečnanový pufr o pH 6,8, který také lépe vystihuje prostředí střevního traktu, kde se uvolní většina léčiva (graf 4).

Vyrobené vzorky pelet (DEC, DEC 24, DMEC, DMEC 24) v želatinových tobolkách a blistrech se uložily do stabilitních boxů do tří různých režimů lišících se teplotou (25 °C, 30 °C a 40 °C) a relativní vzdušnou vlhkostí (60 %, 65 % a 75 %). Vzorky uložené ve stabilitním boxu při teplotě 25 °C a 30 °C se sledovaly po dobu 12 měsíců. Vzorky skladované při teplotě 40 °C se hodnotily po dobu 6 měsíců, obvyklou pro tento stabilitní režim. V pravidelných intervalech se vzorky odebíraly a prováděl se disoluční test ve fosforečnanovém pufru. Z grafů 5, 6 a 7 je patrné, že disoluční profily vzorků DEC, DEC 24 a DMEC skladovaných v nejnáročnějším stabilitním režimu (40 °C/75 % vzdušné vlhkosti) se od disolučních profilů získaných z ostatních režimů liší. Dochází k výraznému poklesu rychlosti uvolňování léčiva. Teplota 40 °C je blízká T_g Surelease, dá se tedy předpokládat, že v průběhu skladování dotvoření kontinuálního filmu pokračuje. Z grafu 8 je vidět, že u vzorku DMEC 24 se rychlost uvolňování léčiva vlivem teploty a vlhkosti výrazně nemění. Kontinuální film se vytvořil při výrobě a při tepelném ošetření vzorku.

Experimentální výsledky naší práce naznačují, že vhodný a stabilní disoluční profil sodné soli diklofenaku v intervalu 12 hodin zajistí meziobal z HPMC a 19%

vrstva disperze ethylcelulosity, které se ošetří při teplotě 60 °C po dobu 24 hodin.

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.