

# DESENVOLVIMENTO DE PELLETS DE LIBERAÇÃO ENTÉRICA CONTENDO NIFEDIPINO EM LEITO FLUIDIZADO TIPO WURSTER

Marcella D. R. G. B. Tacconi <sup>1</sup>; Luciane F. G. Souza <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Aluno de Iniciação Científica da Escola de Engenharia Mauá (EEM/CEUN-IMT);

<sup>2</sup> Professor da Escola de Engenharia Mauá (EEM/CEUN-IMT).

**Resumo.** *Microgrânulos (pellets) são formas farmacêuticas que apresentam vantagens biofarmacêuticas e, além disso, são apropriadas para aplicação de revestimento. O nifedipino é uma droga praticamente insolúvel em água, de baixa biodisponibilidade e oferecido na forma farmacêutica denominada comprimido pela maioria dos laboratórios nacionais. O presente trabalho tem o objetivo de desenvolver pellets de liberação imediata e entérica contendo nifedipino. Os microgrânulos foram produzidos pelo processo de extrusão-esferonização utilizando-se diferentes excipientes base. A celulose microcristalina, incorporada na formulação, retardou o perfil de dissolução dos microgrânulos quando comparada com a lactose monohidratada. O processo de recobrimento foi realizado com Acryl-Eze® em leito fluidizado Wurster e apresentou valores de eficiência do processo superiores a 75%, fração de aglomerados inferiores a 1,5% e ganho de camada real que proporcionou um perfil de liberação muito próximo ao perfil gastrorresistente. A granulometria dos microgrânulos recobertos apresentou faixa granulométrica utilizada para formas farmacêuticas. No estudo de estabilidade acelerada (75% Hr – 40°C) os perfis de dissolução dos pellets de liberação imediata apresentaram-se semelhantes em 180 dias tanto em meio ácido (pH 1,2) quanto em meio básico (pH 7,5).*

## Introdução

O interesse em *pellets* como forma de dosagem vem aumentando constantemente, uma vez que, sua natureza multiparticulada oferece vantagens tecnológicas sobre formas convencionais de dosagem sólida de unidade única, por esse motivo, os *pellets* são também conhecidos como formas de dosagem de unidade múltipla (BECHGAARD e HEGERMANN, 1978).

Dentre as vantagens dessa tecnologia podem-se destacar: menor incidência de efeitos colaterais decorridos de irritações ao longo do trato gastrointestinal, diminuição do risco de superdosagem do fármaco, incorporação de vários fármacos (compatíveis ou não), controle do perfil de absorção e consequentemente maior adesão ao tratamento (REYNOLDS, 1970; BECHGAARD e HEGERMANN, 1978; ESKILSON, 1985; DIETRICH, 1989). A distribuição granulométrica típica dos *pellets* varia de 500 a 1500  $\mu\text{m}$  para aplicação farmacêutica (GHEBRE-SELLASSIE, 1989; CHIEN, 2001; RHEE *et al.*, 2010).

O fármaco nifedipino, é um ativo pouco solúvel em água e amplamente utilizado como agente bloqueador do cálcio, cuja eficácia e tolerabilidade têm sido demonstradas em inúmeros estudos (O'CONNOR e SCHWARTZ, 1985). É um princípio ativo muito utilizado no tratamento de angina e hipertensão. A farmacocinética e farmacodinâmica do nifedipino tem sido caracterizada utilizando diversas formulações destinadas à utilização oral bem como parenteral. Tem sido demonstrado que o rápido aumento na concentração plasmática de nifedipino resulta em uma aceleração no ritmo cardíaco e efeitos colaterais. Assim, formulações de liberação modificada de nifedipino são as primeiras escolhas terapêuticas (WALLEY *et al.*, 1987; SOONS *et al.*, 1992; TOTAL, 2004). Atualmente, pouquíssimos laboratórios brasileiros produzem e comercializam *pellets* de liberação imediata e entérica contendo nifedipino, a maioria deles comercializam este tipo de fármaco em comprimidos (SOUZA, 2014). SOUZA *et al* (2014) desenvolveram *pellets* de liberação prolongada contendo nifedipino. O recobrimento dos microgrânulos foi realizado em leito fluidizado tipo Wurster com dois polímeros diferentes (Opadry® e Opadry® II). A temperatura do ar foi a variável que mais influenciou a eficiência do processo.

A necessidade em que as indústrias farmacêuticas têm de desenvolver produtos novos é

muito grande, entretanto o custo envolvido com pesquisa e desenvolvimento de novas entidades químicas é muito elevado. As moléculas candidatas a novos fármacos são cada vez mais complexas e o período médio estimado entre a descoberta de novos fármacos e seu lançamento no mercado é de aproximadamente 12 anos. Dessa maneira, é grande o interesse das indústrias farmacêuticas no desenvolvimento de novas formas farmacêuticas, como *pellets*, e diferentes sistemas de liberação com princípios ativos já existentes (ALLEN JR *et al.*, 2007; ZERBINI e FERRAZ, 2010).

O processo de produção de *pellets* descrito nesse estudo é denominado de peletização e consiste na aglomeração de pós-finos fazendo o uso da técnica de extrusão-esferonização. O processo de extrusão-esferonização é iniciado pela granulação, ou malaxagem, para preparado prévio da massa úmida que será utilizada na etapa seguinte, extrusão. Com isso, obtém-se como produto de compactação da extrusão, cilindros de forma semelhante a um “espaguete”, que quando submetidos a etapa posterior, esferonização, adotam um formato esférico, então denominados de *pellets*. A secagem é utilizada como etapa de finalização do processo. Segundo Santos *et al* (2004), a temperatura adotada no processo de secagem determinará a porosidade, dureza e morfologia superficial, características primordiais para o recobrimento do produto final.

A suspensão de recobrimento é constituída por polímeros com diversas finalidades. Entretanto, para o presente estudo o polímero incorporado à formulação terá a finalidade de gastrorresistência, ou seja, resistência ao meio ácido (pH 1,2) encontrado no estômago. Para que uma forma farmacêutica seja considerada gastrorresistente a liberação do ativo deve ser de no máximo 10 % após 2 horas de exposição ao meio ácido e de no mínimo 75 % após 45 minutos de exposição ao meio básico (pH 6,8 - 7,5). Formas farmacêuticas que não estejam dentro das especificações não podem ser consideradas gastrorresistentes (USP XXXII, 2009). Essa suspensão pode ser aspergida sobre os *pellets* utilizando-se um leito fluidizado tipo Wurster (ALBANEZ, 2012).

O objetivo do presente trabalho é desenvolver *pellets* de liberação imediata e entérica contendo nifedipino. Estudar a influência dos excipientes base e desintegrante incorporados na formulação dos *pellets*, bem como avaliar a eficiência do revestimento e o ganho de camada real mínimo que deve ser adquirido para conferir ao microgrânulo o perfil de liberação entérico, também são objetivos do presente estudo. Além disso, o presente trabalho estuda a estabilidade acelerada (umidade relativa 75% e 40°C) dos microgrânulos analisando os perfis de liberação do ativo em até 180 dias.

## Material e Métodos

Na Tabela 1, estão descritos os excipientes e princípio ativo utilizados no desenvolvimento dos *pellets*, bem como sua função na formulação e o respectivo fabricante.

**Tabela 1.** Excipientes e princípio ativo utilizados no desenvolvimento de *pellets*.

Matéria-prima	Função	Fabricante
Nifedipino	Ativo	Fagron (Brasil)
Polietileno Glicol 4000 (PEG 4000)	Plastificante e lubrificante	Synth (Brasil)
Celulose Microcristalina pH 101 (MCC 101)	Diluente	Valdequímica (Brasil)
Dióxido de Silício	Adsorvente	Valdequímica (Brasil)
Croscarmelose de Sódica	Desintegrante	Valdequímica (Brasil)
PVP K30	Agente de suspensão	Valdequímica (Brasil)
Methocel E5 Premium LV	Ligante	Colorcon (Brasil)
Lactose monohidratada	Diluente	Valdequímica (Brasil)

A suspensão de recobrimento Acryl-Eze® foi preparada com 20% de sólidos e mantida a 32°C, conforme recomendações do fabricante Colorcon.

Para a produção e recobrimento de *pellets* foram usados os seguintes equipamentos: batedeira planetária (Arno, modelo Ciranda Chrome Automatic, Brasil), extrusor laboratorial (Zelus, modelo EX 30, Brasil), esferonizador laboratorial (Zelus, modelo ES 30, Brasil), estufa com controle de temperatura (Nova Ética, modelo 420.4D, Brasil), leito fluidizado tipo Wurster (Zelus, R-060, Brasil) e base vibratória para granulometria (A bronzinox). Para pesagem das matérias-primas foram usadas balança semianalítica (Santorius, ED3202S0CE, Brasil) e balança analítica (Shimadzu do Brasil Comércio LTDA., AY220, Brasil).

A produção de *pellets* inicia-se pela granulação, a finalidade dessa etapa é obter uma massa com umidade adequada para uma extrusão bem sucedida. Primeiramente, misturam-se 500 g de pós secos (excipientes e princípio ativo) utilizando uma batedeira e em seguida, quando a mistura estiver homogênea, adiciona-se cerca de 100 mL de solução 1% methocel como líquido de granulação. A massa úmida segue para o processo de extrusão, que consiste em compactar e modelar a mesma. A compactação inicia a partir da alimentação da massa no interior do extrusor, que imediatamente é forçada a passar por uma rede de raio e comprimentos definidos para obtenção de cilindros de diâmetro uniforme. É imprescindível que sejam adicionados 20g de dióxido de silício nos cilindros para adequação da umidade para a próxima etapa. Na esferonização, os cilindros obtidos anteriormente são transformados em esferas através de um esferonizador de disco rotatório corrugado, que aos poucos esferoniza o produto intermediário. Seguidamente, o produto é submetido ao processo de secagem por 48 horas à 50°C. Após seco, finalmente, o produto é separado por uma faixa granulométrica em peneiras vibratórias que operam a 15 Hz por 15 minutos. As faixas granulométricas utilizadas nesse estudo foram: 1,68-1,40mm; 1,40-1,18 mm; 1,18-1,00 mm; 1,00-0,850 mm; 0,850-0,700 mm; 0,600-0,500 mm.

O recobrimento foi realizado em leito fluidizado tipo Wurster (Zelus – modelo R-060) com auxílio de uma bomba peristáltica (Provitec, DM7900) para alimentação da suspensão polimérica. A vazão de alimentação utilizada foi de 2,8 g/min, temperatura do ar de secagem 55°C, pressão de atomização 2 bar e vazão mássica do ar de entrada 1,2 kg/min.

O teste de dissolução *in vitro* foi realizado de acordo com teste 4 da farmacopeia americana (USP XXXII, 2009). O teste foi realizado em *pellets* recobertos e sem recobrimento, a fim de caracterizar a análise *in vitro* do comportamento dos microgrânulos no trato gastrointestinal, utilizando um dissolutor de 6 cubas de 900 mL. Cada cesto contendo 25mg (granulometria entre 1,00 e 1,18 mm) dos mesmos é submetido ao meio ácido (pH 1,2 – 0,5% sulfato lauril de sódio em fluido gástrico sem enzima) por 2 horas e sem seguida ao meio básico (pH 7,5 – solução tampão de fosfato 0,05 M) por 1 hora. A quantificação do ativo foi realizada por espectrofotometria (UV visível), com comprimento de onda 238 nm para a leitura dos dois meios.

Os testes de estabilidade acelerada foram realizados nos *pellets* (granulometria entre 0,71 e 1,40 mm), baseado nas diretrizes do Guia para Realização de Estudos de Estabilidade publicado na Resolução - RE nº 560 de 2 de abril de 2002 da ANVISA, que determina a realização do teste com três lotes para cada polímero a  $40 \pm 2$  °C /  $75 \pm 5\%$  de umidade relativa (UR), durante seis meses, com análises em 0, 30, 60, 90, e 180 dias. A quantificação do ativo é realizada por espectrofotometria (UV visível).

## Resultados e Discussão

Para estudar a influência dos excipientes base, celulose microcristalina e lactose monohidratada no perfil de dissolução dos microgrânulos, foram desenvolvidas as formulações F1 e F2 apresentadas na Tabela 2 contendo 25% de nifedipino em cada.

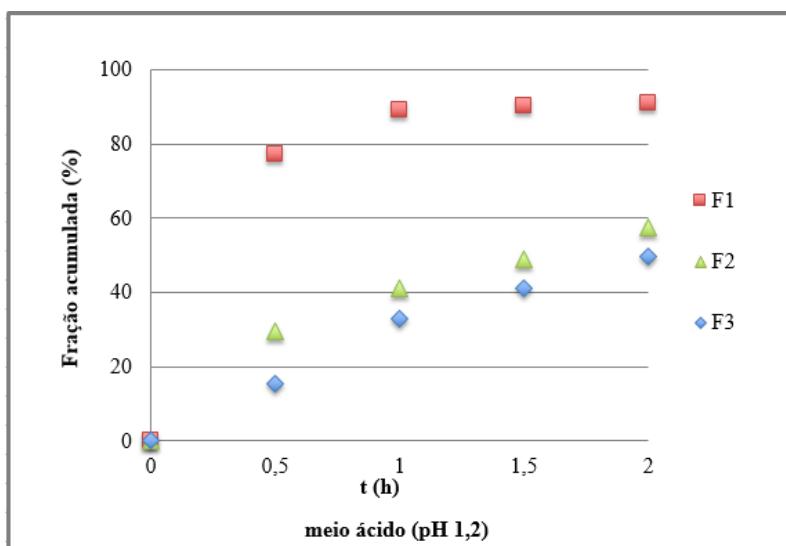
Os *pellets* com F1 apresentaram 90% do ativo liberado depois de uma hora em meio ácido. Os *pellets* com F2 apresentaram um perfil de dissolução mais lento que F1, depois de 2 horas em meio ácido, apenas cerca de 60% do ativo foi liberado, como mostra a Figura 1. Esta diferença no perfil de dissolução pode ser explicado pelo excipiente base de F2 (celulose microcristalina), pois segundo Souto *et al* 2005, os *pellets* de ativos pouco solúveis em água contendo como excipiente celulose microcristalina e produzidos por extrusão-esferonização apresentam lenta dissolução

devido à contração pronunciada dos microgrânulos durante o período de secagem, levando a redução na porosidade, dificultando, assim, a penetração do meio de dissolução no *pellet*.

**Tabela 2.** Quantidade de excipientes e desintegrante incorporados nas formulações.

	<b>F1</b>	<b>F2</b>	<b>F3</b>
PEG4000	15%	15%	15%
Celulose Microcristalina	0%	30%	25%
Lactose Monohidratada	30%	0%	25%
Croscamelose Sódica	25%	25%	5%
PVP K30	4%	4%	4%
Methocel	1%	1%	1%

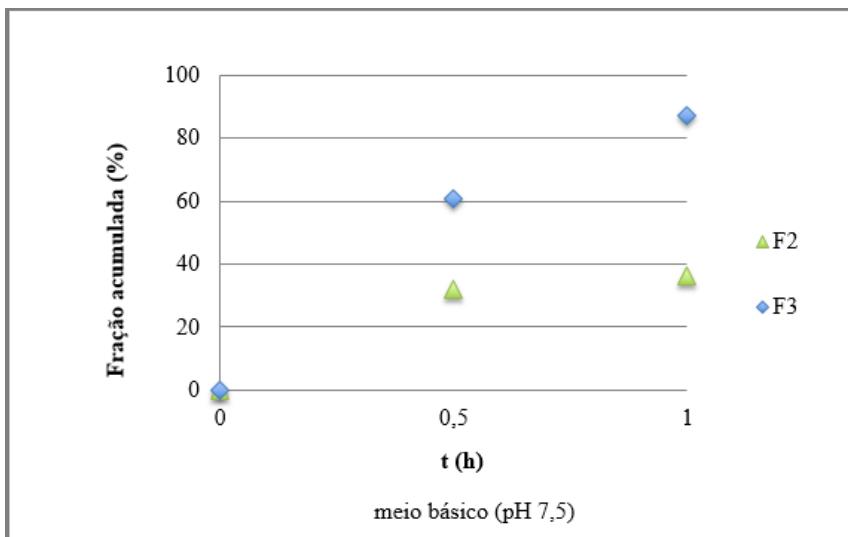
Para um perfil de liberação imediato, ou seja, cerca de 100% do ativo liberado em meio ácido na primeira hora de dissolução, os *pellets* de F1, com lactose monohidratada como excipiente base são indicados.



**Figura 1.** Perfil de liberação do nifedipino para F1, F2 e F3 sem recobrimento em meio ácido.

O estudo do perfil de liberação do nifedipino em meio básico (pH 7,5) de F2 mostrou que menos de 40% do ativo foi liberado depois de uma hora, mostrando que esta formulação não é indicada para atingir um perfil de dissolução entérico, pois não permite que mais de 45% do ativo seja liberado em uma hora no meio básico (Figura 2). Com base nos resultados obtidos em F1 e F2 e visando um perfil de liberação entérico, desenvolveram-se *pellets* com os excipientes base celulose microcristalina e lactose monohidratada na mesma proporção (F3 - Tabela 2). O perfil de liberação de F3 em meio ácido foi semelhante ao obtido em F1 (Figura 1), entretanto, o perfil de dissolução obtido em meio básico apresentou mais de 80% do ativo liberado em uma hora de dissolução (Figura 2), indicando assim que *pellets* com F3 são candidatos a apresentarem perfil de liberação entérico depois de receberem uma camada de revestimento com o polímero Acryl-Eze® da Colorcon.

Os processos de recobrimento foram realizados para um ganho de camada teórico de 7,1% (R1) e 14,7% (R2). A fração de aglomerados, a eficiência do processo e o ganho de camada real em cada recobrimento estão apresentados na Tabela 3. A eficiência do processo nos dois recobrimentos realizados foi superior a 75% e a fração de aglomerados inferior a 1,5%, indicando uma boa escolha das variáveis de processo de recobrimento.



**Figura 2.** Perfil de liberação do nifedipino para F2 e F3 sem recobrimento em meio básico.

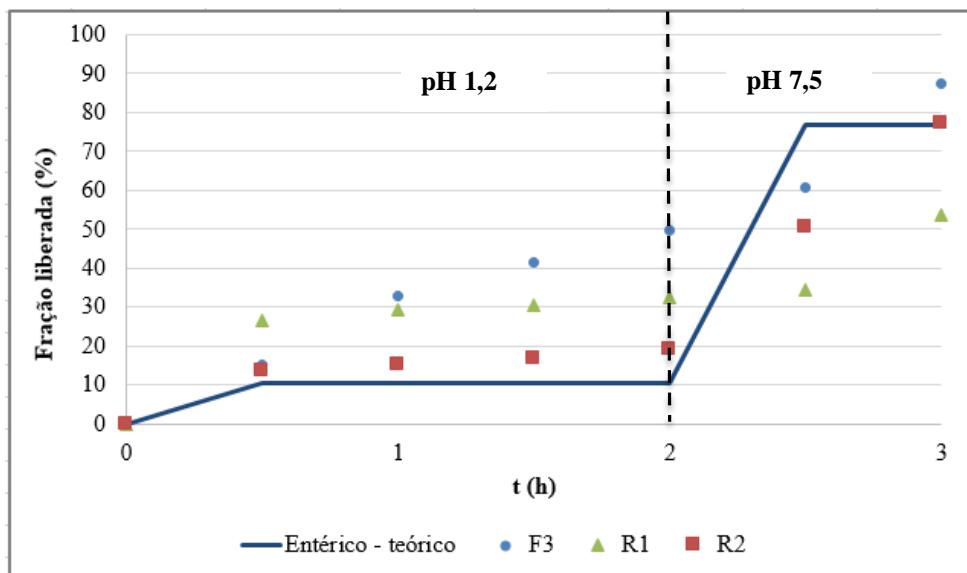
**Tabela 3.** Valores de fração de aglomerados, eficiência do processo e o ganho de camada real em *pellets* de R1 e R2.

Pellets	$f_{agl}$ (%)	$\eta$ (%)	$\varphi_{real}$ (%)
R1	0,6	82,2	5,9
R2	1,2	75,4	11,1

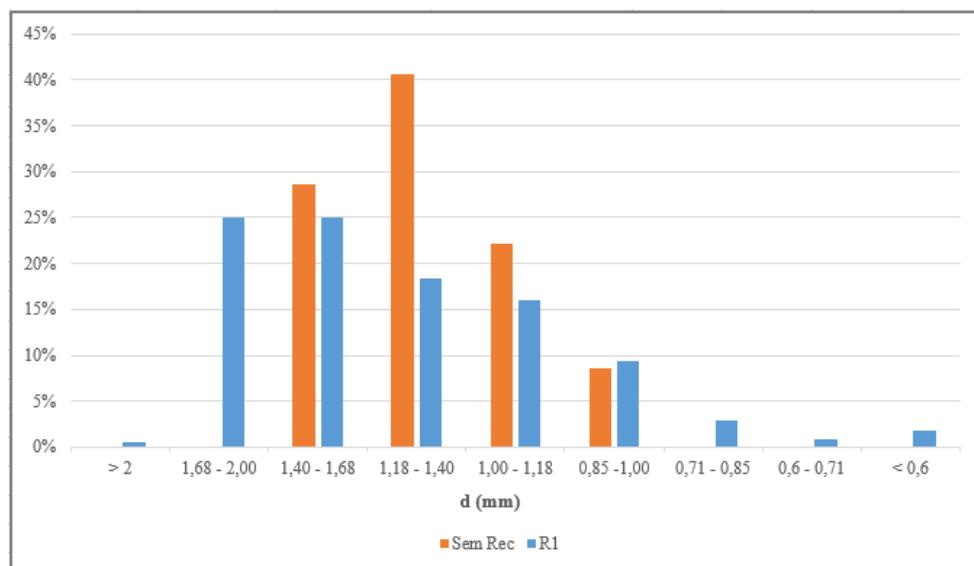
Os perfis de dissolução de F3, R1 e R2, bem como o perfil de liberação entérico teórico, estão apresentados na Figura 3. Pode-se observar que o recobrimento é necessário para que o perfil de liberação entérico seja alcançado, uma vez que os microgrânulos sem recobrimento (F3) apresentaram 50% do ativo liberado depois de 2 horas em meio ácido. Os *pellets* de R1 tiveram cerca de 32% do ativo liberado em meio ácido e os microgrânulos de R2 apenas 20%, indicando que o ganho de camada de polímero na faixa estudada (5,9 – 11,1%) influencia o perfil de liberação do nifedipino em meio ácido e básico. Os microgrânulos de R2 apresentaram 80% de nifedipino liberado depois de uma hora em meio básico, entretanto em meio ácido apresentaram valores superiores a 10% em 2 horas.

O ganho de camada obtido no R2 ainda não foi suficiente para conferir ao microgrânulos um perfil de liberação gastrorresistente, segundo Veiga (1988) e Allen JR *et al* (2007), como pode ser visto na Figura 3. Entretanto, o resultado do perfil de dissolução obtido com R2 neste trabalho é superior ao encontrado por Deasy e Gouldson (1996) ao investigar um processo de esferonização não aquosa para formação *in situ* de um co-precipitado entérico de nifedipino com HP-55 em *pellets* esféricos.

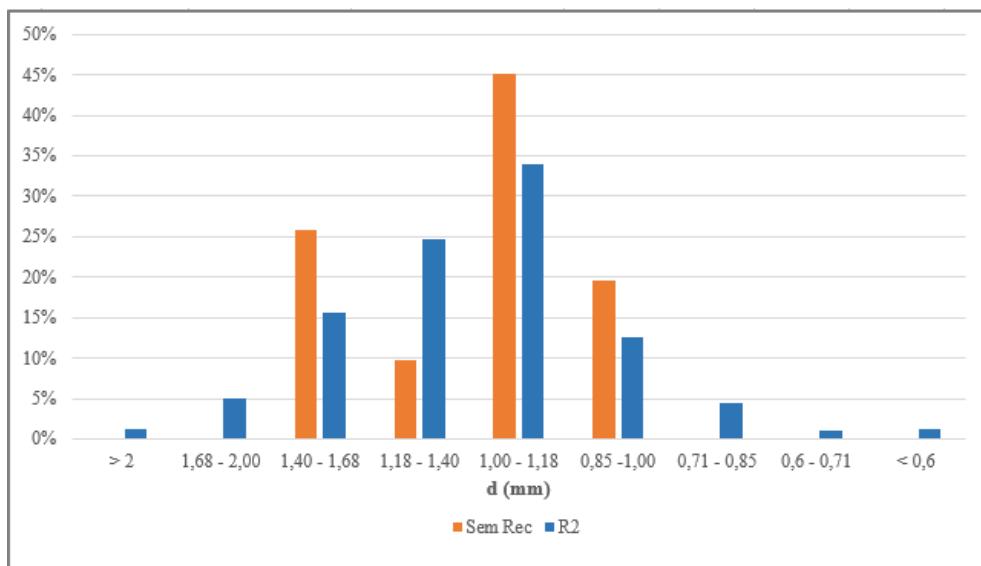
A granulometria dos *pellets* sem recobrimento utilizadas nos dois ensaios de revestimento estão apresentadas nas Figuras 4 e 5. A maioria dos *pellets* de R1 e R2 apresentaram granulometria dentro da faixa adequada para aplicação farmacêutica segundo Ghebre-Sellassie (1989), Chien, (2001) e Rhee *et al* (2010). Os *pellets* de R1 apresentaram 72,6% de sua granulometria na faixa de 0,5 a 1,68 mm, enquanto que os *pellets* de R2 apresentaram 92,5% nesta faixa. Além disso, pode-se notar que os *pellets* com menor ganho de camada (R1) apresentaram cerca de 25% da granulometria na faixa superior à adequada para aplicação farmacêutica (> 1,68 mm), enquanto que os *pellets* que receberam maior ganho de camada (R2) apresentaram apenas 6% nesta faixa.



**Figura 3.** Perfil de liberação do nifedipino para F3, R1 e R2.

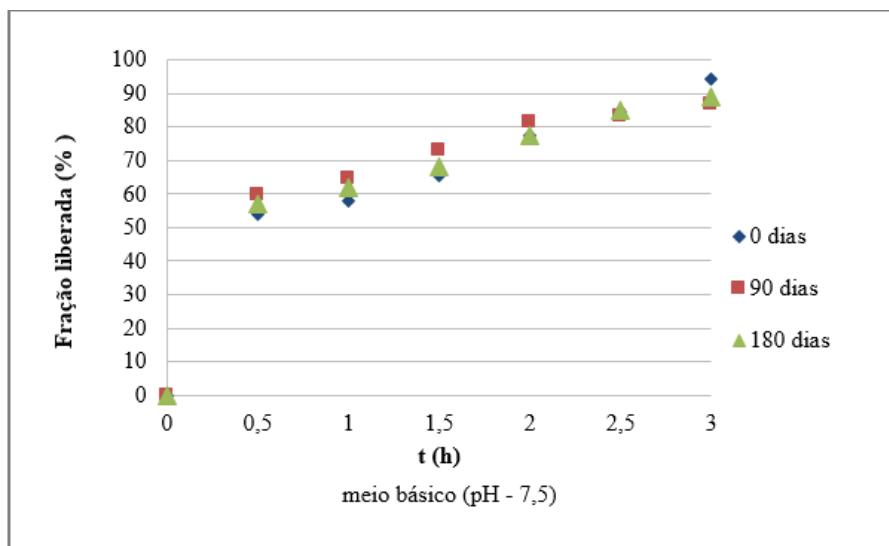


**Figura 4.** Granulometria dos *pellets* sem recobrimento e recobertos de R1.

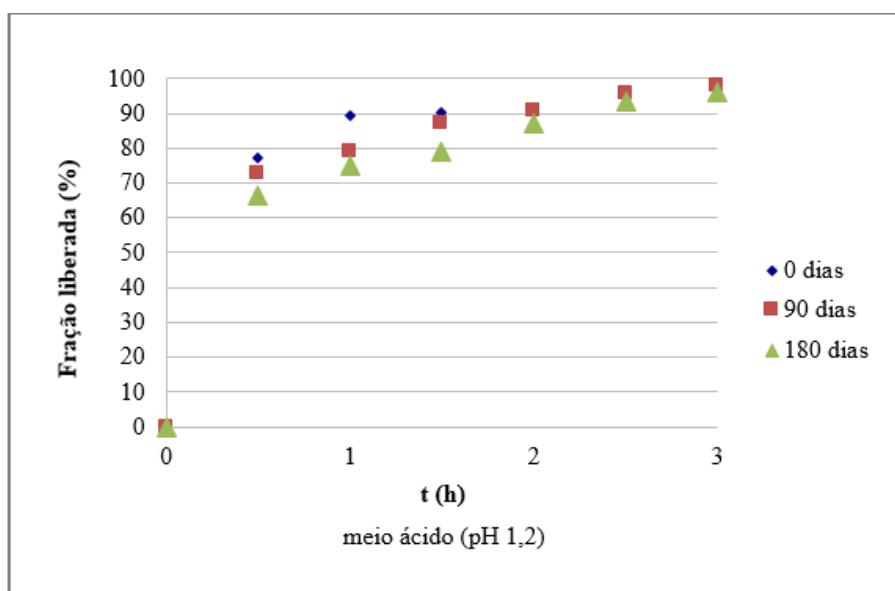


**Figura 5.** Granulometria dos *pellets* sem recobrimento e recobertos de R2.

O estudo da estabilidade acelerada foi realizada nos microgrânulos de F1. Os perfis de liberação do nifedipino em meio básico e ácido, obtidos nos testes de dissolução, estão apresentados nas Figuras 6 e 7, respectivamente. A fração liberada do nifedipino depois de 180 dias em umidade relativa 75% e temperatura 40°C, tanto em meio básico quanto em meio ácido, manteve-se semelhante à inicial (0 dia). Além do perfil de dissolução estável, os microgrânulos também apresentaram teores de ativo e aspectos visuais semelhantes durante todo o estudo de estabilidade acelerada, indicando que os *pellets* de F1 são estáveis.



**Figura 6.** Perfil de dissolução em meio básico de *pellets* de F1 sem recobrimento submetidos ao estudo de estabilidade acelerada.



**Figura 7.** Perfil de dissolução em meio ácido de *pellets* de F1 sem recobrimento submetidos ao estudo de estabilidade acelerada.

## Conclusões

Microgrânulos de nifedipino contendo lactose monohidratada como excipiente base e croscarmelose sódica como desintegrante apresentaram perfil de liberação imediata, além de permanecerem estáveis nos testes de estabilidade acelerada. Entretanto, os *pellets* devem ser submetidos à estabilidade em longo prazo, 24 meses, para que seja possível comprovar a estabilidade e prever prazo de validade do microgrânulo.

A celulose microcristalina utilizada como excipiente base na formulação de *pellets* com nifedipino, retardou o perfil de liberação do ativo quando comparada com o excipiente base lactose monohidratada.

As eficiências dos processos de recobrimento com a solução polimérica Acryl-Eze® 930 foram superiores a 75% e a maioria da granulometria dos *pellets* encontra-se na faixa utilizada para formas farmacêuticas.

*Pellets* com 25% lactose monohidratada, 25% celulose microcristalina e 11,1 % de ganho de camada polimérica (Acryl-Eze® 930) apresentaram perfis de liberação de nifedipino próximos ao perfil de liberação entérico.

## Referências Bibliográficas

- ALBANEZ, Roberta. Recobrimento Gastrorresistente de *Pellets* de Diclofenaco de Sódio em Leito Fluidizado Tipo Wurster.2012.140f. Tese de Mestrado - Faculdade de Engenharia Química da Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2012.
- ALLEN JR., L. V.; POPOVICH, N. G.; ANSEL, H. C. *Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos*. Tradução Eleonora Lemos Senna. 8. ed. Porto Alegre: Artmed, 2007, 776 p.
- BAILEY, W. J.; WEIR, I. S. Investigation of Methods for Direct Rheological Model Parameter Estimation. *Journal of Petroleum Science and Engineering*, v. 21, p. 1-13, 1998.
- BECHGAARD, H., HAGERMANN, N. G. Controlled-release multi-units and single unit doses. A literature review. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v.4, p. 53-67, 1978.
- CHIEN, Y.W. Novel drug delivery system: Fundamentals, Development concept. *Biomedical Assessments*. 1 st edition. Marcel Dekker Inc, 2001, p. 126-132.
- COUTO, A.G.;ORTEGA, G.G.;PETROVICK, P.R. Granulação. Caderno de Farmácia –UFRGS, Rio Grande do Sul,v.16, p. 13 – 20, 2000.
- DE EASY, P. B; GOULDSON, M. P. In vitro evaluation of pellets containing enteric coprecipitates of nifedipine formed by non-aqueous spheroidization. *Int. J. Pharm.*, v.132, p.131-141, 1996.
- DE BRABANDER, C.; VERVAET, C.; FIERMANS, L.; REMON, J. P. Matrix mini-tablets based on starch:microcrystalline wax mixtures. *Int. J. Pharm.*, v.199, p.195-203, 2000.
- DIETRICH, R. Food technology transfers to pellet production. *Manuf. Chem*, v.60, p. 29-33, 1989.
- ESKILSON, C. Controlled release by microencapsulation. *Manuf. Chem*, v.56, p. 33-39, 1985.
- GIBSON, Mark. Pharmaceutical preformulation and formulation: a practical guide from candidate drug selection to commercial dosage form. Second edition. New York: Informa Healthcare, 2009. p.10.
- GARBACZ, Grzegorz. Comparison of dissolution profiles obtained from nifedipine extended release once a Day products using different dissolution test apparatuses. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, Germany, 8f, Julho de 2009.

GIBSON, Mark. Pharmaceutical preformulation and formulation: a practical guide from candidate drug selection to commercial dosage form. Second edition. New York: Informa Healthcare, 2009.

GHEBRE-SELLASSIE, I. Pellets: A general overview. *Pharmaceutical Pelletization Technology*. Marcel Dekker Inc. New York and Basel, 1989, p. 1-13.

Souza, L.F.G; Nitz, M; Taranto,O.P. Film coating of nifedipine extended release *pellets* in a fluid bed coater with a Wurster Insert. *BioMed Research International*, v.2014, 2014.

MURO, Wensaa Ephraim; VERVAET, Chris Promotor. Development of Multi-Particulate Formulations For Food and Pharmaceutical Applications. 2010. Diss. Master – Faculteit Farmaceutische Wetenschappen, Belgium, 2010.

NITZ, Marcello. Fluidodinâmica, Secagem e Recobrimento em Leito Pulso-Fluidizado.2006.184f.Tese de Doutorado - Faculdade de Engenharia Química da Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2006.

NITZ, Marcello ; TARANTO, Osvaldir Pereira. Drying of beans in a pulsed fluid bed dryer: Drying kinetics, fluid-dynamic study and comparisons with conventional fluidization. *Journal of Food Engineering*, v.80, p.249-256, 2007.

NITZ, Marcello ; TARANTO, Osvaldir Pereira . Film coating of theophylline *pellets* in a pulsed fluid bed coater. *Chemical Engineering and Processing*, v. 47, p. 1412-1419, 2008.

O'CONNOR, R. E., SCHWARTZ, J. B. Spherization II. Drug release from drug-diluent mixtures. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v.11, p. 1837-1857, 1985.

REYNOLDS, A. D. A new technique for the production of spherical particles. *Manuf. Chem. Aerosol News*, v. 41, p. 40-43, 1970.

RHEE, YUN-SEOK; LEE, JAEHWI; LEE, BEOM-JIN; PARK, EUN-SEOK. Controlled-Release Pelletized Dosage Forms Using The Extrusion-Sphenorization Process. *Journal of Pharmaceutical Investigation*, v.40, outubro de 2010.

SANTOS, H. M. M.; VEIGA, F. J. P.; PINA, M. E. T; SOUSA, J. J. M. Obtenção de *Pellets* por Extrusão e Esferonização - Parte I – Avaliação das variáveis tecnológicas e de formulação. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, v.40, nr.4, 2004.

SANTOS, H. M. M.; VEIGA, F. J. P.; PINA, M. E. T; SOUSA, J. J. M. Obtenção de *Pellets* por Extrusão e Esferonização - Parte II – Avaliação das Características Física de *Pellets*. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, v.42, nr.3, 2006.

SASSONE, Jorge. Fundamentos Fisiocíquicos Envolvidos em Formas Farmacêuticas Orais de Liberação Modificada. FCEPHARMA, 2005.

SOONS, P.A., SCHOEAKER, H. C., COHEN, A. F., BREIMER, D. D. Intraindividual variability in nifedipine pharmacokinetics and effects in healthy subjects. *Journal of Clinical Pharmacology*, v.32, p. 324-331, 1992.

SOUZA, Luciane Franquelin Gomes. Desenvolvimento e Recobrimento Polimérico de Microgrânulos Contendo Nifedipino Visando a um Perfil de Liberação Controlada. 2014.154f. Tese de Doutorado - Faculdade de Engenharia Química da Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2014.

SOUZA, L. F. G; NITZ, M; TARANTO, O. P. Film coating of nifedipine extended release pellets in a fluid bed coater with a Wurster Insert. *BioMed Research International*, v.2014, 2014.

TOTAL, C. B. Formulation dependent pharmacokinetics – does the dosage form matter for nifedipine? *J. Cardiovasc. Pharmacol*, v. 44, p. 82-86, 2004.

USP XXXII. The United States Pharmacopeia, NF 27, 3rd ed, p. 3083-3089, 2009.

VEIGA, F. J. B. Medicamentos orais de liberação controlada: comprimidos matriciais hidrófilos. *Boletim Faculdade de Farmácia de Coimbra*, Coimbra, v. 12, p. 17-87, 1988.

WALLEY, T. J.,HEAGERT, A. M., WOODS, K. L., BING, R. F., POHL, J. E., BARNETT, D. B., Pharmacokinetics and pharmacodynamics of nifedipine infusion in normal volunteers. *Br. J. Clin. Pharmacol*, v. 23, p. 693-701, 1987.

ZERBINI, A.P.N.A.; FERRAZ, H.G. Sistemas multiparticulados: minicomprimidos. *Revista de Ciências Farmacêutica Básica e Aplicada*, v. 32, p. 149 – 158, 2010.

ZERBINI, Ana Paula Navarro Almeida; FERRAZ, Humberto Gomes. Sistemas multiparticulados: minicomprimidos. *Revista de Ciências Farmacêutica Básica e Aplicada*, São Paulo, v. 32, p. 149 – 158, 2011.