

오메가-3 연질캡슐의 코팅 조건에 따른 장용성 코팅품질에 미치는 영향

고원화 · 홍준기 · 이성완 · 차자현 · 차재욱 · 백현호 · 박현진^{1*}

삼성정밀화학, ¹고려대학교 생명공학부

The Effects of Coating Treatments on Enteric Coating of the Soft Capsules Containing Omega-3 Fatty Acids

Won Hwa Ko, Jun Kee Hong, Sung Wan Lee, Ja Hyun Cha, Jae Uk Cha, Hyon Ho Baek, and Hyun Jin Park^{1*}

Samsung Fine Chemicals Co., Ltd.

¹School of Life Sciences and Biotechnology, Korea University

Abstract This article presents an evaluation of the effects of coating conditions on the enteric coating quality of soft gelatin capsules containing Omega-3 fatty acids. Three conditions were controlled: concentration of hydroxypropyl methylcellulose phthalate (6, 8, and 10 wt% in solution), temperature of the inlet air (32, 35, and 38°C), and the coating solution feed rate (7.5, 11.25, and 15.0 g/min). The transparency of the enteric coated soft gelatin capsules was evaluated by measuring the degree of whiteness of the surface using a spectrophotometer. Results showed that the most important parameter in the enteric coating process was the coating solution feed rate. As the coating solution feed rate decreased and inlet air temperature increased, the degree of whiteness of coating surfaces decreased. We also evaluated the disintegration properties of the enteric coated capsules in accordance with the Korea Health Functional Food Code.

Keywords: enteric-coated, omega-3, hydroxypropyl methylcellulose phthalate, HPMCP, AnyCoat-P

서 론

2008년 「건강기능식품에 관한 법률」이 개정되면서 건강기능식품에서 개발 가능한 제형이 확대되었고, 이후 국내 산업의 현실에 맞는 건강기능식품 공전의 개정이 계속 진행되고 있다(1). 특히 건강기능식품에서 장용성 제제의 개발은 소재의 기능성을 최대화 하기 위해 도입이 필요함을 인지하고 있었으나, 코팅 소재 사용의 제한과 제품의 원가 상승 등을 이유로 국내에서는 개발이 다소 미흡했던 것이 사실이다. 또한 이미 개발된 제품이라 할지라도 앞서 언급한 것과 같이 소재의 사용제한, 즉, 코팅제로 식품 또는 식품첨가제로 인정되는 일부 소재를 사용하여야 하며 용매는 물과 주정만을 사용해야 했기 때문에 개발된 제품의 장용성을 입증하기 위한 봉쇄시험에 부적합한 사례가 빈번히 발생하고 있으며 해외에서 수입되는 제품에서는 의약품에서 사용되는 소재가 무분별하게 사용되는 사례도 발견되고 있다(2).

다양한 장용성 제제 중에서 캡슐과 정제를 특수 코팅을 하여 위에는 그대로 남아있고, 소장에서 함유성분을 노출하도록 하는 것을 ‘장용 코팅 (enteric coating)’이라고 한다. 장용 코팅은 장의 pH가 높은 환경에서 봉쇄가 된다는 점에서 pH 의존적이고, 위장관을 통과하면서 시간이 지남에 따라 수분에 의해 용해된다는 점

에서 시간 의존적이며, 또한 장내 효소의 가수분해 촉진작용에 의해 변화를 받는다는 점에서 효소 의존적이다(3). 정제 및 캡슐의 장용 코팅에 쓰는 물질들로는 지방, 지방산, 왁스, 셀락, 초산 프탈산셀룰로오스, 프탈산히드록시메틸셀룰로오스(Hydroxypropyl methylcellulose phthalate, 이하 HPMCP)가 있다(4). 앞에서 언급된 다양한 장용성 코팅소재 중에서 HPMCP는 1971년부터 의약품 첨가제로, 주로 정제 및 캡슐의 장용 코팅제로 사용되기 시작하였으며, 천연펄프를 원료로 하여 화학적 합성방법에 의해 만들어진 pH 의존적 용해도를 지닌 고분자이다. 특히 셀룰로오스 고리에 치환된 카르복실기가 낮은 pH인 위액에서는 봉쇄 및 용출이 일어나지 않고, 높은 pH인 장액에서는 봉쇄 및 용출이 빠르게 일어나는 특성을 가지고 있다.

HPMCP(Fig. 1)는 해외에서는 이미 정제, 과립제, 캡슐의 장용 코팅제로 의약 및 건강기능식품의 첨가물로 오랫동안 널리 이용되어 왔다(5-10). 특히 HPMCP는 기존에 확립된 코팅기술을 이용하여 다른 가소제나 필름의 성형제 첨가 없이도 정제나 과립 코팅에 이용될 수 있다(11). 트리아세틴(triacetin), 트리에틸 시트레이트(triethyl citrate) 혹은 디에틸 타르테이트(diethyl tartrate)와 같은 첨가제가 함께 함유된 HPMCP의 미세입자 분산액이 정제 코팅액으로 사용되기도 한다(12). 국내에서는 의약품 장용코팅으로 HPMCP가 30여년 전부터 소염진통제, 유산균, 효소제 및 PPI(Proton Pump Inhibitor)계열의 항궤양제 등에 주로 사용되어 왔으며, 다른 장용코팅 기제(Acryl resin, Shellac 등)에 비해 안전성, 코팅의 용이성 등의 장점이 많아 그 수요가 늘어나는 추세이다. 특히 해외에서는 북미, 유럽 등에서 약전수제 부형제를 건강기능식품에 이용 가능하게 되어있어 HPMCP를 건강기능식품용 장용코팅제로 널리 이용하고 있다(Table 1).

*Corresponding author: Hyun Jin Park, School of Life Sciences and Biotechnology, Korea University, Seoul 136-701, Korea
Tel: 82-2-3290-3450
Fax: 82-2-953-5892
E-mail: hjpark@korea.ac.kr
Received October 18, 2011; revised January 18, 2012; accepted January 18, 2012

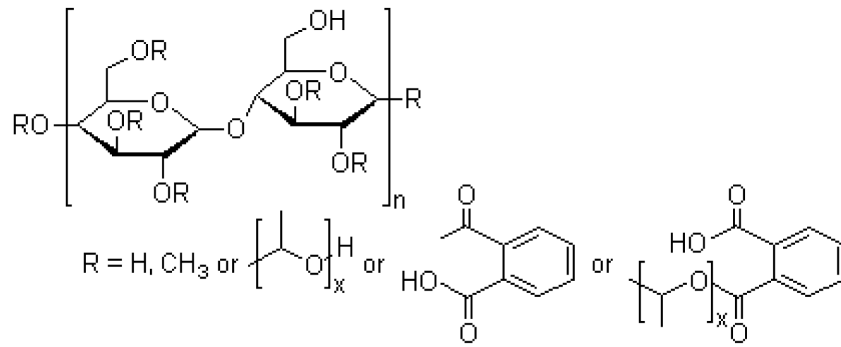


Fig. 1. The structure of hydroxypropyl methylcellulose phthalate. HPMCP characteristics, particularly at the pH where dissolution occurs, are determined by the degree of substitution of the three substituent groups (i.e. methoxy, hydroxypropoxy, and carboxybenzoyl). Basically, this polymer is prepared from phthalic acid-treated HPMC (20).

Table 1. The states of enteric coated dietary supplements in the North America

No.	Product	Manufacture	Active Ingredient	Effects of HPMCP enteric coating
1	Vitalzyme	Energeticnutrition	Bromelain, Protease, Lipase, Lactobacillus sporogenes etc.	preventing the active ingredients
2	GNC Arginmax®	GNC	Multi Vitamin	preventing the active ingredients
3	GARLIQUE®	Sunsource Garlique	GARLIC (Allium sativum L.)	preventing gastroenteric trouble and oil reflux
4	Fish Oil 1200mg Enteric Coated Softgel	Kirkland Signature	Omega-3 fatty acid	preventing oil reflux
5	SAMe (S-adenosyl-methionine)	Life extension	S-adenosyl-methionine	preventing the active ingredients
6	Nattokinase Plus™ 60 caps (NAT59)	Davinci Labs	Nattokinase	preventing the active ingredients
7	Wakeupontime	Wakeupontime	Guarana seed extract, multi vitamin etc.	preventing the active ingredients
8	Fe Tabs, 325mg, Enteric Coated Tablets	Windmill	Ferrus sulfate	preventing gastroenteric trouble
9	Equilon Equilon Herbal	Equilon	Herbal Actives Red Yeast Rice Omega 3/6/9 with CoQ1	preventing the active ingredients and oil reflux
10	GINKOGIN	BLAIREX LABORATORIES	Ginkgo Biloba, Ginseng, Garlic	preventing the active ingredients, oil reflux and gastroenteric trouble

오메가-3 지방산이나 DHA/EPA 함유제품과 같은 fish oil이 충전된 캡슐의 경우 오일 역류, 속 쓰림, 구취, 부글거림, 설사와 같은 부작용을 자주 일으킨다(13). 특히 임신 여성은 위와 같은 부작용으로 복용에 불편을 겪을 수 있다. 따라서 이러한 캡슐을 내용물의 방출을 지연시키기 위하여 장용 코팅을 함으로써 이러한 부작용을 감소시키고 환자의 복용성을 향상시킨다. Belluzzi 등(14,15)의 문헌에서 장용 코팅한 오메가-3 제품을 복용할 경우 크론씨병의 재발률 및 부작용을 현격히 낮추고 복약편의성을 높인다는 것이 임상시험 결과를 통해 제시되어 있다. 이러한 사실은 제형 개발의 필요성에도 불구하고 소재의 제한으로 개발이 제한적이었던 장용성 제제에 대한 개발이 가능하다는 점을 시사한다. 특히 산에서의 안정성이 떨어지는 유산균(16-18) 마늘 제품류, 특이 냄새가 있거나 위장장애를 일으킬 수 있는 오메가-3 지방산, 마늘, 박하, 철분 제품 류에 적용이 기대된다.

본 연구에서는 최근 건강기능식품의 장용성 코팅소재로 가장 부각되고 있는 HPMCP를 사용하여 오메가-3 지방산이 충전된 투명한 연질캡슐을 장용 코팅 시 코팅조건에 따라 연질캡슐의 표면에 미치는 영향을 살펴보고 장용성 제제의 다양한 활용을 위한 기초 자료로 제시하고자 실험을 수행하였다.

재료 및 방법

캡슐 및 코팅 조성

오메가-3 지방산이 충전된 연질캡슐은 시판되는 오메가-3(정제 어유 100%, oblong type)를 2011년 5월에 구입하여 변질되지 않도록 냉장 보관하면서 사용하였다. 연질캡슐의 피막은 젤라틴 40%, 글리세린 40%, 정제수 20%로 구성되었다. 코팅제로는 장용성 기제인 프탈산히드록시메틸셀룰로오스(AnyCoat-P, Samsung Fine Chemicals Co., Ltd., Incheon, Korea)와 필름 코팅의 유연성을 높이기 위해 사용되는 가소제로는 acetylated monoglyceride (이하 AMG, Esterol Sdn.Bhd., Selangor Darul Ehsan, Malaysia)가 쓰여졌다. 코팅용매로는 발효주정(95%, Daejung Chemicals & Metals Co., Ltd., Siheung, Korea)과 정제수를 혼합하여 사용하였다.

코팅액 조성 및 제조방법

코팅액은 총 중량이 500 g이 되도록 제조하였으며, 그 중 고형분인 HPMCP의 사용량을 변화시켜 HPMCP 농도가 전체 용액의 중량대비 6, 8, 10% 세 가지 처방으로 진행하였으며, AMG은 모두 고형분 대비 10%를 첨가하였다. 용매로는 발효주정과 정제수

를 85:15 중량비로 구성하였다. 코팅용액 제조방법으로는 발효주정과 정제수 혼합 용매를 homogenizer로 교반하면서 HPMCP와 AMG를 투입하여 2500 rpm에서 한 시간 정도 교반하여 균질한 코팅 용액을 제조하였으며, 교반조건 하에서 모두 용해되었다.

코팅 운전 방법

필름 코팅기(Hi-Coater, Freund Corporate, Tokyo, Japan)를 이용하여 HPMCP 농도, 흡기 온도, 코팅분사 액량이 연질캡슐의 코팅 표면에 미치는 영향을 알아보기 위하여 흡기 온도는 32, 35, 38°C로 각각 조절하였으며, 코팅분사 액량은 수동으로 조절 가능한 peristaltic pump(Watson Marlow 101U/R, Tokyo Rikakikai Co., Ltd., Tokyo, Japan)의 7.5, 11.25, 15.0 g/min으로 각각 조절하였으며, HPMCP 농도는 6, 8, 10%로 각각 조절하면서 코팅 후 코팅 피막의 품질을 평가하였다. 본 필름 코팅 실험에서는 연질캡슐을 약 200 g정도 사용하였으며, 특히 코팅량은 전체 캡슐 무게 대비 3%로 일정하게 조절하였다.

붕해시험

건강기능식품공전에 기술되어 있는 붕해시험법으로 측정하였다. 장용코팅캡슐을 인공위액과 인공장액에 6개씩 넣은 다음, 인공위액은 120분, 인공장액은 60분간 상하운동을 한 다음 관찰하여 캡슐의 용해되었는지 관찰하였다. 이때 사용한 인공위액(pH 1.2)은 염화나트륨 2.0g에 염산 7.0 mL 및 물을 넣어 녹여 1 L로 제조하였고, 인공장액(pH 6.8)은 0.2 mol/L 인산이소소칼륨시액 250 mL에 0.2 mol/L 및 물을 넣어 1 L로 하여 제조하였다.

백색도

장용코팅 후 연질캡슐의 코팅 품질을 확인하기 위하여 코팅된 캡슐표면의 백색도를 측정하였다. 백색도를 측정하기 위하여 20 mm rectangular cell에 캡슐을 적층하여 spectrophotometer (ColorQuest XE, Hunter Associates Laboratory, Inc., Reston, VA, USA)으로 캡슐 피막의 백색도를 코팅 전 캡슐과 비교하여 측정하였다. 측정 mode는 RSIN이고, 기기의 port size는 1 inch로 설정하였다.

주사전자현미경 관찰

코팅 피막에 균일하게 코팅이 되었는지 판단하기 위하여 코팅 캡슐의 표면을 Ion Sputter Coater(MCM-100, SEC, Suwon, Korea)로 gold-ion coating한 다음 단면을 주사전자현미경(SNE-3000M, SEC, Suwon, Korea)을 이용하여 100배율에서 관찰하였다.

통계분석

JMP® ver. 8.0 통계 프로그램을 사용하여 Screening analyze와 DOE(Augmented design)를 실시하였으며, 유의성 검정은 P-value가 0.05 이하일 경우를 유의한 것으로 판정하였다.

결과 및 고찰

코팅조건 변화에 따른 백색도에 미치는 영향

HPMCP로 장용코팅 시 코팅 후 캡슐의 표면이 투명하지 않고 백색현상이 발생하는 것이 코팅 품질을 저하시키는 주요인자로 작용하고 있다. 특히 발효주정과 정제수를 혼합용매로 사용하는 반수계 코팅의 경우, 용매의 휘발성이 낮기 때문에 코팅공정조건 설정이 까다롭다. 본 실험에서는 HPMCP의 농도, 흡기 온도 및 코팅분사 액량, 이 세가지 인자를 각각 하나씩 조절하면서 백

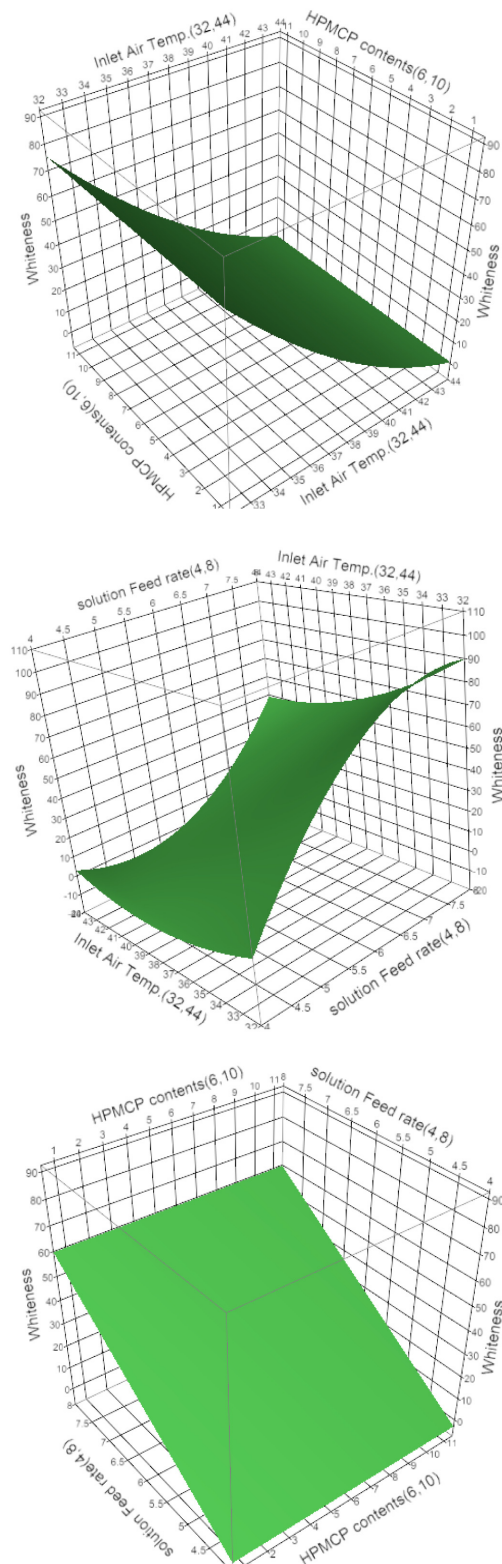


Fig. 2. Surface profilers showing the effects of process parameters on the experimental results of the solid contents, inlet air temperature and the solution feed rate on the response, whiteness.

색현상을 최대한 억제할 수 있는 장용코팅조건을 설정하였다. 먼저 코팅기의 코팅분사 액량을 7.5 g/min으로, 흡기 온도를 32°C로 고정된 후, 코팅용액 내 HPMCP의 농도를 6, 8, 10%로 각각 변화시키면서 캡슐을 코팅하였다. 이때의 백색도는 Table 2와 같으

Table 2. Effects of HPMCP concentration on the whiteness of the coating surface of omega-3 fatty acids soft gelatin capsules at feed rate 4 and inlet air temperature 32°C

HPMCP concentration (%)	Solution feed rate (g/min)	Inlet air temp. (°C)	Whiteness
6	7.5	32	11.1±0.622
8	7.5	32	10.1±0.205
10	7.5	32	9.14±0.650

Mean±SD based on 3 experiments

며, HPMCP 농도의 변화에 따른 백색도는 큰 변화가 없었다. 다음으로 코팅분사 액량을 15.0 g/min으로 고정하고, HPMCP 농도를 8%로 고정하였을 때, 흡기 온도를 32, 35, 38°C로 각각 변화시키면서 장용코팅 하였으며, 이때 측정된 캡슐의 백색도는 Table 3과 같다. 그 결과 흡기 온도가 증가할수록 백색도가 약간 감소하는 경향을 보였다. 이것은 흡기 온도가 증가할수록 코팅팬 내부의 온도가 증가하여 코팅액을 분사하였을 때 쉽게 용매가 휘발할 수 있는 환경이 조성되어 표면의 투명도가 증가하는 것으로 사료된다.

마지막으로 HPMCP 농도는 8%, 흡기 온도는 35°C로 고정하였을 때, 코팅분사 액량을 pump gage 값으로 7.5, 11.25, 15.0 g/min으로 조절하였을 때 코팅 후 백색도를 측정하였다. 이때 측정된 값은 Table 4에 나타내었다. 코팅분사 액량이 증가할수록 캡슐의 백색도는 큰 폭으로 증가하며, 코팅분사 액량이 4일 때 백색도가 가장 낮은 것으로 보인다. 이는 코팅분사 액량이 증가할수록 코팅팬 내부의 온도가 낮아지면서 용매가 쉽게 휘발되지 않아 캡슐 표면을 하얗게 만드는 백색현상을 일으키는 것으로 여겨진다 (Table 2-4).

코팅분사 액량이 백색현상을 일으키는데 상당한 영향을 주고 있음을 알 수 있으며, 장용코팅 시 표면의 투명도를 증가시키기 위해서 용매의 건조조건을 높여야 하며 따라서 흡기 온도를 높이고 코팅분사 액량을 줄여야 하는 것으로 사료된다(Fig. 3). 상기 실험 조건인 코팅 분사액량 7.5-15.0 g/min, 흡기온도 32-38°C, HPMCP농도 6-8% 에서 백색 현상이 발생된 코팅 조건에서는 코팅용액이 캡슐표면에 부착되어 건조되기 전에 air spray로 분사되는 즉시 가루형태로 건조되어 캡슐에 부착되어 결과적으로 표면이 매끄럽지 않게 된다. 필름 코팅 시 air spray에서 분사된 코팅

Table 3. Effects of inlet air temperature on the whiteness of the coating surface of omega-3 fatty acids soft gelatin capsules at feed rate 8 and HPMCP concentration 8%

HPMCP concentration (%)	Solution feed rate (g/min)	Inlet air temp. (°C)	Whiteness
8	15.0	32	80.44±2.51
8	15.0	35	79.27±2.75
8	15.0	38	60.80±1.74

Mean±SD based on 3 experiments

Table 4. Effects of feed rate on the whiteness of the coating surface of omega-3 fatty acids soft gelatin capsules at HPMCP concentration 8% and inlet air temperature 35°C

HPMCP concentration (%)	Solution feed rate (g/min)	Inlet air temp. (°C)	Whiteness
8	7.5	35	6.73±0.799
8	11.25	35	47.99±0.658
8	15.0	35	79.27±2.75

Mean±SD based on 3 experiments

용액에 캡슐의 표면에 부착되고 건조되는 과정을 겪는데, 이 때 캡슐표면에 균일하게 코팅용액 방울이 균일하게 붙어 건조되면 필름의 표면이 투명하게 된다. 그러나 백색 현상이 발생 시에는 필름 형성을 할 때 코팅용액이 표면에 불규칙하게 배열되어서 난반사가 발생하여 표면이 하얗게 보이는 것으로 판단된다(19).

통계 분석

HPMCP 농도, 흡기 온도, 코팅분사 액량, 이 세가지 인자가 연질캡슐의 장용성 코팅의 코팅 표면에 미치는 영향을 알아보기 위하여 Screening analyze와 DOE(Augmented design)를 실시하였다. Screening analyze를 통하여 분석한 결과, 주인자 중 코팅분사 액량(p-value: 0.0001), 흡기 온도(p-value: 0.0011)가 백색도에 영향을 미치는 인자로 통계적으로 유의하다는 결론을 얻었다. DOE(Augmented design)를 실시하여 코팅 후 연질캡슐의 표면에 인자들이 미치는 효과를 분석한 결과, 코팅분사 액량이 감소할수록 코팅 후 캡슐 표면의 백색도는 감소하였다. 또한 흡기 온도는 증가할수록 백색도가 감소하였다. 따라서 코팅분사 액량의 조절

Table 5. Screening analyze of the effects of process parameters on the experimental results of the solid contents, inlet air temperature, and the solution feed rate

Term	Contrast	Length t-Ratio	Individual p-Value	Simultaneous p-Value
Solution feed rate	26.9500	15.75	<.001*	0.0003*
Inlet air temp.	-11.4358	-6.68	0.0006*	0.0060*
HPMCP concentration	0.1463	0.09	0.9380	1.0000
Solution feed rate * Solution feed rate	-0.4170	-0.24	0.8240	1.0000
Solution feed rate * Inlet air temp.	-7.3765	-4.31	0.0044*	0.0425*
Inlet air temp.* Inlet air temp.	5.1793	3.03	0.0173*	0.1728
Solution feed rate * HPMCP concentration	-1.1976	-0.70	0.4774	1.0000
Inlet air temp.* HPMCP concentration	-1.1405	-0.67	0.5159	1.0000
HPMCP concentration * HPMCP concentration	-0.1631	-0.10	0.9304	1.0000
Solution feed rate * Solution feed rate * Inlet air temp.	7.5759	4.43	0.0039*	0.0384*
Solution feed rate * Inlet air temp.* Inlet air temp.	1.3516	0.79	0.4115	1.0000
Inlet air temp.* Inlet air temp.* Inlet air temp.	1.1012	0.64	0.5434	1.0000
Solution feed rate * Inlet air temp.* HPMCP concentration	-3.3866	-1.98	0.0617	0.5340
Solution feed rate * HPMCP concentration * HPMCP concentration	1.3406	0.78	0.4173	1.0000

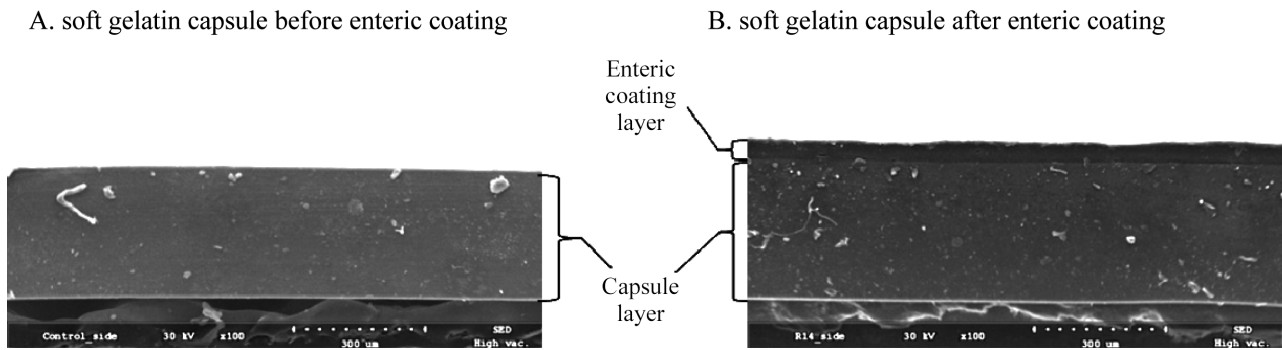


Fig. 3. Scanning electron microscopic photographs of soft gelatin capsule and enteric-coated soft gelatin capsule. A, soft gelatin capsule; B, enteric-coated soft gelatin capsule. Each photo was taken at $\times 100$ magnification. The even coating layer is observed picture B compared to picture A.

을 통하여 연질캡슐의 표면의 투명도가 우수한 캡슐을 얻을 수 있을 것으로 사료된다(Table 5).

붕해 시험

표면의 백색도가 가장 낮은 시료를 조건 별로 각각 6개씩 취하여 건강기능식품 공전 기준에 의거하여 붕해 시험을 진행한 결과, HPMCP로 코팅을 한 연질캡슐의 경우 제1액(pH=1.2)에서 120분 동안 6개의 캡슐 모두 붕해가 되지 않았다. 제2액(pH=6.8)의 경우 60분 간 붕해 시험 한 결과 시료 6개 모두 붕해되었다. 장용코팅을 하지 않은 대조군을 붕해 시험을 한 결과 제1액(pH=1.2)에서 30분 내에 용해되었고, 제2액(pH=6.8)에서도 또한 30분 내에 용해되었다. 이와 같은 결과로 붕해 시험에는 코팅 조건에 따른 영향은 없었으며, HPMCP로 코팅을 한 연질캡슐은 장용성 제제로 활용이 가능할 것으로 판단된다.

주사전자현미경 관찰

장용코팅을 하기 전의 시료와 코팅 후 백색도가 가장 낮고, 투명도가 높은 시료를 가지고 미세 구조를 관찰하였다. 연질캡슐 상부에 균일하게 피막이 도포되어 있는데 이는 필름코팅을 통하여 연질캡슐에 장용코팅이 캡슐의 피막에 균일하게 코팅되었음을 알 수 있다(Fig. 3).

요 약

본 연구는 프탈산히드록시메틸셀룰로오스를 장용성 기재로 이용하여 오메가-3 지방산이 충전된 연질캡슐을 코팅조건에 따른 연질캡슐의 표면에 미치는 영향을 살펴보고자 하였다. HPMCP 농도, 코팅분사 액량 및 흡기 온도를 변화시켜 장용코팅 시 캡슐 표면의 백색도를 측정 비교한 결과, 코팅분사 액량이 감소할수록 흡기 온도가 증가할수록 백색도가 감소하는 것을 알 수 있었다. 그리고 붕해시험으로 코팅 후 캡슐이 장용 특성을 가지는 것을 확인할 수 있었다. 주사전자현미경으로 미세구조를 관찰한 결과, 피막에 균일하게 HPMCP가 코팅이 된 것을 알 수 있었다. 이와 같이 HPMCP를 이용하여 오메가-3 연질캡슐의 장용코팅 효과를 확인할 수 있었으며, 투명도가 높은 코팅표면을 얻을 수 있는 코팅 조건을 확인할 수 있었다.

문 헌

1. KFDA. Health functional food code proclaim. 2011-68. Korea Food & Drug Administration. Seoul, Korea. pp.2-4 (2011)
2. KFDA. Health functional food code proclaim. 2011-20. Korea Food & Drug Administration. Seoul, Korea. pp.6-7 (2011)
3. Guo HX, Heinämäki J, Yliruusi J. Diffusion of a freely water-soluble drug in aqueous enteric-coated pellets. *AAPS PharmSciTech* 3: 97-104 (2002)
4. Allen Jr. LV, Popovich NG, Ansel HC. *Ansel's pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, USA. p.222 (2009)
5. Ehrhardt L, Patt L, Schindler E. Optimization of film coating systems. *Pharma. Ind.* 35: 719-722 (1973)
6. Delporte JP, Jaminet F. Influence of formulation of enteric-coated tablets on the bioavailability of the drug. *J. Pharm. Belg.* 31: 263-276 (1976)
7. Patt L, Hartmann V. Solvent residues film forming agents. *Pharma. Ind.* 38: 902-906 (1976)
8. Stafford JW. Enteric film coating using completely aqueous dissolved hydroxypropyl methylcellulose phthalate spray solutions. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 8: 513-530 (1982)
9. Thoma K, Heckenmuller H, Oschmann R. Resistance and disintegration behavior of gastric juice resistant drugs. *Pharmazie* 42: 832-836 (1987)
10. Thoma K, Heckenmuller H, Oschmann R. Impact of film formers and plasticizers on stability of resistance and disintegration behavior. *Pharmazie* 42: 837-841 (1987)
11. Rowe RC. Molecular weight studies on hydroxypropyl methylcellulose phthalate (HP-55). *Acta Pharm. Technol.* 28:127-130 (1982)
12. Muhammad NA, Boisvert W, Harris MR, Weiss J. Evaluation of hydroxypropyl methylcellulose phthalate 50 as film forming polymer from aqueous dispersion systems. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 18: 1787-1797 (1992)
13. Fetterman F, Hussain MM. Therapeutic potential of *n*-3 polyunsaturated fatty acids in disease. *Am. J. Health- Syst. Ph.* 66: 1169-1179 (2009)
14. Belluzzi A, Brignola C, Campieri M, Camporesi EP, Gionchetti P, Rizzello F, Belloi C, De Simone G, Boschi S, Miglioli M. Effect of new fish oil derivative on fatty acid phospholipid-membrane pattern in a group of Crohn's disease patients. *Digest. Dis. Sci.* 39: 2589-2594 (1994)
15. Belluzzi A, Brignola C, Campieri M, Pera A, Boschi S, Miglioli M. Effect of an enteric-coated fish-oil preparation on relapses in Crohn's disease. *New Engl. J. Med.* 334: 1557-1560 (1996)
16. Haghès DB, Hoover DG. Viability and enzymatic activity of bifidobacteria in milk. *J. Dairy Sci.* 78: 268-276 (1995)
17. Kailaspathy K, Rybka S. *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacteria* spp.- their therapeutic potential and survival in yogurt. *Aust. J. Dairy Technol.* 52: 28-35 (1997)
18. Klaver FAM, Kingma F, Weekamp AH. Growth and survival of bifidobacteria in milk. *Neth. Milk Dairy J.* 47: 151-164 (1993)
19. McGinity JW. *Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms*. Vol. 79. Marcel Dekker, Inc., Piehurst, NC, USA. pp. 315-323 (1997)
20. Lai X, Sun C, Tian H, Zhao W, Gao L. Evaluation of poly(styrene-alt-maleic anhydride)-ethanol as enteric coating material. *Int. J. Pharm.* 352: 66-73 (2008)