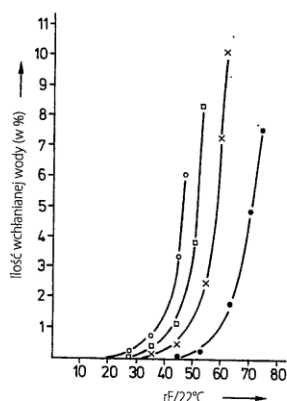


wyłącznie dzięki powlekanii środkami tworzącymi filmy rozpuszczalne w jelicie cienkim, a odporne na działanie soku żołądkowego, np. ftalanem octanem celulozy. Powlekanie kapsulek żelatynowych środkami tworzącymi film nie jest łatwe z powodu dużych skłonności osłonek kapsulek żelatynowych do pęcznienia. Ponadto na ogół środki tworzące tego typu filmy cechują się słabą przyczepnością do żelatyny. Zadowolające powłoki można zatem uzyskać tylko wtedy, gdy zastosowano najlepszy w danym przypadku środek zmiękczający, a wielkość jego dawki starannie wybrano i uprzednio sprawdzono.

## 7. Problemy biofarmaceutyczne

Zarówno działanie miejscowe, jak i systemowe wymaga uwolnienia substancji czynnej z docelowej formy leku. W przypadku preparatów sproszkowanych oznacza to konieczność rozpuszczenia, w granulatach, kapsułkach czy tabletkach konieczny jest rozpad formy leku, o ile nie uwzględniono opóźnionego uwalniania substancji czynnej (rozdz. 16) lub odporności na działanie soku żołądkowego (podrozdz. 5). Szybkość uwalniania substancji czynnej jest w szerokim zakresie uzależniona od czynników farmaceutyczno-technologicznych i kontrolowana przez nie (rozdz. 7, podrozdz. 4.2.2). W przypadku stałych docelowych form leków można stwierdzić, co następuje:

- jeśli **granulaty** nie pełnią funkcji koniecznego etapu pośredniego w procesie produkcji tabletek, to zwłaszcza w przypadku preparatów musujących w wyniku sieciowania poprzecznego żelatyny należy liczyć się z możliwością szybkiego uwalniania substancji czynnej;
- w **kapsułkach** zawierających sproszkowane wypełnienie jest mniejsza gęstość materiału niż w tabletkach. Rodzaj i właściwości wypełnienia mogą jednak wpływać na proces uwalniania substancji czynnej, przez co preparaty w postaci kapsulek, dotyczy to zwłaszcza kapsulek wykonanych z twardej żelatyny, nie zawsze cechują się lepszym uwalnianiem substancji czynnej niż tabletki. Oznacza to, iż konieczna jest również optymalizacja kapsulek zawierających sproszkowany środek powodujący rozerwanie kapsułki lub optymalizacja zwilżalności;
- w wyniku przeprowadzenia preparatu w postać **tabletek** następuje wyraźne zmniejszenie powierzchni cząstek substancji czynnej dostępnej dla soków trawiennych. Szybko działające table-



Ryc. 14.52. Izotermie sorpcji dla kapsulek żelatynowych (Fahrig, Hofer, 1983). Objasnienia:  
 ○—○—○ masa MŻ-gliceryna,  
 □—□—□ masa MŻ-gliceryna-sorbitol,  
 x—x—x masa MŻ-sorbitol,  
 ●—●—● kapsułki wykonane z twardej żelatyny (MŻ – kapsułki wykonane z miękkiej żelatyny)

ki muszą zatem rozpadać się już w żołądku. Występuje wówczas sytuacja porównywalna do obserwowanej w przypadku wodnej zawiesiny, o ile nie występują problemy związane z nawilżaniem;

- w produkcji **tabletek powlekanych** należy uwzględnić dodatkowy czas potrzebny na rozpuszczenie, uzyskanie przepuszczalności przez powłokę lub na mechaniczne zniszczenie powłoki. Osłabienie farmakodynamiki i farmakokinetyki substancji czynnej, które może objawiać się nie tylko nieuniknionym opóźnieniem wchłaniania substancji czynnej, ale także zmniejszeniem ilości wchłanianej substancji czynnej, występuje często w przypadku **preparatów odpornych na działanie soku żołądkowego**. Po rozpuszczeniu powłoki w górnym odcinku jelita cienkiego czas przejścia formy leku przez jelita może się okazać niewystarczający do całkowitego wchłonięcia substancji czynnej przez organizm.

## 8. Kontrola jakości stałych form leków

Badania jakości stałych form leków na etapach od rozwoju formy leku aż do kontroli procesowej i kontroli końcowej form gotowych obejmują przytoczone poniżej analizy (tab. 14.6).

### Specjalne metody kontroli jakości stałych form leków

**Czas rozpadu** przyjmowanych doustnie stałych form leków wyznacza się w specjalnym urządzeniu do badania czasu rozpadu, w temperaturze od 36 do 38°C (ryc. 14.53). Aparat do wyznaczania czasu rozpadu jest również opisany w farmakopei.

W urządzeniu do wyznaczania czasu rozpadu bada się jednorazowo sześć tabletek lub innych, stałych, docelowych form leków. Wyznaczony czas rozpadu odnosi się do cieczy stosowanej w badaniu i jest to moment, w którym cząstki przechodzą przez sita znajdujące się w dnach rurek umieszczonych wewnątrz urządzenia. Za pomocą tej metody nie można wyznaczyć szybkości rozpuszczenia ani badać uwalniania substancji czynnej (rozdz. 4, podrozdz. 2.3.6 oraz rozdz. 7, podrozdz. 6.2).

W zależności od rodzaju docelowej formy leku lub przewidzianej dla danego leku drogi jego podawania w aparacie do wyznaczania czasu rozpadu mogą znaleźć zastosowanie różne cieczy, np. roztwór HCl o stężeniu 0,1 mol/l lub roztwory buforowe itd. Perforowane tarcze bądź koła wykonane z pleksiglasu, nakładane na rurki zawierające badane tabletki, powinny wyciskać cząstki przez sita denne i umożliwiać jednoznaczne określenie punktu końcowego badania.

Farmakopea stawia zamieszczone w tabeli 14.7 **wymagania dotyczące czasu rozpadu tabletek i kapsulek**.

Badanie odporności na działanie soku żołądkowego przeprowadza się w dwóch etapach – pierwszy etap w roztworze HCl, a drugi – bezpośrednio po zakończeniu pierwszego, w roztworze buforowym o pH 6,8. Tego typu badanie odporności na działanie soku żołądkowego ma tę wadę, że nie można jednoznacznie stwierdzić, czy dochodzi do wnikania stosowanej w badaniu cieczy do rdzeni tabletek lub kapsulek, jeśli można obserwować tylko zewnętrzne cechy danej formy leku. Fakt ten może okazać się wadą w przypadku badań substancji czynnych wrażliwych na działanie kwasów.

Tabela 14.6. Metody analityczne stosowane w badaniach kontroli jakości preparatów sproszkowanych, granulatów, tabletek i kapsulek

|  |  |
|--|--|
| Wyznaczanie gęstości (podrozdz. 2.1.4)   | gęstość nasypowa lub objętość nasypowa, gęstość lub objętość po ugnieceniu, gęstość obserwowana, gęstość rzeczywista |
| Porowatość (podrozdz. 2.1.5)   |  |
| Właściwości związane z przepływem (podrozdz. 2.1.1) (wpływ rdzenia i masy)   |  |
| Wielkość cząstek (podrozdz. 2.1.2):<br>analizy sitowe,<br>metody mikroskopowe i mikroskopia elektronowa,<br>metody oceny powierzchni,<br>metody elektroniczne (licznik Coultera),<br>metody oparte na rozpraszaniu lub dyfrakcji promieni świetlnych |  |
| Jakościowe badania krystalograficzne (Polimorfizm) lub stan bezpostaciowy (rozdz. 4, podrozdz. 2.2.2)  |  |
| Rozpuszczalność, prędkość rozpuszczania i uwalniania substancji czynnej (rozdz. 4, podrozdz. 2.3.4 i 2.3.6 oraz rozdz. 7, podrozdz. 6.2 i 4.2.2)   |  |
| Czas rozpadu, odporność na działanie soku żołądkowego:   |  |
| Zawartość wody lub wilgoci,  |  |
| Higroskopijność, izotermie sorpcji (rozdz. 5, podrozdz. 2.6.1)   |  |
| Odporność mechaniczna (twardość, odporność na zgniatanie, ściskanie, rozciąganie, skręcanie i badania przyczepności)   |  |
| Dokładność dozowania: jednorożność zawartości (ang. <i>content uniformity</i> )  |  |
| Odporność ścian kapsulek   |  |

Istnieje wiele metod umożliwiających wyznaczenie **zawartości wilgoci lub wody**. Problem stanowi w tym przypadku wiązanie wody na powierzchni materiału z różną siłą (rozdz. 5, podrozdz. 2.6).

Do **metod grawimetrycznych** zalicza się odparowanie wilgoci pod wpływem dostarczanego ciepła w suszarkach lub piecach do suszenia z przepływem powietrza, np. umożliwiający szybkie badanie analizator zawartości wody Brabender, w pistoletach suszących oraz na wagach z promiennikami podczerwieni, np. waga Ultra-X oraz waga Toppana. Za pomocą tych metod nie można jednak rozróżnić wody i rozpuszczalników organicznych.

Tabela 14.7. Farmakopealne wymagania dotyczące czasu rozpadu tabletek i kapsułek

| Forma leku  | Ciecz stosowana w badaniu  | Czas (w min)                                |
|---|--|---|
| Tabletki niepowlekane                                     | woda, 36–38°C  | 15  |
| Tabletki musujące   | woda, 15–25°C  | 5   |
| Tabletki powlekane (drażetki)                             | woda, 36–38°C<br>0,1 mol · l <sup>-1</sup> HCl, 36–38°C                                      | 60<br>60*                                   |
| Tabletki powlekane filmem                                 | woda lub 0,1 N HCl, 36–38°C  | 30  |
| Tabletki i kapsułki odporne na działanie soku żołądkowego | 0,1 mol · l <sup>-1</sup> HCl<br><br>następnie: roztwór buforu fosforanowego pH 6,8, 36–38°C | brak rozpadu w czasie 120–180 min<br><br>60 |
| Kapsułki (wykonane z miękkiej i twardej żelatyny)         | woda**, 36–38°C  | 30  |

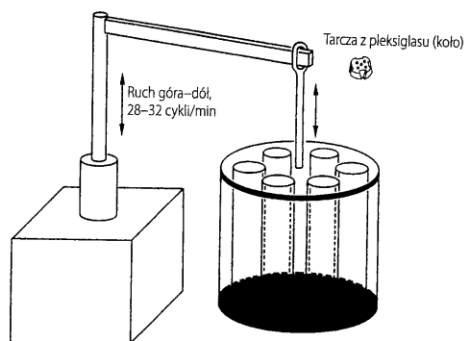
\* Badanie wykonywane tylko wtedy, gdy wyniki uzyskane dla badania prowadzonego w wodzie nie odpowiadały wymaganiom.  
\*\* W uzasadnionych i dopuszczalnych przypadkach stosowano kwas solny (0,1 mol · l<sup>-1</sup>) lub szczyzny sok żołądkowy.

Metodą grawimetryczną niewykorzystującą źródła ciepła jest suszenie w eksykatorze, przy czym prężność pary nasyconej nad suszonym materiałem obniża się przez zastosowanie środka suszącego i/lub próżni.

Pośrednimi metodami wyznaczania wilgotności są pomiary równowagowej wilgotności względnej na materiale higroskopijnym dokonywane za pomocą higrometrów włosowatych, psychrometrów, higrometrów wykorzystujących chlorek litu oraz higrometrów punktu rosy.

**Higrometr włosowaty** wykorzystuje właściwość odłuszczenia włosów lub włókien syntetycznych, jaką jest zmiana ich długości wraz ze zmianą wilgotności powietrza. Higrometry tego typu należy kalibrować co pewien określony czas.

**Psychrometr** składa się z dwóch termometrów. Kulisty zbiornik rtęci jednego z tych nich jest owinięty zwilżoną tkaniną. Jeśli wokół kulistych zbiorników z rtęcią obu termometrów przepływa powietrze, w zależności od zawartości wilgoci w powietrzu wilgość zawarta w tkaninie darwie szwajcji lub wol-



Ryc. 14.53. Urządzenie do wyznaczania czasu rozpadu. Wersja zawierająca sześć rurek umożliwiających umieszczenie w nich badanych, docelowych, stałych form leku nad sitami dennymi, zanurzenie w termostatowanym w temperaturze 36–38°C roztworze, całość zaś jest na ogół umieszczana w szklanym pojemniku o pojemności 1 l

niej i proporcjonalnie do szybkości parowania wymienia większą lub mniejszą ilość ciepła z otoczeniem. Różnica temperatur wskazywanych przez oba termometry nosi nazwę różnicy psychrometrycznej będącej miarą wilgotności względnej powietrza. Dzięki równaniu psychrometru Sprunga można nie tylko obliczyć wilgotność względną powietrza, ale także wyprowadzić monogramy, skonstruować suwaki do obliczania wilgotności względnej powietrza i tabele, za pomocą których odczytuje się wartość wilgotności względnej w ciągu kilku sekund, jeżeli znana jest wartość różnicy psychrometrycznej.

Zasada działania **higrometru wykorzystującego chlorek litu** opiera się na higroskopijności chlorku litu oraz na zjawisku przewodnictwa elektrycznego roztworów tego związku. Higrometr taki składa się z czujnika temperatury otoczonego włóknem szklanym zwilżonym nasyconym roztworem chlorku litu. Włókno to jest dodatkowo owinięte drutem srebrnym lub platynowym, do którego można przykładać prąd zmienny o niskim napięciu. Jeśli przez tego typu spiralę drucianą płynie prąd, wówczas jego część płynie także przez włókno nasycone roztworem chlorku litu. Roztwór ten jednocześnie się nagrzewa, co powoduje z kolei wyparowanie części obecnej w nim wody, a następnie zatęży się lub dochodzi do krystalizacji soli. Zjawiska te wpływają na wzrost wartości oporu elektrycznego, spadek natężenia prądu, a co za tym idzie – również temperatury. Ponieważ włókno szklane nasycone roztworem chlorku litu jest naprężone z powodu swojej higroskopijności, to aby w otaczającym go powietrzu ustala się równowagowa wilgotność względna, konieczne jest określenie natężenia prądu płynącego w obwodzie lub określona energia cieplna ogrzewająca układ. Mierzona wartość owego natężenia prądu może być wykorzystana jako pośrednia miara wilgotności względnej powietrza.

Zasada działania **higrometru punktu rosy** jest bardzo prosta. Główny element tego przyrządu stanowi metalowe zwierciadło, które jest poddane schładzaniu. Jeśli w trakcie schładzania zostanie przekroczona temperatura punktu rosy lub stężenie nasycenia otaczającej higrometr atmosfery wodą, wówczas zwierciadło pokrywa się nalotem rosy, a wartość temperatury powietrza w punkcie rosy daje, zgodnie z diagramem *h, x* (rozdz. 5, podrozdz. 2.6.1), wartość wilgotności względnej powietrza.

W **pomiarach stałych dielektrycznych**, czyli dielektrometrii, do określenia wilgotności wykorzystuje się różnicę wartości stałych dielektrycznych ośrodków – większą w przypadku wody i mniejszą, gdy chodzi o produkty zawierające wilgoć. Metody te mają taką zaletę, że wartości wilgotności względ-

nej uzyskuje się w ciągu kilku sekund. Problemem natomiast jest fakt, iż na wyniki pomiarów wpływają nie tylko wartości przewodnictwa właściwego danego produktu, ale również grubość badanej warstwy lub zakres wielkości cząstek. Oznacza to, iż należy sporządzać osobne krzywe kalibracyjne nie tylko dla różnych substratów, ale również dla tego samego substratu, różniącego się w danych próbkach zakresami wielkości cząstek.

**Metody pomiaru wilgotności w oparciu o spektroskopię IR oraz spektroskopię w zakresie mikrofalowym** wykorzystują zjawisko absorpcji promieniowania w obszarze specyficznych zakresów pomiarowych, umożliwiających ilościowe wyznaczanie wilgoci.

**Wyznaczanie zawartości wody metodą Karla Fischera** polega na jodometrycznym miareczkowaniu substratów zawierających wodę oraz odpowiednich, bezwodnych ekstrahentów. Wyniki tego typu analizy mogą być zaburzane przez materiał próbki zdolny do wchodzenia w reakcję z jodem. Ponadto woda może nie zostać całkowicie wyekstrahowana, np. gdy dany środek ekstrakcyjny ma zbyt słabe działanie, aby zniszczyć wiązania wiążące wodę z danym materiałem i ilościowo ją wyekstrahować.

**Odporność mechaniczną** stałych form leków, zwłaszcza tabletek, można oceniać na podstawie badania odporności na zginanie i skręcanie, a także przeprowadzając pomiary twardości bądź badania przyczepności albo ścieralności.

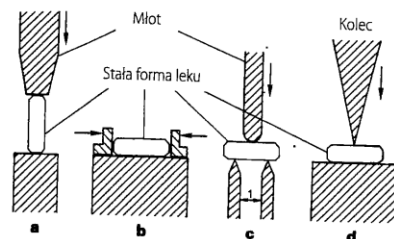
Przez pojęcie **badania odporności na zginanie** należy rozumieć badanie polegające na doprowadzeniu do pęknięcia tabletki, spowodowanego działaniem określonych sił. Na ogół w badaniach tego typu mierzy się wartości sił działających radialnie lub wzdłuż średnicy tabletki w momencie rozerwania próbki. W zależności od tego, czy w rozpatrywanym przypadku działały siły rozciągające czy ściskające próbkę, mówimy o **odporności na rozciąganie** lub **zginanie**. W handlu jest duży wybór urządzeń umożliwiających badanie odporności stałych form leków na zginanie i opartych na rozmaitych zasadach działania (ryc. 14.54). Należy pamiętać, że różnice konstrukcyjne aparatów mogą być przyczyną błędów pomiarowych oraz że nawet urządzenia tego samego typu mogą dawać znacznie odbiegające od siebie wyniki. Szczególnie wyraźny jest na przykład wpływ badacza na wynik badania w przypadku urządzeń sterowanych ręcznie, w zależności od tego, czy urządzenie jest obsługiwane szybko, czy też wolno. Pracujące wiarygodnie urządzenia automatyczne umożliwiające pomiary odporności na zginanie muszą być zatem wyposażone w silnik pra-

cujący synchronicznie. Podczas przenoszenia siły na poddawaną badaniu stałą formę leku zawsze należy pamiętać o stratach energii będących wynikiem tarcia oraz o zmianach powodowanych przez to tarcie. Czynniki te mogą w znacznym stopniu zafałszowywać wyniki pomiarów, zwłaszcza w przypadku obecności zanieczyszczeń, np. kurzu lub pyłu.

Kolejny problem stanowi prawidłowe nazwanie sił lub ciśnień, ewentualnie przypisanie sensu fizycznego tym siłom. Z powodu różnic w kształcie i wielkości badanych tabletek nie zawsze można dokładnie określić powierzchnie ruchu lub styku między tabletką a młotem lub kołcem urzędzenia. Bardziej odpowiednim wyjściem może być zatem potraktowanie tego typu badań jako badań czy pomiarów umownych i podawanie ich wyników w postaci bezwymiarowej, zamieszczając jednocześnie dokładniejszy opis ich wykonania. To, które metody badawcze lub który sposób ich wykonania należy wybrać, zależy przede wszystkim od rodzaju i kształtu tabletek oraz od określonych kryteriów stosowności metody. Na przykład badania odporności na zginanie owalnych i podłużnych tabletek można prowadzić wzdłuż ich osi podłużnych lub poprzecznych. W przypadku tabletek, które pacjent powinien dzielić lub które przewidziano do opakowań dozujących przez wyciskanie, z przyczyn technicznych uzasadnione jest przeprowadzenie badania odporności tabletek na skręcanie. W badaniu tym sprawdza się odporność tabletki, ustawionej wzdłuż swojej osi między dwiema podporami, na działanie siły umiejscowionej w środku tabletki (ryc. 14.54c).

Przeprowadzając badania twardości, w powierzchni badanej stałej formy leku wbija się ostry kołec lub igłę (ryc. 14.54d). W taki sposób określa się wytrzymałość powierzchni na przebicie przez zakończone kołcem lub mające stożkowaty kształt instrumenty pomiarowe. Te metody badawcze opierają się na identycznych zasadach, co techniczne metody wyznaczania twardości według Shore'a, Brinella czy Vickersa. Przyrządem badawczym jest zaś jeden z typów penetrometru.

**Ścieralność** tabletek ma szczególnie istotne znaczenie dla dalszej ich obróbki oraz podczas ich pakowania. Łatwo ulegające ścieraniu rzenie nie nadają się na przykład do poddawania powlekaniam. W przypadku produktów o silnym działaniu zbyt duża ilość obecnego w preparacie pyłu może działać nie tylko obciążająco na organizm zarówno pacjenta, jak i personelu, ale także wręcz toksycznie. W celu określenia ścieralności badany materiał umieszcza się w obracających się bębnach lub przez



Ryc. 14.54. Badanie odporności mechanicznej stałych form leków, zwłaszcza tabletek;

a – siła działająca na tabletkę umieszczoną pionowo między dwoma młotami lub między młotem a kowadłem; b – siła działająca na tabletkę umieszczoną poziomo między dwiema zaciskającymi się szczękami; c – siła działająca na tabletkę umieszczoną na dwóch podporach (1 – zmienna odległość), badanie odporności na skręcanie; d – siła działająca w postaci kołca lub igły, naciskającej na powierzchnię poziomo leżącą tabletki, badanie twardości

określony czas poddaje się go obciążeniu mechanicznemu i wazy się starty z niego pył. W przypadku granulatu przed badaniem i po nim dodatkowo należy wykonać analizę sitową materiału i porównać ze sobą wyniki celem stwierdzenia ewentualnych różnic. Jeśli mamy do czynienia z bardzo twardym granulem, w bębnie wraz z badaną próbką umieszcza się także kulki lub kostki ułatwiające ścieranie.

**Badanie jednorodności odporności ścian kapsułek** najlepiej jest przeprowadzać, dokonując pomiarów mikroskopowych w płaszczyznach przekroju poprzecznego. W przypadku kapsułek wykonanych z miękkiej żelatyny dodatkowo należy sprawdzić w analogiczny sposób także spojenia i zamknięcia.

## Literatura

- Abberger, T. (2001), Neuere Entwicklungen in der Granulierung, PZ Prisma 8, 14.
- Banker, G. S. (1966), The Theory and Practice of Film-Coating, J. Pharm. Sci. 55, 81–89.
- Bauer-Brandl, A. (1998), Qualifizierung der Kraftmessung an Tablettenpressen, Pharm. Ind. 60, 63.
- Bauer, K. H. (1998), Colon Delivery, Arzneistoffabgabe im Dickdarmbereich, in Pharmazeutische Technologie: Moderne Arzneiformen (Müller, R. H., Hildebrand, G. E.,

Hrsg.), 2. Aufl., 431–440, Wissenschaftl. Verlagsges., Stuttgart.

Bauer, K. H. (1979), Rotor-Einbauten in Wirbelschichten zur Verbesserung der Gutbewegung, Pharm. Ind. 41, 973–976.

Bauer, K. H. (2000), Technische Innovationen auf dem Wirbelschicht- und Fließbett-Gebiet, Pharm. Ind. 62, 816–820.

Bauer, K. H., Lehmann, K., Osterwald, H. P., Rothgang, G. (1988), Überzogene Arzneiformen, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart.

Bauer, K. H., Lehmann, K., Osterwald, H. P., Rothgang, G. (1998), Coated Pharmaceutical Dosage Forms, CRC Press, Boca Raton, USA, und Medpharm Scientific Publishers, Stuttgart.

Dürr, M., Hanssen, D., Harwalik, H. (1972), Kennzahlen zur Beurteilung der Verpressbarkeit von Pulvern und Granulaten, Pharm. Ind. 34, 905–911.

Führer, C. (1998), Moderne feste Arzneiformen in Pharmazeutische Technologie: Moderne Arzneiformen (Müller, R. H., Hildebrand, G. E., Hrsg.), 2. Auflage, 1–16, Wissenschaftl. Verlagsges., Stuttgart.

Führer, C. (1966), Physikalische und kristallographische Grundlagen der Tablettenbildung, Informationsdienst APV 12, 143–153.

Führer, C. (1962), Über den Druckverlauf in Tablettenpressen, Dtsch. Apoth. Ztg. 102, 827–832.

id. (1963), Pharm. Ind. 25, 674–676.

id. (1963), Pharm. Ind. 25, 733–735.

Hilmann, J., Fuchs, P. (1977), Messordnung der Kompressionscharakteristik von Pressmassen an Exzenterpressen und ihre Aussagefähigkeit, Pharm. Ind. 39, 72–76.

Lippold, B. C., Monells Pagés, R. (2001), Film formation, reproducibility of production and curing with respect to release stability of functional coatings from aqueous polymer dispersions, Pharmazie 56, 5.

Müller, R. H., Schuhmann, R. (1996), Teilchengrößenmessung in der Laborpraxis, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart.

Podczek, E. (1999), Rheological studies of the physical properties of powders used in capsule filling, Pharm. Technol. Europe 11, H. 9, 16, H. 10, 34.

Prescott, J. K., Barnum, R. A. (2001), On powder flowability, Pharm. Technol. Europe 13, H. 1, 36, H. 2, 44.

Ritschel, W. A., Bauer-Brandl (2002), Die Tablette, 2. Aufl., Editio Cantor Verlag, Aulendorf.

Rumpf, H. (1958), Grundlagen und Methoden des Granulierens, Chem. Ing. Techn. 30, 144–158.

Schubert, H. (1979), Grundlagen des Agglomerierens, Chem. Ing. Tech. 51, 266–277.

Stegemann, S. (1998), Hartgelatine kapseln – Aktueller Stand und Perspektiven, PZ Prisma 5, 42.

Stegemann, S. (1999), Liquid and semi solid formulation in hard gelatin capsules, Swiss Pharma 21, 21.

## Źródła ilustracji

Bier, H. P., Leuenberger, H., Sucker, H. (1979), Determination of the Uncritical Quantity of Granulating Liquid by Power Measurements on Planetary Mixers, Pharm. Ind. 41, 375–380.

Fahrig, W., Hofer, U. (1983), Die Kapsel, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart.

Lehmann, K., Dreher, D. (1972), Anwendung wässriger Kunststoffdispersionen zum Überziehen von Arzneiformen, Pharm. Ind. 34, 894–899.

Ortega, A. M. (1977), Diss. Purdue Univ., Lafayette, USA.