

DESENVOLVIMENTO E RECOBRIMENTO POLIMÉRICO DE *PELLETS* CONTENDO NIFEDIPINO

Paola Dittrich Cirino¹; Luciane Franquelin Gomes de Souza²

¹ Aluna de Iniciação Científica da Escola de Engenharia Mauá (EEM/CEUT-IMT);

² Professora da Escola de Engenharia Mauá (EEM/CEUT-IMT).

Resumo. *Pellets de nifedipino foram produzidos neste trabalho utilizando-se o processo de extrusão-esferonização. Com o objetivo de obter pellets de liberação controlada, realizou-se o processo de recobrimento polimérico dos microgrânulos, utilizando o polímero Surelease, da Colorcon, disponível no mercado. Os pellets foram formulados para um teor de 25% de ativo. Os microgrânulos atingiram a faixa granulométrica esperada, com diâmetro variando, principalmente, de 0,710 mm a 1,18 mm. Determinou-se o perfil de liberação in vitro dos produtos finais, de modo que se verificou a liberação modificada e pH-independente de acordo com os parâmetros farmacopéicos. O processo de recobrimento foi avaliado quanto ao perfil de liberação e a ocorrência de aglomeração. A baixa biodisponibilidade do nifedipino e seu extenso metabolismo de primeira passagem justificam a necessidade do recobrimento do pellet de liberação controlada.*

Introdução

A indústria farmacêutica nacional vem, nos últimos anos, inovando na área de microgrânulos e *pellets* para assim competir em preço e qualidade com os produtos importados. Atualmente, a maioria dos *pellets* comercializados no Brasil é produzida no exterior, onde a tecnologia já é bastante difundida. Desta forma, há grande necessidade de desenvolvimento na área de formas farmacêuticas multiparticuladas, principalmente as de liberação modificada.

O processo de “peletização” consiste na aglomeração por via úmida de pós finos contendo as substâncias ativas e os excipientes em pequenas unidades esféricas (SANTOS *et al.* 2001). As vantagens dos microgrânulos em comparação aos comprimidos estão associadas ao fato de eles serem um sistema múltiplo de geometria quase esférica. Com uma área específica maior para a difusão do ativo, consegue-se ter melhor liberação e absorção do mesmo. Pelo fato de ser um sistema múltiplo, consegue ter uma distribuição melhor no trato intestinal, diminuindo irritações locais (NITZ *et al.* 2008). Além disso, os *pellets* podem conter em sua composição mais de um ativo, o que pode ser conferido na hora da produção – por meio de recobrimento de uma dispersão com outro ativo – ou por *pellets* de ativos diferentes que são adicionados à mesma cápsula.

Outra vantagem do *pellet* é que se pode conferir à droga um perfil de liberação modificada. A liberação do fármaco presente nos *pellets* geralmente é conseguida pela adição de polímeros especiais à formulação dos pellets ou por uma camada externa de recobrimento, sendo que este último, o recobrimento polimérico, é mais utilizado. Um *pellet* com perfil de liberação prolongada deve ter um revestimento no qual o filme utilizado faz com que o fármaco seja liberado gradativamente.

O processo de revestimento é realizado em um leito fluidizado do tipo Wurster, no qual o ar é responsável por promover a movimentação e a secagem das partículas. O recobrimento pode ainda ter a função de disfarçar o sabor do ativo, alterar a cor e/ou proteger o grânulo de agentes físicos, químicos ou microbiológicos.

Existem no mercado diversos produtos de fácil preparação e aplicação para recobrimento, alguns exemplos são: Eugragit, da empresa Röhm; Kollicoat, da Basf; Surelease e Opadry, da Colorcon; Advantia, da ISP; e Aquacoat, da FMC (NITZ *et al.* 2008).

A tecnologia de produção de microgrânulos com princípio ativo pode ser separada nas etapas de obtenção dos *pellets* contendo o ativo e de recobrimento polimérico. A primeira etapa pode ser feita pelo método de extrusão-esferonização, que possui quatro operações unitárias: obtenção da massa (maxalagem), extrusão, esferonização e secagem.

A baixa disponibilidade do nifedipino e seu extenso metabolismo na fase de absorção farmacocinética justificam a necessidade do recobrimento dos microgrânulos. *Pellets* de nifedipino de liberação modificada foram produzidos com o polímero comercial aquoso, Surelease, da Colorcon, disponível no mercado. Os perfis de liberação controlada *in vitro* foram obtidos nos *pellets* produzidos com e sem recobrimento de acordo com os parâmetros farmacopéicos em solução tampão pH 1,2 (USP 32, 2009).

Materiais e Métodos

Neste processo de “peletização” foram usadas várias matérias primas, incluindo o ativo nifedipino e excipientes, diluentes, agentes umectantes, agentes lubrificantes, ligantes e polímeros de recobrimento.

As matérias primas utilizadas na fabricação dos *pellets* de nifedipino estão descritas a seguir.

Nifedipino

O nifedipino, de forma molecular $C_{17}H_{18}N_2O_6$ (Figura 1), é um éster dimetílico de ácido derivado da diidropiridina ligada ao grupo 2-nitrofenila. É pouco solúvel em álcool absoluto e praticamente insolúvel em água. Quando exposto à luz do dia ou a determinados comprimentos de onda de luz artificial é convertido a derivados de nitrosofenilpiridina, enquanto que exposto à luz ultravioleta leva a formação de derivado de nitrofenilpiridina (USP 32, 2009).

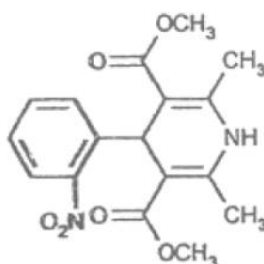


Figura 1 – forma estrutural Nifedipino

A substância ativa nifedipino é uma antagonista do cálcio que inibe o influxo de íons cálcio nas células miocárdicas e nas células da musculatura lisa das artérias coronárias e da vascularização periférica. O nifedipino dilata as artérias coronárias, aumentando o fluxo sanguíneo pós-estenótico e melhorando o suprimento de oxigênio ao miocárdio, ao mesmo tempo em que diminui o consumo do oxigênio miocárdico por redução da pós-carga. Consequentemente, o nifedipino reduz a frequência e a intensidade das crises de angina. O aumento reflexo da frequência cardíaca em resposta à vasodilatação mascara o efeito inotrópico negativo.

O nifedipino utilizado neste trabalho foi fabricado em 01/04/2010 por Amishi Labs, na Índia, número de lote 1004014 com vencimento em 01/03/2015.

Celulose microcristalina (MCC)

A celulose microcristalina (MCC 101) é um pó branco cristalino, insípido e inodoro, sendo uma forma muito pura de celulose. É um dos principais ingredientes responsáveis por dar à massa a plasticidade necessária, usualmente designada como excipiente de suporte e que

corresponde de 40% a 60% de massa de pós secos. A MCC é funcionalmente enquadrada nas categorias: adsorvente, agente de suspensão, diluente de comprimidos e cápsulas e desintegrante de comprimidos. No entanto, é um material que não se desintegra com facilidade, o que dificulta a dissolução do princípio ativo, procura-se então combinar este componente com outros diluentes.

A MCC utilizada neste trabalho foi comercializada e fabricada em 12/07/2010 por Mingtai proveniente de Taiwan e registrada sob lote nº C1007046 com vencimento em 11/07/2013.

Polietileno glicol

O PEG 4000 é um polímero de óxido de eteno de alto peso molecular. A característica hidrófila da cadeia de polioxietileno da linha do polietilenoglicol permite a obtenção de um polímero higroscópico e altamente solúvel em água. O PEG 4000 é indicado para o uso farmacêutico e alimentício, como plastificante, aglutinante, lubrificante e coadjuvante para dispersão (SITLER et al. 2009). Sua ação lubrificante permite a redução do coeficiente de fricção entre as partículas em si e entre as partículas e as superfícies dos equipamentos de processo.

O PEG 4000 utilizado neste trabalho foi comercializado e fabricado em 01/01/2011 por Oxiteno proveniente do Brasil e registrado sob o lote nº 110101C90206 com vencimento em 31/12/2012

Polivinil pirrolidona

O Polivinil pirrolidona (PVP – K30) é um polímero não-iônico de grande variedade funcional. O índice “K” representa as características viscosas, relacionadas ao peso molecular das variações do polímero. Apresenta ótima capacidade formadora de filme (transparente e permeável ao oxigênio) e complexante, alta higroscopicidade, compatibilidade fisiológica e propriedades espessantes. Fisiologicamente inerte e não tóxico, é solúvel em água e em uma grande variedade de solventes orgânicos.

O PVP – K30 utilizado neste trabalho foi comercializado e fabricado em 26/02/2011 por Nachang Industrial proveniente da China e registrado sob o lote nº 20110224 com vencimento em 25/02/2014.

Methocel

Methocel é o nome comercial da metilcelulose misturada com a hidropropilmetilcelulose. Suas aplicações são extensas variando de ligante a lubrificante. É utilizado em diversas indústrias, entre elas a alimentícia e farmacêutica (SITLER et al. 2009).

No processo, o Methocel foi utilizado como pó seco e como líquido de granulação, com a finalidade de dar umidade necessária para que a massa se mantenha homogênea em todas as etapas de fabricação.

O Methocel utilizado neste trabalho foi comercializado e fabricado em 01/04/2009 por Colorcon proveniente dos EUA e registrado sob o lote nº XD01012N21 com vencimento em 31/03/2014.

Croscarmelose sódica

A Croscarmelose tem a função desagregante, por ação de intumescência, efervescência ou formação de canais a Croscarmelose sódica, interfere diretamente na velocidade de degradação, contribuindo para a dissolução do ativo.

A Croscarmelose utilizada neste trabalho foi comercializada e fabricada em 28/03/2010 por Amishi Labs proveniente da Índia e registrada sob o lote nº ACRM0329310 com vencimento em 27/03/2015.

Dióxido de silício

O Dióxido de silício é adicionado à massa com o objetivo de evitar o excesso da umidade da mistura dos componentes dos *pellets*. Este composto é adicionado à mistura após a extrusão, ou seja, antes de a massa ser levada ao esferonizador.

A metodologia descrita a seguir foi realizada de acordo com o processo de extrusão-esferonização e na ausência de luz devido à rápida degradação do nifedipino.

Produção de *pellets*

O processo por extrusão-esferonização parte de uma mistura que já contém o fármaco incorporado a fórmula. A massa granulada passa por um extrusor, de onde são obtidos finos cordões, depois esferonizados num disco rotativo corrugado. Após essa etapa, o material é seco e classificado de acordo com sua granulometria (NITZ et al. 2008).

O processo de produção de *pellets* pode ser resumido pelo diagrama de blocos da figura a seguir.

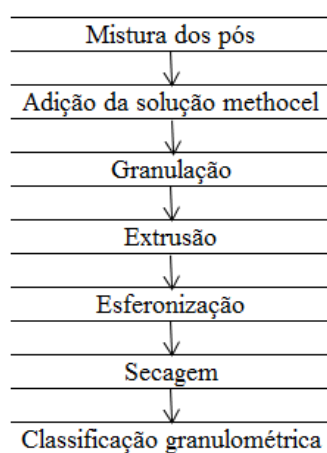


Figura 2 – Diagrama de blocos do processo de fabricação de *pellets* em escala laboratorial

a. Maxalagem

Maxalagem é a primeira operação unitária no processo de “peletização” por extrusão e esferonização e consiste no preparo da massa umidificada. Nesta etapa ocorre a mistura de pós secos de substância ativa e excipientes; uma vez obtida uma mistura homogênea, adiciona-se o líquido de granulação para obtenção da massa umidificada final. A quantidade do líquido de granulação deve garantir a umidade necessária, a consistência ideal para a extrusão e as características ideais para a esferonização (CORASSIN et al. 2009).

A adição da solução de Methocel 1% e a granulação são feitas na ausência de luz em uma bateadeira planetária semi-industrial com a capacidade de 6 kg de massa. A quantidade de cada reagente sólido para o preparo da formulação está descrita na Tabela 1.

Tabela 1 – Ingredientes em pó utilizados na formulação dos *pellets*

Reagentes sólidos	m (g)
Nifedipino	250
MCC 101	530
PEG 4000	150
PVP K30	40
Methocel	10
Croscarmellose	20
Dióxido de Silício	40

b. Extrusão

A extrusão é a segunda fase do ciclo, na qual o produto da maxalagem sofre compactação, sendo modelada sob a forma de cilindros de diâmetro uniforme. A extrusão tem início com a alimentação da massa umidificada no interior do extrusor. A massa é forçada a passar por uma rede de raio e comprimento definidos. O extrusor utilizado no processo é o Extrusor EX-130, da marca Zelus, ideal para pesquisa e desenvolvimento de produtos farmacêuticos, composto por dois rolos que giram á 51 RPM no interior de uma rede circular perfurada (peneira) que comprime a massa umidificada formando, assim, o material extrudado (macarrões).

c. Esferonização

A esferonização é a etapa na qual os “macarrões” provenientes da extrusão são transformados em esferas. Esta etapa ocorre dentro de uma câmara cilíndrica, na qual há, no fundo, um disco rotatório corrugado que, através de abrasão, irá esferonizar gradualmente os *pellets*. O equipamento utilizado no processo é o Esferonizador ES-230, que é complementar ao Extrusor EX-130. O Esferonizador ES-230 transforma a massa extrudada em grânulos esféricos devido ao disco dentro da câmara, que gira a 900 RPM.

d. Secagem

Apesar se sua simplicidade, esta fase é de extrema importância, pois fármacos não podem conter umidade, já que a presença de qualquer tipo de líquido pode alterar completamente seu funcionamento e eficácia. A etapa de secagem ocorre após a esferonização, em uma estufa a 50°C por 24 horas. Por fim, o material é separado por faixa granulométrica em peneiras vibratórias, com malhas variando de 0,425 mm a 1,40 mm.

Recobrimento dos *pellets*

O recobrimento dos microgrânulos foi realizado em leito fluidizado piloto, constituído por uma bomba peristáltica para transporte da suspensão de revestimento com vazão de aproximadamente 5,23 mL.min⁻¹ com regulagem de rotação, bico atomizador de duplo fluido, com orifício de 0,50 mm, conjunto de resistências elétricas para aquecimento do ar de fluidização do material controladas por controlador PID, válvulas e manômetros para regulagem das vazões de ar da fluidização e ar de atomização, dispositivo tipo Wurster para indução de jorro na região central do leito de partículas. A capacidade do leito é para recobrir 350 g de *pellets*.

Os componentes principais de uma suspensão de recobrimento são: um polímero, um plastificante e um solvente aquoso ou orgânico. O polímero é o responsável pela barreira ou proteção do grânulo. O plastificante tem a finalidade de dar flexibilidade e maciez à película, promovendo também maior adesão. Além disso, o plastificante pode reduzir o tempo de processamento por diminuir a temperatura de formação de revestimento. A presença do plastificante também pode afetar a taxa de liberação do fármaco. O solvente, por sua vez, deve ser selecionado tendo em vista o polímero empregado. Além disso, aspectos do processo

devem ser considerados, haja vista que a substância escolhida deve facilitar a deposição dos materiais em suspensão sobre a superfície da partícula (NITZ *et al.* 2008).

A suspensão de recobrimento foi preparada conforme recomendações do fabricante Colorcon, seguindo os procedimentos estabelecidos de mistura e proporções. Acrescentou-se a esta suspensão dióxido de titânio, devido ao nifedipino, quando exposto à luz do dia e a certos comprimentos de onda de luz artificial, converter-se em derivados de nitrofenilpiridina. Corante também foi adicionado para que a camada polimérica da etapa de recobrimento fosse visível.

Surelease, a suspensão utilizada para o recobrimento, é uma dispersão aquosa de etilcelulose desenvolvida especificamente para liberações prolongadas. O produto traz avanços tecnológicos apresentando perfis de liberação seguros, reaplicáveis e consistentes desde o laboratório até os processos de produção em massa. Pelo fato de o Surelease ser uma solução aquosa, foi utilizada água destilada como solvente; e como plastificante, foi utilizado Polietileno glicol (PEG 4000), em sua forma líquida. Para preparação da suspensão foi utilizada a formulação apresentada na Tabela 2.

Tabela 2 – Formulação da suspensão

Substância	Quantidade
Surelease	350 mL
Água destilada	230 mL
Propileno glicol	14 mL
Dióxido de Titânio	6,90 g
Corante	0,10 g

Os *pellets* foram recobertos com aproximadamente 5% e 10% de ganho de massa e os ensaios foram realizados em duplicata.

Os valores das condições operacionais do processo estão apresentados na Tabela 3.

Tabela 3 – Condições operacionais do recobrimento

Vazão da suspensão (mL. min ⁻¹)	5,23
Pressão do ar de processo (kgf.cm ⁻²)	4
Temperatura do ar de entrada (°C)	60

Curva de calibração

As análises de teor de nifedipino nos pellets e de dissolução para simulação “*in vitro*” de seu comportamento foram realizadas por espectrofotometria UV. Para tanto, faz-se necessária a calibração do equipamento. A curva de calibração foi feita em triplicata seguindo as normas do teste 4 da Farmacopéia Americana obedecendo as seguintes etapas:

- Fluido Gástrico Simulado: adiciona-se 2 g de cloreto de sódio e 7 mL de ácido clorídrico em um balão volumétrico de 1 L.
- Branco: prepara-se 0,5% de lauril sulfato de sódio em fluido gástrico simulado sem enzima, pH 1,2.
- Solução Padrão (“Mãe”): cerca de 11,11 mg de ativo (nifedipino) é diluído com branco em um balão volumétrico de 500 mL. As soluções “filhas” foram preparadas de forma a se obter uma curva de calibração com concentração de nifedipino na faixa de 0,005 a 0,02 mg.mL⁻¹.

Depois de preparadas as soluções “Mãe” e “Filhas”, realizaram-se as leituras das absorvâncias no espectrofotômetro UV visível. Com os resultados obtidos construiu-se a curva de calibração.

Determinação do teor de ativo

Após a preparação dos *pellets*, realizou-se a determinação do teor de ativo nos microgrânulos com e sem revestimento a fim de se identificar a concentração real de nifedipino após o processamento.

O procedimento utilizado baseia-se na Farmacopéia Americana (teste 4) e foi realizado em triplicata como descrito a seguir:

- a. Macera-se aproximadamente 400 miligramas de *pellets* com auxílio de um almofariz e pistilo até obter um pó; a seguir, 20 mg dos *pellets* macerados são pesados e transferidos quantitativamente para um balão volumétrico de 250 mL em solução de lauril, é necessário sonicar por 6 minutos para melhor diluição.
- b. Com auxílio de uma pipeta volumetria, transferem-se 25 mL da solução descrita anteriormente em um balão volumétrico de 50 mL e completa-se o volume com solução de lauril. Por fim, a solução da amostra é filtrada, desprezando os primeiros mililitros, e medida a absorbância por espectrofotometria.

Teste de dissolução (liberação “in vitro”)

O Teste de Dissolução é um teste realizado em escala laboratorial e tem como objetivo obter o perfil de liberação de determinada droga – de acordo com a porcentagem do fármaco liberada ao meio de dissolução em função do tempo. Este teste visa reproduzir através de uma técnica “in vitro” situações que ocorrem “in vivo” no trato gastrointestinal humana. Isto é possível ao simular os meios encontrados no estômago e no intestino.

Os *pellets* são colocados em cubas contendo uma solução com pH desejado. O meio de dissolução é mantido a temperatura constante e agitado de maneira também constante. Durante o teste, são retiradas amostras em intervalos pré-definidos. Estas amostras são então quantificadas para a obtenção da concentração de princípio ativo em função do tempo, estabelecendo assim, o perfil de liberação da droga (SITLER et al. 2009). A quantificação do ativo é feita por espectrofotometria (UV visível). No caso dos *pellets* recobertos com perfil de liberação prolongada, deve haver uma liberação imediata quando submetido a tampão de pH 1,2 (condições gástricas).

O teste de dissolução foi realizado de acordo com as especificações da Farmacopéia Americana em um dissolutor cujas cubas têm o volume de 900 mL, utilizando a pá como aparato, a 100 RPM. A temperatura do processo deve ser mantida a 37°C.

Após esperar a homogeneização da temperatura, adiciona-se cerca de 20 mg de *pellets* em cada cuba. Neste processo foram analisados *pellets* ainda não recobertos, *pellets* com recobrimento de 5% e *pellets* com recobrimento de 10%. Finalmente, registram-se as absorbâncias nos períodos de 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10 e 12 horas.

Resultados e Discussões

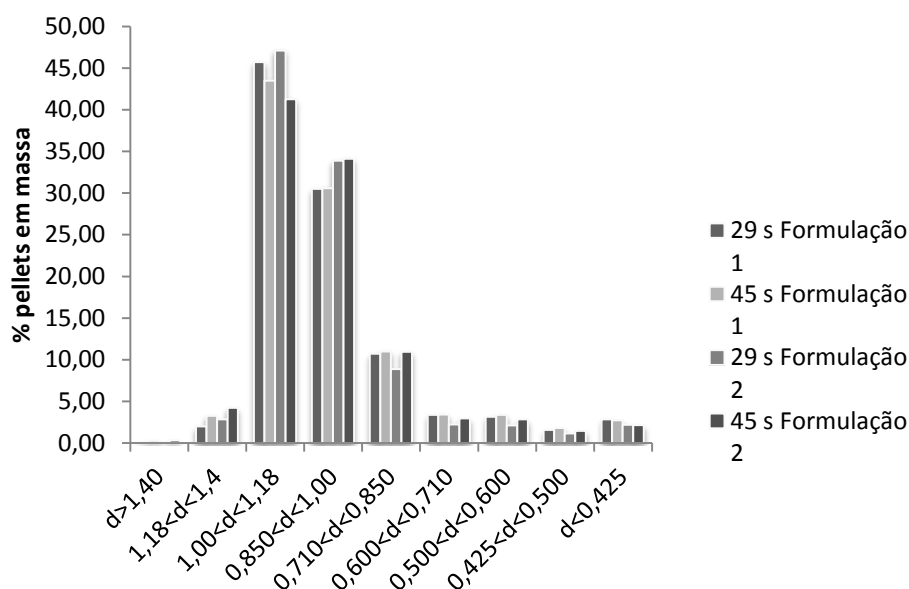
Formulação e granulometria

Algumas formulações para a produção de *pellets* de nifedipino com teor de 25% foram testadas. A formulação que apresentou melhor desempenho na etapa de extrusão e esferonização, ausência de aglomerações e pellets com faixa granulométrica na faixa de 0,710 mm a 1,18 mm foi realizada em duplicata. A Tabela 4 apresenta os dados dessas formulações.

Tabela 4 – Formulação dos *pellets*

Matérias Primas	Formulação 1 m(g)	%	Formulação 2 m(g)	%
Nifedipino	250,08	25,00	250,19	25,01
MCC 101	530,04	53,00	529,98	52,99
PEG 4000	149,99	15,00	150,00	15,00
Methocel	10,03	1,00	10,01	1,00
Croscarmellose	20,02	2,00	20,02	2,00
PVP K-30	40,00	-	40,01	-
Dióxido de Silício	40,00	4,00	40,00	4,00
Solução Methocel 1%	498,24		497,40	

A análise granulométrica está apresentada na Figura 3. Observa-se que aproximadamente 90% dos *pellets* fabricados estão com diâmetro na faixa de 0,710 mm a 1,18 mm e apresentam-se não aglomerados.

Figura 3 – Granulometria dos *pellets*

Curva de calibração

Para realização da quantificação de nifedipino nos testes de dissolução de *pellets* por meio de espectrofotometria UV visível, construiu-se a curva de calibração, que está apresentada na Figura 4.

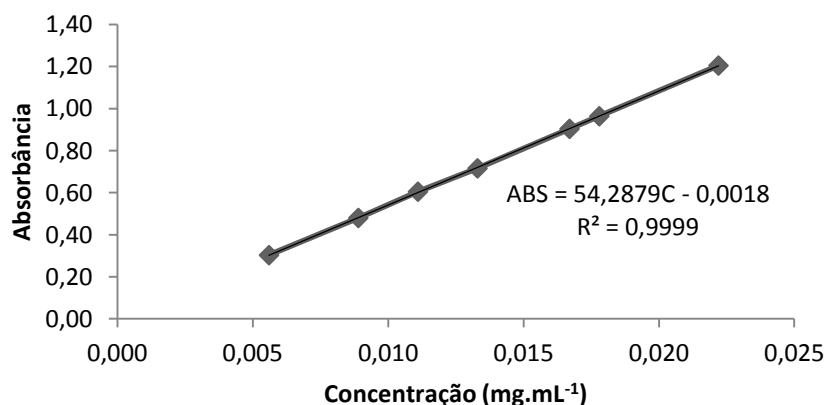


Figura 4 – Curva de Calibração

Teor de ativo

Depois de preparados os microgrânulos com as diferentes formulações, foi feita a análise de quantificação de nifedipino com o objetivo de identificar o teor real de ativo presente nos *pellets* após o processamento. Os dados estão apresentados na Tabela 5.

Tabela 5 – Quantificação de nifedipino nos pellets

Fórmula	Amostra	Massa (g)	Concentração (mg.mL ⁻¹)	Nifedipino %
<i>Pellets</i> sem recobrimento	A	0,0202	0,004067	10,07
	B	0,0201	0,004067	10,12
	C	0,0208	0,004178	10,04
	Média			10,08 ± 0,04
<i>Pellets</i> com recobrimento 5%	A	0,0202	0,004712	11,66
	B	0,0209	0,004712	11,27
	C	0,0199	0,003994	10,14
	Média			11,02 ± 0,79
<i>Pellets</i> com recobrimento 10%	A	0,0203	0,006885	16,96
	B	0,0209	0,006370	15,24
	C	0,0196	0,005357	13,66
	Média			15,29 ± 1,65

Como pode ser observado pela tabela 5, o teor de nifedipino, que foi calculado para ser de 25%, varia de 10% a 15%. Essa diferença em relação ao valor teórico muito provavelmente se deve ao fato de que o nifedipino, por ter uma rápida cinética de degradação, forma outros compostos durante o processo de extrusão-esferonização e recobrimento. Nota-se também que os *pellets* com recobrimento polimérico possuem um teor de ativo mais elevado em relação aos *pellets* não revestidos, comprovando a necessidade do recobrimento no que se refere à proteção do composto.

Teste de dissolução

A Figura 5 apresenta os resultados dos testes de dissolução dos *pellets* sem e com recobrimento. Pode-se observar que o recobrimento influenciou a dissolução de nifedipino em pH 1,2. Os *pellets* sem recobrimento apresentam cerca de 95% de ativo liberado no período de 12 horas, enquanto que os *pellets* com recobrimento de 5% apresentam, nesse período, cerca de 80% e os *pellets* com recobrimento de 10%, cerca de 43% de liberação.

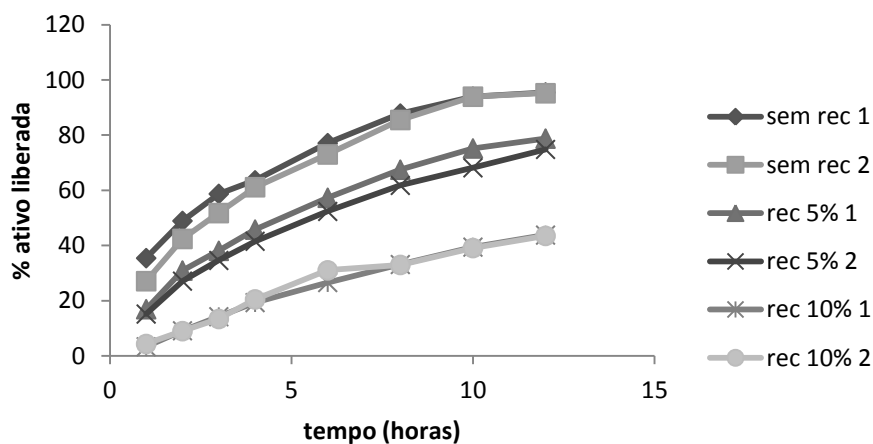


Figura 5 – Curvas de Dissolução em pH 1,2 dos pellets de nifedipino com e sem recobrimento em duplicata

Conclusão

Os *pellets* desenvolvidos de acordo com o processo de extrusão-esferonização e seguindo a Farmacopéia Americana apresentaram-se não aglomerados e com granulometria uniforme dentro da faixa esperada. O teor de ativo obtido dos testes de dissolução e de quantificação apresentou-se inferior ao formulado, muito provavelmente devido à rápida degradação do nifedipino.

A liberação de ativo obtida com os pellets sem e com recobrimento não está de acordo com a farmacopeia americana. Este fato evidencia a necessidade do recobrimento polimérico e, evidencia também, a necessidade de estudar outras condições de processo no recobrimento ou até mesmo na formulação dos *pellets*.

Os testes de dissolução mostraram que o *pellet* de nifedipino com recobrimento de 10% apresenta um perfil de liberação mais lento do que o *pellet* com recobrimento de 5% e sem revestimento, o que indica que o recobrimento polimérico se faz necessário.

Referências Bibliográficas

- Corassim, J.G.; Takada, M.A.; Quixadá, M. (2009) *Pellets de Diclofenaco de Sódio com Liberação Prolongada*. Trabalho de Graduação. Escola de Engenharia Mauá, São Caetano do Sul.
- Nitz, M.; Moffa, M.; Calefe, L. (2008) *Microgrânulos põem liberação de ativos sob controle*. Química e Derivados. **479**.
- Pezzini, B.R.; Silva, M.A.S.; Ferraz, H.G. (2007) *Formas farmacêuticas sólidas orais de liberação prolongada: sistemas monolíticos e multiparticulados*. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas. **43**.
- Santos, H.M.M.; Veiga, F.J.P.; Pina, M.E.T.; Souza, J.J.M.S. (2004) *Obtenção de pellets por extrusão e esferonização farmacêutica. Parte I. Avaliação das variáveis tecnológicas e de formulação*. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas. **40**.
- Sitler, C.M.; Nascimento, D.T.; Moraes, D.G.E. (2009) *Desenvolvimento de Pellet Gastrorresistente de Diclofenaco de Sódio*. Trabalho de Graduação. Escola de Engenharia Mauá, São Caetano do Sul.
- USP 32. (2009) *The United States Pharmacopeia*, NF 27, 3ª ed, 3083-3089.