

# EFEITO DA CROSCARMELOSE SÓDICA NO PERFIL DE LIBERAÇÃO DE PELLETS DE NIFEDIPINO PREPARADOS POR EXTRUSÃO-ESFERONIZAÇÃO

Franco Garjulli<sup>1</sup>; Luciane Franquelin Gomes de Souza<sup>2</sup>

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

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

**Resumo.** *O nifedipino é uma droga praticamente insolúvel em água, com solubilidade menor que 10 µm/mL, de baixa e irregular biodisponibilidade depois da administração oral. É o vaso dilatador mais amplamente utilizado do grupo de derivados de diidropiridina. Muitas pesquisas vêm sendo realizadas a fim de melhorar a solubilidade de drogas pouco hidrossolúveis fazendo o uso de desintegrantes. Com o objetivo de melhorar a dissolução in vitro do nifedipino, nesse trabalho microgrânulos do ativo foram produzidos por extrusão-esferonização utilizando-se em sua formulação diferentes teores do desagregante croscarmelose sódica (8, 15, 18, 22 e 30%) e celulose microcristalina (MCC) como excipiente principal. Microgrânulos contendo lactose como excipiente base também foram produzidos a fim de comparar o perfil de liberação do ativo com o perfil de pellets a base de MCC. Cerca de 70% dos pellets formulados estão compreendidos numa faixa granulométrica entre 0,7 mm e 1,2 mm. Os teores de ativo nos pellets apresentaram-se ligeiramente inferiores aos 25% incorporados na mistura dos pós em todas as formulações testadas. Os testes de dissolução mostraram que quanto maior o teor de croscarmelose sódica no pellet mais rápida é a liberação do nifedipino no meio de dissolução. Microgrânulos com teores acima de 22% de desintegrante apresentaram liberação total do ativo em 12 horas e seus perfis de liberação se mostraram superiores aos de outros trabalhos que fizeram uso de dispersões sólidas ou de partículas micronizadas do ativo. Os resultados obtidos com os pellets a base de celulose microcristalina sugerem que o perfil de liberação do nifedipino no meio de dissolução possa ser controlado variando-se a proporção celulose microcristalina:croscarmelose sódica nos pellets produzidos por extrusão-esferonização com a incorporação de polímeros de liberação controlada nos microgrânulos. Os pellets produzidos com lactose como excipiente base apresentaram 90% de liberação do ativo na primeira hora, enquanto que os microgrânulos produzidos com MCC apresentaram apenas 16%, comprovando assim, que a MCC como excipiente base em pellets produzidos por extrusão-esferonização retarda o perfil de liberação do nifedipino.*

## Introdução

O nifedipino, de forma molecular C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> (Figura 1), é um 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 (Zhu et al., 2010; Liu et al., 2000), 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.

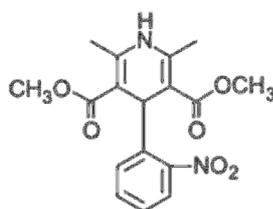


Figura 1 – Nifedipino.

O nifedipino é pouco solúvel 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 à formação de derivado de nitrofenilpiridina (USP 32, 2009).

Devido sua curta meia vida *in vivo*, as dosagens de liberação imediata de nifedipino devem ser administradas três vezes por dia (Huang et al. 2006). Esse regime terapêutico causa flutuações no nível plasmático, responsáveis por efeitos colaterais. Por esse motivo, justifica-se o desenvolvimento de formulações de liberação controlada, que favoreçam a adesão ao tratamento e a redução dos efeitos indesejáveis (Zhu et al., 2010; Huang et al., 2006).

O desenvolvimento dessas formas de liberação controlada é dificultado pela baixa solubilidade da molécula, que afeta sua taxa de absorção. Medidas como redução de tamanho de partícula e a dispersão sólida com polímeros (Huang et al., 2006; Emara et al., 2002) têm sido propostas como maneira de aumentar a biodisponibilidade do ativo.

No estudo de Mehta et al. (2002), pellets preparados com nifedipino disperso no polímero Pluronic F-68 — um copolímero não iônico de óxido de etileno e óxido de propileno — apresentaram maior taxa de dissolução em comparação aos pellets sem o referido polímero. Friedrich et al. (2005) relatam que a técnica tradicional de dispersão sólida por fusão pode causar problemas de estabilidade, pois pode haver recristalização do ativo com o tempo. Em seu trabalho, realizaram a micronização do nifedipino juntamente com materiais hidrofílicos, como HPMC, gelatina parcialmente hidrolisada e PVP. No caso da gelatina, por exemplo, conseguiram uma taxa de dissolução 8 vezes maior do que com a do nifedipino apenas. Huang et al. (2006) prepararam micropartículas de nifedipino por um método de separação de fases com a utilização de misturas de etilcelulose e Eudragit RL. Variando a proporção entre os polímeros empregados, conseguiram melhorar a taxa de dissolução em comparação àquela obtida com partículas micronizadas. Os comprimidos produzidos mostraram-se estáveis.

Zhu et al. (2010) desenvolveram grânulos de nifedipino impregnados em hidrogel de n-succinil-quitosana/alginato. Obtiveram partículas de liberação prolongada, porém, com perfil pH-dependente. Em 3 horas de dissolução *in vitro*, a liberação foi de 8% em pH 1,5 e 68% em pH 7,4. Testes *in vivo* comprovaram o perfil pH-dependente de absorção.

Sistemas multiparticulados, como os pellets, são muito utilizados para produção de dosagens com liberação modificada. A maior distribuição no trato gastrointestinal melhora a liberação e absorção do princípio ativo e, conseqüentemente, aumenta a biodisponibilidade, diminuindo a chance de irritações locais (Hamdani et al., 2002; Nande et al., 2007; Salsa et al., 1999; Sadeghi et al., 2003; Kumar e Kumar, 2001). Outra vantagem dos sistemas multiparticulados em comparação às formas monolíticas é a segurança de se atingir um determinado perfil de liberação com base num comportamento médio de várias unidades administradas numa mesma dose (Lin e Kawashima, 2012; Nikowitz et. al., 2011; Anal, 2008; Nitz e Taranto, 2008).

Os pellets são produzidos por meio de um processo de granulação seguido de extrusão e esferonização (Santos et al., 2004; Campbell, 1999). O princípio ativo pode estar incorporado à mistura de pós, distribuído uniformemente pela massa, ou ser depositado na superfície de um grânulo inerte por um processo de recobrimento, como nos estudos de Nikowitz et al. (2011) e Tang et al. (2004).

A celulose microcristalina é considerada um componente essencial para o sucesso da extrusão-esferonização, o que se deve à modificação que provoca nas propriedades reológicas

da massa úmida (Gandi et al., 1999). 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 (Souto et al., 2005). A lenta taxa de dissolução das drogas pouco hidrossolúveis de microgrânulos de celulose microcristalina preparados por extrusão – esferonização vem sendo amplamente documentada (Zhang et al., 1990).

Das abordagens que têm sido propostas para superar as limitações da celulose microcristalina, a inclusão de superdesagregantes na formulação dos pellets tem recebido pouca atenção. As informações disponíveis não permitem conclusões genéricas em relação à eficácia dessa abordagem (Tho, 2003). Neumerkel et al (1999) concluíram que a croscarmelose sódica acelerou a dissolução de teofilina de pellets preparados em drageadeira. Souto et al (2005) incorporaram dois desagregantes, croscarmelose sódica e glicolato de amido sódico, em pellets de hidroclorotiazida (pouco solúvel em água) e celulose microcristalina como excipiente principal produzidos por extrusão–esferonização. Observaram que tal fato não levou à desintegração dos microgrânulos no meio de dissolução da droga. Os desagregantes permitiram um discreto aumento na taxa de dissolução, principalmente devido à sua influencia na estrutura do poro do microgrânulo. A influência da croscarmelose também foi estudada no trabalho de De Castro et al. (2006). Os autores formularam pellets de diclofenaco de sódio com diferentes frações de croscarmelose. Perceberam que teores desse desintegrante até 2,0% eram efetivos em aumentar a taxa de liberação. Acima desse valor, porém, a gelificação do polímero formava uma barreira que retardava a liberação da droga.

O presente trabalho avalia o efeito do desagregante croscarmelose sódica em microgrânulos de nifedipino produzidos por extrusão-esferonização, contendo a celulose microcristalina como excipiente base. Diferentes teores de desagregantes foram incorporados nos microgrânulos a fim de verificar a influência da croscarmelose sódica no perfil de dissolução obtido.

## **Materiais e Métodos**

### Reagentes

O nifedipino foi fabricado por *Asmidhi Labs* (Índia), a celulose microcristalina PH-101 (MCC) foi comercializada e fabricada por *Mingtai Chemical* (Taiwan), a croscarmelose sódica foi comercializada e fabricada por *Oxiten* (Brasil), o polietileno glicol (PEG 4000) foi comercializado e fabricado por *Nachang Industrial* (China). Methocel, hidropropilnometilcelulose, foi comercializado e fabricado por *Colorcon* (Inglaterra), a lactose foi comercializada e produzida por *Valdequímica Produtos Químicos Ltda.* (Brasil).

### Equipamentos

A mistura e granulação foram realizadas manualmente. Para a extrusão das massa, utilizou-se um extrusor do tipo rolos, marca *Zelus*, modelo EX-01 (*Zelus*, São Paulo, Brasil), com potência de 5 CV e velocidade de rotação máxima de 110 rpm. Para a esferonização na etapa seguinte à da extrusão, utilizou-se o esferonizador da marca *Zelus*, modelo ES-015 (*Zelus*, São Paulo, Brasil), com potência de 5 CV, velocidade de rotação de até 1700 rpm e placa de esferonização do tipo ranhuras perpendiculares com diâmetro de 23 cm. Para a

secagem dos pellets utilizou-se estufa com circulação forçada de ar e controle de temperatura marca Novaética, modelo 420-4D (Novaética, São Paulo, Brasil), com potência de 1580 W. Para classificação granulométrica dos pellets foi utilizado conjunto de peneiras com telas de aço com aberturas entre 0,425 mm e 1,40 mm. Utilizou-se vibrador de peneiras da marca Abronzinox (São Paulo, Brasil). Para quantificação do ativo no teste de dissolução e no procedimento de determinação de teor, foi utilizado um Espectrofotômetro UV/VIS 800 XI (FEMTO, São Paulo, Brasil).

Nos testes de dissolução, utilizou-se um dissolutor com 6 cubas de 900 mL, com controle de temperatura e rotação, modelo 299 (Novaética, São Paulo, Brasil).

### Produção dos pellets

Todas as formulações foram preparadas com 15% de PEG4000, 1% de methocel, 4% de PVP-K30 e 25% de nifedipino. Os teores de croscarmelose sódica nos pellets a base de celulose microcristalina utilizados nas misturas dos pós variaram de acordo com o que consta na Tabela 1. Os pellets produzidos com lactose como excipiente base foram preparados com 8% de croscarmelose e 47% de lactose na mistura de pós. Solução de 1% de methocel foi utilizada na preparação da massa úmida em todas as formulações.

Tabela 1 – Proporção dos excipientes na mistura de pós.

Formulação	MCC (%)	Desagregante (%)
1	47	8
2	40	15
3	37	18
4	33	22
5	25	30

O início do processo de preparação dos pellets se dá pela mistura dos pós e posterior homogeneização manual por aproximadamente 5 minutos. Essa homogeneização é necessária para que o ativo se distribua uniformemente em toda a massa. Após a mistura dos pós, é adicionada solução de methocel a 1% sob agitação manual constante. A solução é adicionada para se obter a textura e consistência necessárias para as etapas seguintes. Essa massa úmida deve apresentar-se sem umidade em excesso para evitar a formação de grânulos grandes, bem como não pode ser muito seca, a fim de evitar a formação de pós. A quantidade de água suficiente e apropriada é determinada pelo operador. Depois de repetidos experimentos, determinou-se a quantidade de solução de methocel que deve ser adicionada em cada formulação a base de MCC: cerca de 60% da massa de pós. Por exemplo, para uma formulação em que a massa de pós é de 600 g, são necessários aproximadamente 360 g de solução de 1% de methocel. Já para a formulação a base de lactose a quantidade é inferior: 14% da massa de pós. Após a granulação, a massa passa pelos processos de extrusão-esferonização para obtenção dos pellets. A extrusão, realizada em um extrusor de rolos, é responsável por transformar a massa úmida em cilindros. O equipamento opera com uma rotação de 50 rpm. Os cilindros obtidos apresentam aproximadamente 25 mm de comprimento e uma textura escamosa, ou seja, quebradiça, que facilita o processo de formação de pellets esféricos na etapa seguinte, que é a esferonização. Os pellets são distribuídos em bandejas com 270 g de massa extrudada. São então pesados 20 g de dióxido de silício e espalhados uniformemente sobre a massa. Após aguardar 3 minutos com o dióxido

de silício, os pellets seguem para a esferonização por aproximadamente 40 segundos a uma rotação de 900 rpm. Após extrudados e esferonizados, os pellets permanecem em estufa à temperatura de 50 °C durante aproximadamente 24 horas. A seguir, os pellets seguem para a etapa de classificação granulométrica.

### Granulometria

A separação das partículas por tamanho foi realizada em conjunto de peneiras padrão com auxílio de um vibrador de peneiras operando a 15 Hz por 15 minutos.

### Teor de nifedipino

Cerca de 300 mg de microgrânulos são macerados com o auxílio de almofariz. Aproximadamente 35 mg dos pellets macerados são transferidos quantitativamente para um balão volumétrico de 250 mL em solução de metanol. Por fim, a solução da amostra é filtrada, desprezando-se os primeiros mililitros e medidas as absorbâncias por espectrofotometria UV visível a 350 nm. Os testes foram feitos em triplicata. Todos os ensaios foram realizados na ausência de luz e a vidraria envolvida em papel alumínio.

### Testes de dissolução

Os perfis de liberação do ativo para 50 mg de microgrânulos das diferentes formulações foram determinados utilizando-se a USP 32 aparato tipo 2 (100 rpm; 900 mL com solução de 0,5% de lauril em fluido gástrico pH 1,2; 37 °C). A liberação de nifedipino foi determinada por espectrofotometria UV visível a 238 nm. Os ensaios foram realizados em triplicata. Todos os ensaios foram realizados na ausência de luz e a vidraria envolvida em papel alumínio.

## **Resultados e Discussão**

A maioria dos microgrânulos, cerca de 70%, apresentaram granulometria na faixa de 0,7 e 1,2 mm em todas as formulações. A Figura 2 ilustra a distribuição granulométrica dos pellets com 8% de desintegrante a base de lactose e 15 e 20% a base de MCC.

Os teores de ativo nos pellets são ligeiramente inferiores aos 25% inseridos na mistura dos pós devido ao aumento da umidade durante a preparação da massa úmida conforme mostra a Tabela 2. O teor obtido nos microgrânulos contendo lactose foi de 24,8%.

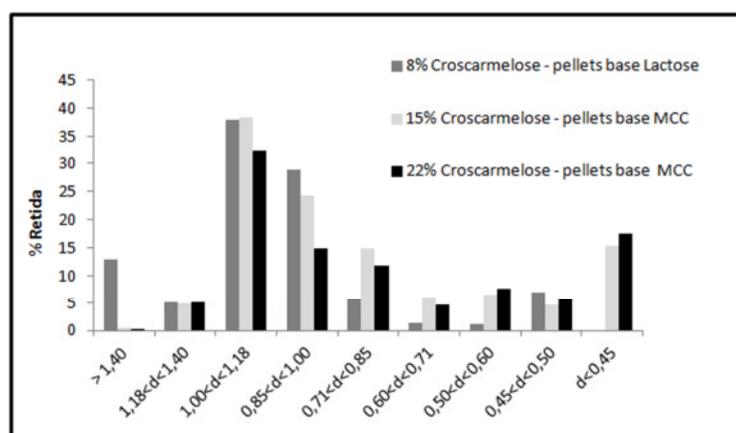


Figura 2 – Distribuição granulométrica de microgrânulos.

Tabela 2 – Teor do nifedipino nas diferentes formulações em estudo.

Formulação	Teor de nifedipino (%)
1	23
2	23
3	22
4	21
5	21

A Figura 3 ilustra os perfis de dissolução do nifedipino nos microgrânulos com MCC como excipiente principal. Foram testadas formulações com teores de desintegrante entre 8% e 30%. Observa-se que a quantidade da droga liberada no meio de dissolução é acelerada pelo aumento do teor de desagregante presente nos pellets. Microgrânulos com 8, 15 e 18% de croscarmelose sódica apresentaram um perfil de liberação muito lento. Depois de 12 horas de dissolução, a liberação foi de apenas 28, 50 e 60%. A grande retenção de ativo nesses casos, decorridas 12 horas de dissolução, mostra que a presença de desintegrante não é suficiente para proporcionar dissolução total do fármaco. Entretanto, as formulações com teores mais elevados de desagregante apresentaram praticamente liberação de todo o ativo contido no microgrânulo, embora de forma lenta. Com 22% de croscarmelose, houve liberação de 58% da droga na primeira hora e 95% depois de 12 horas. Com 30% de croscarmelose, a liberação foi de 75% na primeira hora e 95% em 5 horas.

No trabalho de Huang et al. (2006), o nifedipino micronizado produziu o seguinte perfil de liberação: 30% depois de 1 hora e 60% depois de 6 horas (meio dissolução água e 0,05% lauril sulfato de sódio). Observa-se que as formulações deste trabalho com teor de croscarmelose acima de 22% obtiveram desempenho superior. Ainda com relação ao mesmo trabalho, em que os autores produziram micropartículas de nifedipino por precipitação em mistura de suspensão polimérica com a finalidade de aumentar a taxa de dissolução, nenhuma das situações estudadas teve desempenho superior aos obtidos nesse trabalho com teores de desintegrante acima de 22%.

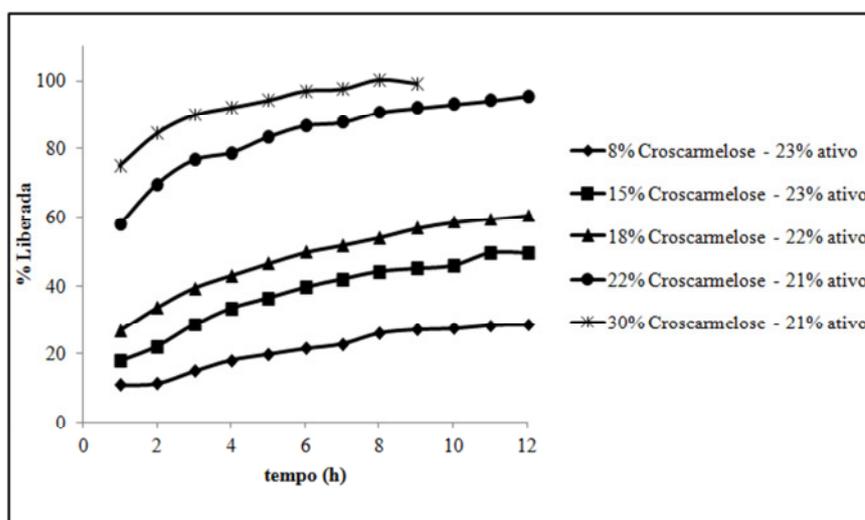


Figura 3 – Perfis de liberação do nifedipino para diferentes teores de desintegrante croscarmelose sódica em pellets a base de MCC (valores médios das triplicatas).

Ao comparar os resultados com os de Emara et al. (2002), o desempenho também foi superior. Os autores produziram dispersões sólidas de nifedipino em PEG6000, PEG monometiléter 5000 e beta-ciclodextrina. Conseguiram taxas de dissolução superiores àquelas do fármaco puro. O melhor resultado *in vitro* deles foi o obtido com a dispersão de nifedipino em PEG 6000, em que houve dissolução de 40% do ativo em 4 horas. Resultado ligeiramente superior a esse foi conseguido neste trabalho com a utilização de 18% de croscarmelose nos pellets.

Mehta et al. (2002) produziram pellets com dispersões sólidas de nifedipino: Pluronic F-68. Conseguiram liberação de 65% a 80% do ativo em 8 horas — muito acima do que obtiveram com os pellets contendo nifedipino apenas: 30% a 40% de dissolução em 8 horas. A formulação utilizada pelos autores continha Eudragit L100-55 e Eudragit S100 incorporados na matriz dos pellets. A presença desses polímeros visava à obtenção de um perfil de liberação controlado. Foram bem sucedidos nesse aspecto, pois a liberação seguiu um perfil linear (ordem zero) nas primeiras 12 horas. Os autores atribuíram a maior taxa de dissolução alcançada nos pellets com dispersão sólida ao fato de ter ocorrido maior erosão dos grânulos, o que demonstraram por análise microscópica. Neste trabalho, a inspeção visual dos pellets nas cubas durante a dissolução mostra que a presença de croscarmelose sódica não provocou a desintegração dos microgrânulos no meio de dissolução. Isso sugere que a maior taxa de dissolução tenha sido causada pelo intumescimento dos pellets, que favoreceu a difusão do ativo.

A Figura 4 ilustra os perfis de dissolução do nifedipino nos microgrânulos com mesma quantidade de desintegrante e excipientes bases distintos. A liberação do ativo em pellets com lactose na primeira hora foi de aproximadamente 90%, enquanto que em pellets com MCC foi de apenas 16%. Esse resultado corrobora com o trabalho de Souto et al. (2005) no que diz respeito a lenta dissolução de ativos pouco solúveis de pellets preparados por extrusão-esferonização utilizando MCC como excipiente base.

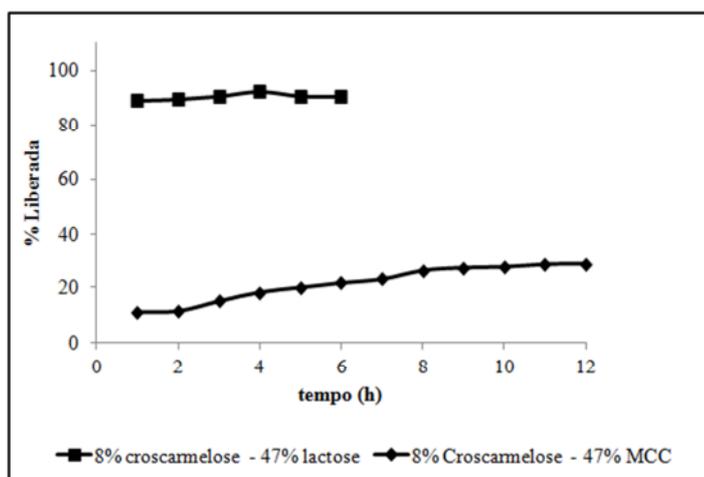


Figura 4 – Perfis de liberação do nifedipino em pellets com excipiente base distintos (valores médios das triplicatas).

Para uma liberação controlada em pellets com lactose faz-se necessário o recobrimento polimérico de liberação modificada, já para uma liberação imediata a formulação testada é adequada. Nenhum dos perfis obtidos em microgrânulos a base de MCC é adequado para uma formulação de liberação controlada. Para teores de croscarmelose até 18%, a liberação é muito lenta e há retenção de ativo na fórmula. Apenas 28%, 38% e 60% do

ativo são liberados em 12 horas para teores de croscarmelose de 8%, 15% e 18%, respectivamente. Por outro lado, quando o teor de croscarmelose é maior ou igual a 22%, embora se consiga liberação de 90% do ativo em até 8 horas, a liberação inicial é muito rápida. Em 1 hora de dissolução, 58% e 75% de nifedipino são liberados nas formulações com 22% e 30% de croscarmelose, respectivamente.

A utilização da croscarmelose em pellets a base de MCC mostrou-se eficaz para superar o problema da pouca solubilidade do ativo, que dificulta o desenvolvimento de formas de liberação controlada. O perfil de dissolução pode agora ser ajustado com a utilização de polímeros modificadores de liberação, seja incorporando-os à matriz, a exemplo do que fizeram Mehta et al. (2002), seja aplicando um revestimento.

## Conclusões

O desintegrante croscarmelose sódica em pellets de nifedipino a base de MCC influencia positivamente a taxa de dissolução, acelerando o perfil de liberação da droga. Com teores de croscarmelose acima de 22% conseguiu-se liberação total do ativo em até 12 horas. A presença da croscarmelose promove o intumescimento dos pellets, que, nas formulações testadas, não se desintegraram durante os ensaios de dissolução *in vitro*. Esse intumescimento aumenta a porosidade do grânulo, favorecendo a difusão do ativo, o que explica o aumento da taxa de dissolução. Os perfis de liberação obtidos quando o teor de croscarmelose utilizado foi superior a 22% foi superior a de outros trabalhos que fizeram uso de dispersões sólidas ou de partículas micronizadas do ativo. A liberação do ativo em pellets a base de celulose microcristalina retarda a liberação do ativo quando comparada com a liberação em pellets a base de lactose para uma mesma quantidade de desintegrante. Os resultados sugerem que o perfil de liberação do ativo em pellets a base de MCC possa ser controlado variando-se a proporção MCC:croscarmelose na formulação dos pellets, juntamente com a utilização de polímeros controladores da liberação, sejam eles incorporados na matriz dos pellets ou em filme de recobrimento.

## Referências Bibliográficas

- Anal, A.K. (2008) Controlled-Release Dosage Forms. In: Gad, SC, *Pharmaceutical Manufacturing Handbook*: Wiley-Interscience, New Jersey.
- Campbell, R.J.; Sackett, G.L. (1999) Film Coating. In: *Coating – Drug Manufacturing Technology Series*. USA: Interpharm CRC, 3, 348p.
- Castro, W.V.; Pires, M.A.S.; Oliveira, M.A.; Vianna-Soares, C.D.; Nunan, E.A.; Pianetti, G.A.; Moreira-Campos, L.M.; Mertens-Talcott, S.U.; Derendorf, H. (2006) The influence of formulation on the dissolution profile of diclofenac sodium tablets. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **32**, 1103-1109.
- Emara, L.H.; Badr, R.M.; Elbary, A.A. (2002) Improving the dissolution and bioavailability of nifedipine using solid dispersions and solubilizers. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **28**, 795-807.
- Friedrich, H.; Nada, A.; Bodmeier, R. (2005) Solid state and dissolution rate characterization of co-ground mixtures of nifedipine and hydrophilic carriers. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **31**, 719-728.

- Gandi, R.; Kaul, C.L; Panchagnula, R. (1999) Extrusion and spheronization in the development of oral controlled-release dosage forms. *Pharm. Sci. Technol. Today*, **2**, 160-170.
- Hamdani, J.; Moës, A.J.; Amighi, K. (2002) Development and evaluation of prolonged release pellets obtained by the melt pelletization process. *Int. J. Pharm.*, **245**, 167-177.
- Huang, J.; Wigent, R.J.; Schwartz, J.B. (2006) Nifedipine molecular dispersion in microparticles of ammonio methacrylate copolymer and ethylcellulose binary blends for controlled drug delivery: effect of matrix composition. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **32**, 1185-1197.
- Kumar, M.N.V.; Kumar, N. (2001) Polymeric controlled drug delivery systems: perspective issues and opportunities. *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, **27**, 1-30.
- Lin, S.Y.; Kawashima. Y. (2001) Current status and approaches to developing press-coated chronodelivery drug systems. *J. Controlled Release*, **157**, 331-353.
- Liu, L.; Khang, G.; Rhee, J.; Lee, H. (2000) Monolithic osmotic tablet system for nifedipine delivery. *J. Controlled Release*, **67**, 309-322.
- Mehta, K.A.; Kislalioglu, M.S.; Phuapradit, W.; Malick, A.W.; Shah, N.H. (2002) Multi-unit controlled release systems of nifedipine and nifedipine:pluronic F-68 solid dispersions: characterization of release mechanisms. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **28**, 275-285.
- Nande, V.S.; Barabde, U.U.; Morkhade, D.M.; Patil, A.T.; Joshi, S.B. (2007) Sustained release microspheres of diclofenac sodium using PEGylated rosin derivatives. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **33**, 1090-1100.
- Neumerkel, O.; Sakr, A.; Süß, W. (1999) Studies of the production and testing of fluidized-bedrotor granules with modified release. *Pharmazie*. **11**, 837-839.
- Nikowitz, K.; Kása, P.J.; Hódi, K.P.; Regdon, G.J. (2011) Study of the preparation of a multiparticulate drug delivery system with a layering technique. *Powder Technol.*, **205**, 155-159.
- Nitz, M.; Taranto, O.P. (2008) Film coating of theophylline pellets in a pulsed fluid bed coater. *Chem. Eng. Process*. **47**, 1412-1419.
- Sadeghi, F.; Ford, J.L.; Siahboomi, A.R. (2003) The influence of drug type on the release profiles from Surelease-coated pellets. *Int. J. Pharm.*, **254**, 123-125.
- Salsa, T.; Veiga, F.; Pina, M.E. (1997) Oral Controlled-Release Dosage Forms. I. Cellulose Ether polymers in Hydrophilic Matrices. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **23**, 929-938.
- Santos, H.M.M.; Veiga, F.J.B.; Pina, M.E.T.; Sousa, J.J.M.S. (2004) Obtenção de pellets por extrusão e esferonização farmacêutica – Parte I – Avaliação das variáveis tecnológicas e de formulação. *Braz. J. Pharm. Sci.*, **40**, 455-470.
- Souto, C.; Rodríguez, A.; Parajes, S.; Pacheco, R. (2005) A comparative study of the utility of two superdisintegrants in microcrystalline cellulose pellets prepared by extrusion-spheronization. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **61**, 94-99.
- Tang, X.; Tian, X.; Ci, L. (2004) Preparation and evaluation of pH-dependent gradient-release pellets for TCM. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **30**, 1079-1087.
- Tho, I.; Sande, S.A.; Kleinebudde, P. (2003) Disintegrating pellets from a water-insoluble pectin derivated produced by extrusion/spheronization, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **56**, 371-380.
- USP 32 (2009) *The United States Pharmacopeia*. NF 27, 3ed, 3083-3089.
- Zhang G, Schwartz J.B, Schnaare R.L. Effect of spheronization technique on drug release from uncoated beads. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **16**, 1171-1184.

Zhu XJ, Yuan W, Li P, Liu X, He JQ. Pharmacokinetics of a novel nifedipine and pH-sensitive N-succinyl chitosan/alginate hydrogel bead in rabbits. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **36**, 1463-1468.