

친수성 폴리머 제피를 이용한 말레인산암로디핀 정제의 안정성 개선

최인식 · 신택환* · 최성업 · 이재휘 · 최영욱†

중앙대학교 약학대학, *(주) 종근당 중앙 연구소 제제연구실
(2004년 8월 25일 접수 · 2004년 10월 8일 승인)

Stability Improvement of Amlodipine Maleate Tablets using Aqueous Polymer Coating Technique

In Sik Choi, Taek Hwan Shin*, Sung-Up Choi, Jaehwi Lee and Young Wook Choi†

College of Pharmacy, Chung-Ang University, Seoul 156-756, Korea

*Pharmaceutical Research Labs. CKD Research Institute, Chong Kun Dang Pharm., P.O. Box 74, Chonan 330-600, Korea

(Received August 25, 2004 · Accepted October 8, 2004)

ABSTRACT—New formulations of amlodipine maleate tablet have been investigated to enhance the stability of the drug against light and humidity. Three kinds of amlodipine maleate tablets were prepared. One is prepared by previously known formulation (formulation C), the others were by new formulations using hydrophilic polymer (Opadry®) coated granules (formulations A and B). Amlodipine maleate powder was coated with Opadry® to produce the coated granules and it was mixed with other excipients to produce the tableting mass of new formulations A and B. Dissolution rate of newly formulated tablets was over 80% within 10 minutes in 0.01 M HCl medium, and its dissolution pattern was similar to that of Norvasc® tablet. After 6 months storage under accelerated conditions, residual drug contents of tested formulations (A and B) were not significantly different from formulation C, ranging from 96.2 to 100.4%. Meanwhile, dissolution amount of formulation C was significantly reduced compared to that of formulation A ($p < 0.05$), showing formulation A was more stable than unprotected formulation C at the accelerated conditions. Results of appearance, hardness and disintegration remained unchanged during stability study. In conclusion, it showed that the new formulations had enhanced the stability characteristics and hydrophilic coating technique was an alternative and promising method to improve the stability of amlodipine maleate tablet.

Key words—Amlodipine maleate, Stability, Aqueous polymer coating, Opadry®

암로디핀(Amlodipine, 2-[(2-aminoethoxy)methyl]-4-(2-chlorophenyl)-3-ethoxycarboxyl-5-methoxycarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyridine)은 제 3세대의 디히드로 피리딘류의 칼슘 길항제로서 협심증과 고혈압의 치료제로서 널리 사용되어지고 있는 약물이다.^{1,2)} 암로디핀은 생체이용률과 물리화학적 안정성을 확보하기 위해 약제학적으로 허용되는 산과 염 형태로 가장 유효하게 투여 되며, 일반적인 산 부가 염은 베실산, 말레인산, 메실산 및 주석산 등이 있다. 이와 같은 여러 가지 염들 중에서 베실산염은 화이자사에서 ‘노바스크®’ 정으로 현재 상용화 되고 있으며,^{3,4)} 말레인산염의 경우 베실산염과의 약물동력학적 동등성이 확인되어⁴⁾ 그 제제가 유럽의 여러 국가에서 현재 시판되고 있으며 국내에서도 4개 회사가 식품의약품안전청(KFDA)으로부터 말레인산염의 정제 및 캡슐제의 제조허가를 받은 상태이다. 캄실산염

및 그 제제 또한 최근 국내의 한 제약사가 KFDA로부터 신약으로 허가를 얻은 바 있다.⁵⁾

암로디핀 및 1,4-dihydropyridine류에 속하는 항 고혈압 약은 광 안정성에 문제가 있어 빛에 의해 피리딘 유사체로 산화되고 이로 인해 그 치료효과가 떨어진다.^{6,7)} 말레인산암로디핀을 제제화 할 때, 최종 혼합물의 pH가 5.5–7.0(혼합물 20 w/w% 수성현탁액으로 측정시) 범위를 벗어나는 경우, 암로디핀 아스파테이트(amlodipine aspartate)를 형성하거나 암로피리딘 유사체로의 분해 반응이 일어난다고 보고되었다.³⁾ 그 외에 일반적으로 안정성에 영향을 주는 인자로는 열과 수분이 있다. 이들로부터 제제의 안정성 확보를 위한 방법으로는 빛이나 인습 등을 막을 수 있는 포장재질로 포장하는 방법이 일반적이지만⁸⁾ 빛과 인습을 막기위한 필름제피 등의 제제 기술을 이용할 수도 있다.⁹⁾

본 연구에서는 말레인산암로디핀 제제의 안정성을 개선하기 위해 약물을 적당한 부형제와 혼합한 후 제피제로 친수성 폴리머인 Opadry® AMB OY-B-28920(Opadry®)를 이용

†본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
Tel : 02)820-5609, E-mail : ywchoi@cau.ac.kr

하여 과립을 유동층 코팅기에서 제피하였고,^{9,10)} 이를 다시 적당한 부형제와 혼합하여 타정함으로써 기존의 pH를 조정 한 혼합물³⁾ 정제에 비해 빛과 수분에 대해 높은 안정성을 가지는 제제를 제조하고자 하였다. 제피물질로 사용한 Opadry[®]는 polyvinyl alcohol(PVA)에 적당한 유동화제와 착색제 등을 넣은 친수성 제피물질이며 PVA는 의약품과 식품 등의 제피물질로써 안전성이 확보되어 있으며,¹¹⁾ 제피과정에서 유기용매를 사용하지 않아 최종 제품에 용매의 잔류 문제가 없고,¹²⁾ 효과적으로 인습을 막을 수 있는 제피기제이며,¹³⁾ 제피물질이 친수성으로 물에 쉽게 용해되기 때문에¹⁴⁾ 주약의 용출률에 주는 영향이 적을 것으로 기대되었다.

이 제제의 안정성을 평가하기 위해 Opadry[®]로 제피된 제제 2종과 기존의 화이자사의 공개된 특허³⁾에 의해 pH를 조정 한 제제를 비교 평가하였고, 베실산염 제제(노바스크[®]정)의 안정성도 함께 평가하였다. 각각의 정제는 플라스틱병에 마개를 닫고 가속조건(40°C, 75% RH)과 인습이 용이한 개방 접시에서 40°C, 상대습도 75% 보관 조건으로 보관되었으며 각 처방의 안정성을 비교하기 위해 성상과 함량, 경도, 붕해도 및 용출률을 경시적으로 측정하였다.

실험 방법

시약

말레인산암로디핀(amlodipine maleate)은 Unichem Laboratories Limited(인도)에서 입수하였으며, Opadry[®] AMB OY-B-28920(Opadry[®])는 Colorcon(미국)에서 구입하였다. 미결정 셀룰로스(Avicel[®] PH102)는 Ming Tai Chemical Co.사(대만), dibasic calcium phosphate anhydrous(DCPA)는 Rodia사(미국), sodium starch glycolate(Primojel)는 DMV International 사(네델란드), succinic acid는 Fysea사(스페인), 스테아린산 마그네슘은 Faci Asia Pacific사(싱가폴), 탈크는 Nippon Talc Co. Limited(일본)에서 구입하였으며, 기타 시약은 특급 및 1급시약을 사용하였다.

시험제제의 제조

말레인산암로디핀의 제피 과립을 제조하기 위해 Table I 과 같이 말레인산암로디핀 및 탈크를 혼합한 혼합물에 친수성 폴리머인 Opadry[®]와 DCPA를 정제수 적량에 넣어 교반하여 현탁시킨 제피액을 유동층 제피기(GPCG-1, Glatt, 독일)에서 분무하여 친수성 폴리머 제피과립을 제조하였다(Table I). Opadry[®] 제피과립과 부형제들을 Table II의 조성으로 혼합하여 A, B 및 C의 3가지 혼합물을 제조한 후 타정기(Piccola, Riva S.A., 아르헨티나)로 타정하여 Figure 1

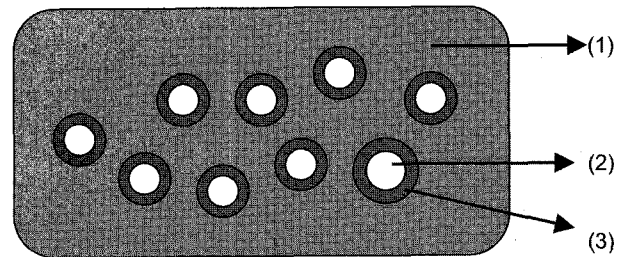
Table I—Composition of Opadry[®]-Coated Amlodipine Maleate Granules

Ingredients	Weight (mg)
Amlodipine maleate	6.4
Talc	3.9
Opadry [®] AMB OY-B-28920	12.7
DCPA*	10.9
Total	33.9

*dibasic calcium phosphate anhydrous

Table II—Formulations of Amlodipine Maleate Tablets used in Stability Study

Ingredients	Weight (mg)		
	A	B	C (Control)
Coated amlodipine maleate granules	33.9	33.9	—
Amlodipine maleate	—	—	6.4
Avicel [®] PH102	95.1	92.9	124.6
DCPA	63.0	63.0	63.0
Primojel [®]	6.0	6.0	4.0
Coated succinic acid	—	2.2	—
Magnesium stearate	2.0	2.0	2.0
Total	200.0	200.0	200.0



- 1) Excipients
- 2) Mixture of amlodipine maleate and talc
- 3) Opadry[®] coating layer

Figure 1—Diagram of amlodipine maleate tablet A.

과 같이 정량 말레인산암로디핀 6.42 mg을 함유하는 정제를 제조하였다. 정제 A는 Opadry[®] 제피과립을 이용하여 제조 한 정제로 약효 성분인 말레인산암로디핀을 Opadry[®]로 제 피하여 외부의 수분과 빛을 차단할 수 있게 하였다. 정제 B 는 정제 A의 조성예 Opadry[®]로 제피한 숙신산을 첨가하여 최종 혼합물의 pH가 5.0–5.5가 되도록 조정 한 정제이며, 대조약으로 사용된 정제 C는 공개된 화이자사 특허에 기술 된 방법에 의해³⁾ 제조한 정제(혼합물의 pH는 5.5–7.0)로 제피물질이 사용되지 않았다. 혼합물의 pH는 혼합물을 20w/w% 함유하도록 수성현탁액을 형성시켜, 현탁액에서의 pH를

측정하였다.

성상, 붕해도 및 경도 시험

정제를 각각의 방치조건에서 육안으로 관찰하여 그 성상의 경시적 변화를 기록하였다. 붕해도시험은 대한약전 제 8 개정에 따라 물로 실시하였으며, 정제의 경도는 경도측정기 (PTB311, Pharma Test, 독일)를 이용하여 측정하였다.

함량 시험

주약의 함량은 HPLC system(2690 Alliance, Waters사, 미국)과 자외부흡광도계(2487, Waters사, 미국)를 이용하여 분석하였다. 말레인산 암로디핀 표준품을 이동상으로 적당히 희석하여 32 µg/mL 용액으로 한 액을 표준액으로 사용하였다. 시험제 약 20정을 분쇄하여 암로디핀으로서 5 mg 해당량을 정밀히 달아 100 mL 용량 플라스크에 넣고 정제수 20 mL를 가하여 진탕하고, 이동상으로 표선을 맞추었다. 이 용액을 약 10분간 초음파 진탕한 후 여과한 여액 10 mL를 취하여 20 mL 용량 플라스크에 넣고 이동상으로 표선을 맞추는 후 이 액을 0.45 µm membrane filter로 여과하여 검액으로 하였다. Kromasil C₁₈(150×4.6 mm, 5 µm)을 분석용 칼럼으로 사용하였고, 이동상은 메탄올과 0.03 M 인산이수소칼륨의 6:4 혼합액을, 검출파장은 237 nm, 이동상의 유속은 1.5 mL/min, 주입량은 20 µL로 설정하였다.

용출 시험

용출시험기(SR-8, Hanson사, 미국)를 사용하여 대한약전 제 2법에 따라 교반속도 75 rpm, 37±0.5°C의 조건에서 0.01 M 염산 500 mL를 용출매질로 하여 30분간 용출률을 측정하였으며, 용출된 약물의 분석조건은 함량 시험과 동일하게 분석하였다.

안정성 평가

현재 국내에서 시판중인 화이자사의 베실산암로디핀정(노바스크®정)의 포장 방법 중 하나이며 일반적으로 의약품의 포장에 널리 사용되고 있는 플라스틱 병 포장 상태로 안정성 실험을 실시하였다. 각각의 시험 제제를 고밀도 폴리에틸렌(HDPE, Duma®) 재질의 플라스틱병에 정제를 넣고 뚜껑을 달아, 가속 실험 조건(40°C, 75% RH)에서 6개월간 보관하면서 각각 초회와 3개월, 6개월에 성상 및 함량을 평가하였으며 경도, 붕해도 및 용출률은 초회 및 6개월에서 평가하였다. 또한 시험 제제의 인습에 대한 안정성 평가를 위해, 개방된 유리접시에 정제를 담고 40°C, 상대습도 75%에서 정제를 보관하면서 동일한 방법으로 안정성 실험을 실시하였다.

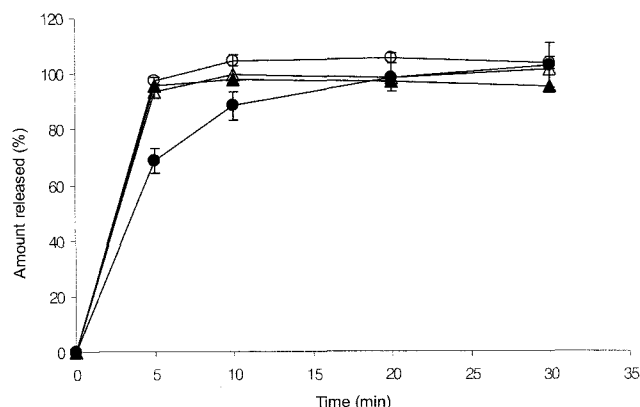


Figure 2—Dissolution profiles of amlo地平ine tablets in 0.01 M HCl medium (●; formulation A, ○; formulation B, □; formulation C, ▲; Norvasc® tablet).

결과 및 고찰

시험제제의 용출

Table II에 따라 제조된 정제 A, B 및 C를 대상으로 0.01 M 염산 용액에서 30분간 주성분의 용출을 측정하였으며, 시간에 따른 용출률을 Figure 2에 나타내었다. 시험된 모든 정제는 10분 이내에 80% 이상의 용출률을 나타내었다. 전체적인 양상을 비교할 때, 정제 A와 B에서 Opadry®의 보호 제피막이 존재함에도 불구하고 용출 시작 20분 후부터 거의 100%에 가까운 용출률을 보여 주었으며, 이는 대조약인 정제 C나 노바스크 정(amlo地平ine besylate, 한국 화이자)의 용출률과도 큰 차이가 없었다(data not shown). 정제 A의 경우 5분에서의 용출률이 나머지 정제보다 약간 지연되었으나 10분 이후의 용출률은 80% 이상의 용출률을 보여 주었다. 정제 B의 경우 5분에서 90% 이상의 용출률을 보여 정제 C의 용출률과 유사하게 빠른 용출양상을 보여 주었다. 정제 A와 B에 Opadry®의 제피막이 존재함에도 불구하고 제피막이 전혀 없는 정제 C와 유사한 용출 패턴을 보이는 이유는 친수성의 Opadry® 제피가 용출액에서 신속하게 녹아¹⁴⁾ 용출시간의 지연에 주는 영향이 적었기 때문인 것으로 판단된다.

가속조건(밀폐용기)에서의 안정성

시험정제 및 노바스크 정을 HDPE 재질의 플라스틱 용기에 담고 마개를 막은 후 40°C, 상대습도 75%의 가속조건에서의 안정성을 실험한 결과, 주성분 함량에 대한 안정성은 Table III과 같았다. 3개월까지는 함량에 변화가 없었으나 6개월에서는 기존의 기술로 제조한 정제 C의 함량이 96.2±0.1%로 약 3.8% 감소하였다. 친수성 폴리머 과립을 이용한

Table III—Stability Test Results of Amlodipine Maleate Formulations Stored in Tightly Closed HDPE Bottle at 40°C, 75%RH

	A		B		C (Control)	
	Initial	6 month	Initial	6 month	Initial	6 month
Appearance	□	□	□	□	□	□
Disintegration (min)	< 1.0	< 1.0	< 1.0	< 1.0	< 1.0	< 1.0
Hardness (kp)	17.5	14.1	13.5	9.1	4.4	3.8
Mean dissolution at 30 min (%) ± S.D.	102.7 ± 8.0	87.5 ± 7.0	103.8 ± 2.2	82.5 ± 0.1	101.4 ± 4.0	74.2 ± 5.1
Content (%) ± S.D.	102.2 ± 1.5	100.4 ± 0.2	102.0 ± 2.1	97.7 ± 0.1	100.8 ± 1.1	96.2 ± 0.1
Shelf-life ($t_{90\%}$, yr)	4.55		0.98		0.59	

□ : white colored

정제인 A는 $100.4 \pm 0.2\%$, 노바스크 정은 $99.4 \pm 0.2\%$ 로 함량의 저하가 거의 없었으며, 숙신산 제피과립을 포함한 정제 B는 $97.7 \pm 0.1\%$ 로 약 2.3%의 함량 감소가 관찰되었고, 정제 C의 3.8% 감소보다 다소 안정한 결과를 보여주어 친수성 폴리머 제피과립이 제제에서 약물의 안정성을 향상시킬 수 있음을 확인하였다. 유효성분이 90% 이상 존재하는 보관 안정성(shelf-life, $t_{90\%}$)을 1차 속도식에 따라 계산하였을 때, 정제 A는 정제 C보다 7.68배 증가함을 보여 제피과립이 주 성분 보호에 결정적 역할을 하였다고 판단되었다.

정제의 색상, 붕해도, 경도 및 용출률의 변화는 Table III과 같으며, 보관기간 중 정제의 색상에 변화가 없었으며 붕해시간도 모두 1분 이내로 큰 차이가 없었다. 정제의 경도 실험 결과, 초기 경도에서 정제 C와 정제 A, B가 현저한 차이를 보였으며 이는 정제 C의 경우 타원형 정제로 타정하였으나, 나머지 정제는 모두 팔각형 모양의 정제로 성형되어 정제의 모양이 다른 것에서 기인한 것으로 생각되었다. 따라서 정제 간에 상대적인 경도 비교를 하기는 어려웠다.

경도의 경시적 안정성을 확인한 결과, 정제 A, B에서 약 3-4 kp, 정제 C는 0.6 kp 정도의 경도 감소가 있었으나, 정제의 마손도가 모두 0.3% 이내로 품질상의 문제점은 없을 것으로 판단되었다. 정제의 용출률을 비교해 본 결과, 정제 A, B의 경우 각각 약 87.5%, 82.5%로 용출률이 저하 되었

으나, 정제 C는 74.2%로써 상대적으로 더 낮은 용출률을 보였다. 따라서, 친수성 폴리머 제피기법을^{9,10,15)} 사용한 정제에서 용출률의 경시적 안정성이 더 우수한 것으로 나타났다.

개발 접시에서의 안정성

시험정제를 개방 접시 위에서 40°C, 상대습도 75%의 고속 실험 조건으로 안정성 시험을 실시하였다. 함량에 대한 안정성은 Table IV에 나타내었으며, 밀폐용기에 보관되었을 때보다 용이하게 수분에 노출됨으로써 인습에 대한 정제의 안정성을 확인할 수 있었다. 6개월 간 보관 되었을 때 함량 시험 결과, 정제 A와 B는 각각 2.2%, 7.9%의 함량 감소를 보여주었고, 정제 C는 11.7%의 함량 감소를 보여 친수성 폴리머로 제피된 정제인 A와 B가 정제 C보다 안정한 것으로 확인되었다. 또한, 1차 속도식에 따라 보관안정성($t_{90\%}$)을 계산하여 비교할 때, 정제 A의 $t_{90\%}$ 이 제피로 보호되지 않은 정제 C보다 4.27배 증가하였다. 이는 Opadry® 제피가 효과적으로 외부의 습기를 차단하여¹³⁾ 주약의 안정성을 증대시킨 것으로 생각되었다.

정제의 색상, 붕해도, 경도 및 용출률의 변화는 Table IV와 같다. 우선 모든 시험 정제의 색상이 인습에 의해 옅은 황백색으로 변화되었다. 붕해시간의 경우 인습에 의해 단축될 것으로 예측되었으나 최초의 붕해 시간이 모두 1분 이내

Table IV—Stability Test Result of Amlodipine Maleate Formulation Stored in Open Plate at 40°C, 75%RH

	A		B		C (Control)	
	Initial	6 month	Initial	6 month	Initial	6 month
Appearance	□	○	□	○	□	○
Disintegration (min)	< 1.0	< 1.0	< 1.0	< 1.0	< 1.0	< 1.0
Hardness (kp)	17.5	4.1	13.5	3.5	4.4	1.5
Mean dissolution at 30 min (%) ± S.D.	102.7 ± 8.0	75.0 ± 8.3	103.8 ± 2.2	69.7 ± 7.6	101.4 ± 4.0	66.2 ± 1.7
Content (%) ± S.D.	102.2 ± 1.5	99.9 ± 4.2	102.0 ± 2.1	94.0 ± 2.5	100.8 ± 1.1	89.0 ± 0.6
Shelf-life ($t_{90\%}$, yr)	0.75		0.29		0.17	

□ : white colored, ○ : pale yellowish white colored

었던 결과와 유사하게 매우 빠른 봉해 시간을 모든 시험 제제가 보여주었다. 방치 6개월 후 경도는 정제 A와 B가 각각 4.1 kp, 3.5 kp로 초기 경도에 비해 현저한 감소를 보였으며, 정제 C 또한 1.5 kp로 급격한 경도 감소를 보여 주어져 가지 정제 모두 인습에 의해 현저히 경도가 감소함을 확인할 수 있었다. 정제의 용출률을 비교해 본 결과 정제 A, B 및 C에서 각각 75.0%, 69.7% 및 66.2%로 용출률이 저하되어, 많은 양의 수분과 열에 노출된 시험 정제 모두가 용출률이 현저히 저하되었음을 확인할 수 있었다.

결 론

말레인산암로디핀 분말을 친수성 폴리머인 Opadry®로 제피한 제피 과립을 이용하여 정제를 제조한 결과, 기존의 pH만을 조정하여 제조한 정제에 비해 함량과 용출률의 경시적 안정성이 개선된 정제를 제조할 수 있었다. 정제의 성상, 봉해시간 및 경도의 경시적 안정성 측정 결과도 기존의 pH 조정 정제와 Opadry® 제피 정제 간에 큰 차이를 보이지 않았다. 이는 친수성 폴리머인 Opadry®가 외부의 수분과 빛을 효과적으로 차단하여 안정성을 증가시키면서도 동시에 물에도 쉽게 녹아 용출률에 큰 영향을 미치지 않았기 때문인 것으로 생각되었다. 가속조건에서의 용출률 시험 결과, 제피정제가 기존 pH 조정 정제보다 더 우수한 안정성을 나타내었다. 이와 같이 주약을 친수성 폴리머인 Opadry®로 제피한 후에 정제나 캡슐제로 제조하는 제제 기술은 암로디핀과 같이 빛이나 수분에 불안정한 성분을 제제화 할 경우 매우 유용할 것으로 기대된다.

문 헌

1) K.K. Pandya, M. Satia, T.P. Gandhi, I.A. Modi, R.I. Modi and B.K. Chakravarthy, Detection and determination of total amlodipine by high performance thin layer chromatography, a useful technique for pharmacokinetic studies, *J. Chromatogr. B.*, **667**, 315-320 (1995).
 2) H. Kudat, N. Eren and F. Erzen, Efficacy and tolerability

of amlodipine in patients with stable angina pectoris, an open-label, multicenter trial, *Curr. Ther. Res.*, **59**, 215-222 (1998).
 3) 화이자 리미티드, 암로디핀 말레에이트를 포함하는 약학 조성물, 대한민국특허청, 특 2003-0070594 (2003).
 4) S.S. Suh, M.S. Mohan and M.W. Davis, Amlodipine pharmacokinetics of the maleate vs besylate salts, *Am. J. Hypertens.*, **17**, S123-S124 (2004).
 5) J.Y. Park, K.H. Kim, G.S. Lee, P.W. Park, S. Kim, Y.S. Lee, Y.W. Lee and E.K. Shin, Randomized, Open label Two period crossover comparison of the Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of two amlodipine formulation in healthy adult male Korean subjects, *Clin. Ther.*, **26**, 715-723 (2004).
 6) G. Ragno, E. Cione, A. Garofalo, G. Genchi, G. Ioele, A. Risoli and A. Spagnoletta, Design and monitoring of photostability system for amlodipine dosage forms, *Int. J. Pharm.*, **265**, 125-132 (2003).
 7) G. Ragno, A. Garofalo and C. Vetuschi, Photodegradation monitoring of amlodipine by derivative spectrophotometry, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **27**, 19-24 (2002).
 8) U.S.P. 27 General Information, Packaging practice-repackaging a single solid oral drug product into a unit dose container, *U.S. Pharmacopoeia*, **1146**, 2573-2577 (2004).
 9) B. Guignon, E. Regalado, A. Duquenoy and E. Dumoulin, Helping to choose operating parameter for a coating fluid bed process, *Powder Technol.*, **130**, 193-198 (2003).
 10) K. Thoma and K. Bechtold, Influence of aqueous coating on the stability of enteric coated pellets and tablets, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **47**, 39-50 (1999).
 11) C.C. DeMerlis and D.R. Schoneker, Review of the oral toxicity of polyvinyl alcohol (PVA), *Food Chem. Toxicol.*, **41**, 319-326 (2003).
 12) ICH Harmonized Tripartite Guideline, Impurity: Guideline for residual solvents, **Q3C** (1997).
 13) M.P. Jordan, Moisture barrier film coating composition, method and coated form, *U.S. Patent*, Patent No **5885617** (1995).
 14) A.H. Kibbe, Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3rd Eds, 424-425 (2000).
 15) C.C. Larsen, J.M. Sonnergaard, P. Bertelsen and P. Holm, A new process control strategy for aqueous film coating of pellets in fluidised bed, *Eur. J. Pharm.*, **20**, 273-283 (2003).