

DESENVOLVIMENTO DE *PELLETS* DE LIBERAÇÃO ENTÉRICA CONTENDO IBUPROFENO

Julianne Magalhães Andrade ¹; Luciane Franquelin Gomes de Souza ²;
Felipe Valverde Rocha ³

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

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

³ Aluno de Mestrado do Instituto Tecnológico de Aeronáutica (ITA).

Resumo. *Microgrânulos (pellets) são formas farmacêuticas que apresentam vantagens biofarmacêuticas e, além disso, são apropriadas para aplicação de revestimento. O ibuprofeno é uma droga praticamente insolúvel em água e oferecido nas formas farmacêuticas comprimido e cápsula pela maioria dos laboratórios nacionais. O presente trabalho tem o objetivo de desenvolver pellets de liberação entérica contendo ibuprofeno. 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 o amido. O processo de recobrimento foi realizado com Acryl-Eze® em leito fluidizado Wurster. Apresentou valores de eficiência do processo superiores a 90 % e ganho de camada real de 17 %. A granulometria dos microgrânulos recobertos apresentou faixa granulométrica adequada para formas farmacêuticas. Testes de liberação in vitro do ativo foram realizados, seguindo os parâmetros estabelecidos na farmacopeia americana, simulando o estômago (fluido gástrico - pH 1,2) e o intestino (básico - pH 7,2). Pellets contendo amido desintegraram em meio ácido e o ganho de camada polimérico de 17 % não evitou menos do que 10 % da liberação do ativo em duas horas de dissolução. A desintegração dos microgrânulos não foi observada quando apenas celulose microcristalina foi utilizada como excipiente base.*

Introdução

Pellets são definidos como aglomerados produzidos com diferentes tipos de matérias-primas. No setor farmacêutico são definidos como aglomerados de pós-finos ou grânulos contendo fármacos ou excipientes farmacêuticos. Sua produção normalmente se dá pelos seguintes processos: granulação, extrusão, esferonização e secagem (CAMPBELL, 1999; SANTOS *et al.*, 2004). A distribuição granulométrica típica dos *pellets* varia de 500 a 1500 µm para aplicação farmacêutica (GEBRE-SELLASSIE, 1989; CHIEN, 2001). *Pellets* apresentam muitas vantagens biofarmacêuticas e são ideais para aplicação de recobrimento. Um dos principais objetivos do recobrimento é a formação de uma barreira que modifique o perfil de liberação da droga (liberação prolongada ou gastrorresistente). Microgrânulos são produtos diferenciados e devem solucionar problemas, como baixa absorção, diminuição de efeitos colaterais e não adesão ao tratamento (ALLEN *et al.*, 2007; ZERBINI e FERRAZ, 2011). 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). Leitos fluidizados são amplamente utilizados na indústria farmacêutica para recobrimento de partículas sólidas tais como *pellets*, grânulos e pós. Inicialmente as partículas são fluidizadas pelo ar quente, enquanto a suspensão ou solução

de revestimento é aspergida sobre as partículas. Devido ao ar quente, o solvente evapora e forma-se uma película sólida que envolve o material do núcleo. O maior desafio desse processo é formar uma camada contínua e uniforme de recobrimento na superfície dos microgrânulos. A complexidade está no grande número de variáveis envolvidas no processo, o que torna os estudos sobre os processos de recobrimento relevantes para a indústria farmacêutica (KRANZ e GUTSCHE, 2009). O equipamento Wurster (WURSTER, 1966) é visto como o mais adequado para recobrimento por película de partículas pequenas (KUSHAARI *et al.*, 2006). O ibuprofeno é um fármaco do grupo dos anti-inflamatórios não esteroides que tem a capacidade de combater a inflamação, a dor e a febre. O ibuprofeno faz parte da lista de fármacos essenciais da Organização Mundial de Saúde. Foi sintetizado pela primeira vez em 1961 no Reino Unido e nesse mesmo ano foi patenteado, mas apenas em 1969 aparece comercializado no Reino Unido e posteriormente nos EUA, em 1974. Hoje é comercializado no mundo todo e utilizado por milhões de consumidores (FERRAZ, 1993). O ibuprofeno diminui o débito urinário e também provoca menos retenção líquida. O fármaco está relativamente contraindicado para indivíduos com pólipos nasais, angioedema e reatividade broncoespática ao ácido acetilsalicílico (KATZUNG, 1994). Os efeitos colaterais costumam ser bastante semelhantes para todos os AINEs (Anti-inflamatórios não esteroides) provocando também dispepsia (queimação no estômago). Para o sistema nervoso central: cefaleias, zumbido, tontura e, raramente, meningite asséptica. Cardiovasculares: retenção hídrica, hipertensão, edema e, raramente, infarto do miocárdio e insuficiência cardíaca (KATZUNG, 1994). Dessa maneira, os pacientes que apresentam dores crônicas e precisam ingerir a droga com uma frequência maior podem fazer o uso dos *pellets* de liberação entérica que serão desenvolvidos nesse trabalho, uma vez que grande parte do ativo é liberado apenas no intestino, preservando o estômago. O objetivo do presente trabalho é desenvolver *pellets* de liberação entérica contendo ibuprofeno. Estudar a influência dos excipientes base incorporados na formulação dos *pellets*, bem como avaliar a eficiência do revestimento e o ganho de camada real que deve ser adquirido para conferir aos microgrânulos o perfil de liberação entérico, também são objetivos do presente estudo.

Material e Métodos

Para a produção e recobrimento de *pellets* foram usados os seguintes equipamentos: bateadeira 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), leite fluidizado tipo Wurster (Zelus, R-060, Brasil) e base vibratória para granulometria (A bronzinox). Para pesagem das matérias-primas foram utilizadas balança semianalítica (Santorius, ED3202S0CE, Brasil) e balança analítica (Shimadzu do Brasil Comércio LTDA., AY220, Brasil). Para a dissolução dos *pellets* foi utilizado o dissolutor Nova Ética (modelo 299/ATTS) e a balança de umidade Shimadzu (SHI-MOC-63U) para a umidade. As Tabela 1 e a Tabela 2 mostram as duas formulações propostas. A diferença entre as formulações está nos diluentes. Na F1 dois diluentes foram utilizados, celulose microcristalina (MCC 101) e amido, já na F2 utilizou-se apenas MCC 101.

Tabela 1 – Formulação 1 (F1).		Methocel (Ligante)	1,0
Pós Secos	%	Ibuprofeno (Ativo)	10,0
PEG 4000 (Plastificante e Lubrificante)	15,0	Tabela 2 – Formulação 2 (F2).	
MCC 101 (Diluyente)	32,5	Pós Secos	%
Amido (Diluyente)	32,5	PEG 4000 (Plastificante e Lubrificante)	15,0
Croscarmelose sódica (Desintegrante)	5,0	MCC 101 (Diluyente)	65,0
PVP K30 (Ligante)	4,0	Croscarmelose sódica (Desintegrante)	5,0

PVP K30 (Ligante)	4,0	Ibuprofeno (Ativo)	10,0
Methocel (Ligante)	1,0		

Para a produção dos *pellets* a primeira etapa é a granulação, cuja finalidade é produzir uma massa úmida apropriada para uma boa extrusão. Primeiramente, misturou-se 500 g de pós secos (conforme Tabela 1 e Tabela 2) e cerca de 230 mL de água, para ambas formulações, em uma bateadeira planetária ajustada na mínima velocidade de agitação, por aproximadamente 10 minutos. Em seguida a massa úmida seguiu para o processo de extrusão para obtenção de cilindros de diâmetro uniforme. Esse processo consiste em moldar a massa úmida em cilindros compridos (tipo espaguete). O início do processo é feito com a alimentação da massa umidificada para o interior do aparelho. A massa é conduzida até a rede de extrusão exercendo pressão, que força a passagem da massa pelos orifícios da rede (SANTOS *et al.*, 2004; SOUZA, 2013). A velocidade de rotação utilizada foi de 51 rpm. Ao final dessa etapa foram adicionados 0,04 g de dióxido de silício/ g de material extrudado de maneira uniforme. Na etapa seguinte, a esferonização, os cilindros foram transformados em esferas por meio de um esferonizador de disco rotatório corrugado. O tempo de esferonização foi de 150 segundos e a rotação de 850 rpm para uma carga de 250 gramas de material extrudado. Em seguida, o produto foi submetido ao processo de secagem por 48 horas a 50 °C. A faixa granulométrica dos *pellets* foi obtida em peneiras vibratórias que operam a 15 Hz por 15 minutos, nas seguintes faixas 1,60-1,40 mm; 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 com a suspensão polimérica Acryl-Eze ® (preparada conforme recomendação do fabricante, Colorcon), vazão de 1,71 g/min, temperatura do ar de entrada de 55 °C, vazão do ar de 1,5 kg/min e pressão de ar de atomização de 1 bar. Para a determinação do perfil de dissolução, aproximadamente 60 mg de *pellets* são pesados em balança analítica no cesto apropriado. Estes são imersos em cubas contendo 900 mL das soluções ácida ou básica. O cesto contendo os *pellets* são mantidos em uma rotação de 50 rpm e a temperatura das cubas em 37 °C. A dissolução foi feita para um tempo de 120 minutos tanto no meio ácido, quanto no meio básico. As amostras de 5 mL foram retiradas das cubas com o auxílio de uma seringa e, em seguida, filtradas em um filtro para amostra em seringa. As leituras foram realizadas em espectrofotômetro no comprimento de onda de 221 nm, tanto para o meio ácido como para o meio básico. A definição do teor de ibuprofeno a ser incorporado nos *pellets*, ou seja, a porcentagem de ativo no microgrânulo, foi determinada com base na quantidade de ibuprofeno presente em comprimidos de liberação entérica disponíveis no mercado. Dessa maneira, para uma cápsula preenchida com microgrânulos conter 200 mg de ativo, ela deve pesar 2,0 g e, portanto, deve conter 10 % do ativo. Portanto, para determinar o teor de ativo presente nos microgrânulos experimentalmente, cerca de 3,2 mg de *pellets* macerados foram pesados em balança analítica e transferidos quantitativamente para balão volumétrico de 25 mL e o volume completado com metanol, em triplicata. Para a leitura em espectrofotômetro a amostra foi filtrada em um filtro para amostra em seringa. A leitura foi realizada no comprimento de onda de 221 nm e a curva de calibração previamente preparada com metanol, foi utilizada, a fim de determinar a concentração e o teor de ibuprofeno (C_{exp}) presente nos *pellets* (Equações 1 e 2).

$$Abs = m \cdot C_{exp} + n \quad (1)$$

$$\frac{M_{pm} \cdot Teor_{exp}}{V} = C_{exp} \quad (2)$$

Em que:

M_{pm} : massa de *pellets* macerados (mg); V: volume (mL); Abs: absorvância (UA); m : coeficiente angular da reta; n : coeficiente linear; C_{exp} : concentração experimental de ibuprofeno (mg/mL); $Teor_{exp}$: teor experimental de ibuprofeno (%).

A espectrofotometria é utilizada para identificar substâncias químicas a partir da absorção de luz em determinados comprimentos de onda. As curvas de calibração foram preparadas a partir de soluções padrão e as diluições foram feitas em balões volumétricos. As

leituras foram realizadas para um comprimento de onda de 221 nm, como indica a farmacopeia americana (USP XXXII, 2008). O preparo do fluido gástrico (meio ácido pH = 1,2), que simula as condições do estômago foi preparado conforme farmacopeia Americana (USP XXXII, 2008). Para isso, adicionou-se em um balão de 1000 ml, 2,0 g de NaCl em 7,0 ml de HCl completando o volume restante com água destilada. Após o preparo da solução, foi realizada a leitura do pH para conferir o valor. Em seguida foi preparada uma solução com 0,5 % de sulfato lauryl de sódio. Foi adicionado em um balão de 500 mL, 2,5 g de sulfato de lauryl e o volume completado com o fluido gástrico. Foi necessário medir o pH novamente para confirmar seu valor de 1,2. Para a curva de calibração foi preparada a solução padrão pesando-se cerca de 10 mg do princípio ativo e completou-se com a solução ácida em um balão de 1000 ml. Em seguida, foram preparadas diluições em concentrações de acordo com a solubilidade do ativo e assim fez-se as leituras em duplicata para obter a melhor curva de calibração. Seguindo a farmacopeia Americana (USP XXXII, 2008), o preparo do meio básico simula as condições do intestino. Preparou-se uma solução de fosfato de potássio monobásico 0,2 M, pesando-se 27,22 gramas e diluindo-o com água destilada em um balão de 1000 mL. Foi necessário também o preparo de uma solução de hidróxido de sódio 0,2 M. Para isso, pesou-se 8,0 gramas de NaOH e diluiu-se em um balão de 1000 mL. Por fim, para o preparo de 200 mL de solução básica, colocou-se em um balão 50 mL da solução de fosfato de potássio monobásico mais 34,7 mL de hidróxido de sódio, e adicionou-se água destilada até completar o volume do balão. Para a curva de calibração foi preparada a solução padrão pesando-se cerca de 10 mg do princípio ativo e completou-se com a solução básica em um balão de 1000 mL. Em seguida, foram preparadas diluições em concentrações de acordo com a solubilidade do ativo e assim fez-se as leituras em duplicata para obter a curva de calibração.

Resultados e Discussão

As curvas de calibração para a liberação de ibuprofeno em meio ácido, básico e quantificação do teor são mostradas nas Figuras 1, 2 e 3, respectivamente.

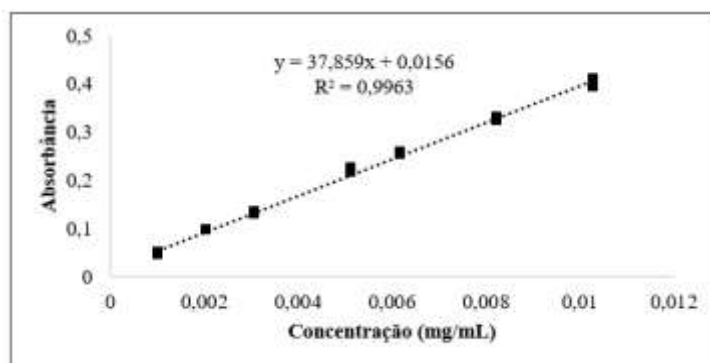


Figura 1 – Curva de calibração para dissolução em meio ácido pH = 1,2.

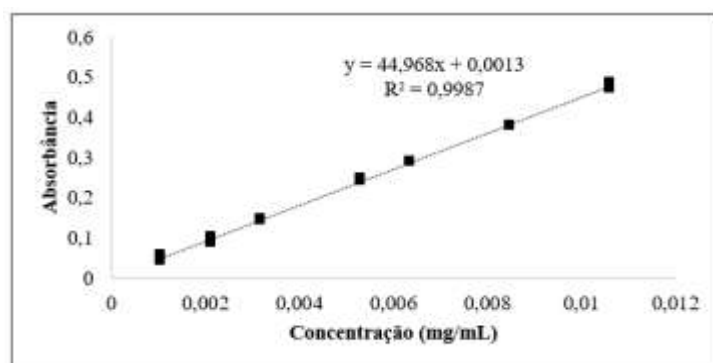


Figura 2 – Curva de calibração para dissolução em meio básico pH = 7,2.

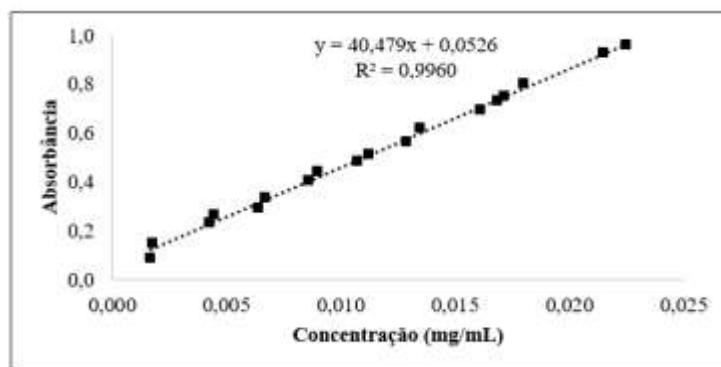


Figura 3 – Curva de calibração para quantificação de ibuprofeno em metanol.

As dissoluções dos *pellets* sem recobrimento de F1, em meio ácido e meio básico, estão apresentadas nas Figura 4 e Figura 5, respectivamente. Observa-se que a liberação do ativo foi superior a 80 % em menos de uma hora em meio ácido, indicando a necessidade de revestimento polimérico capaz de permitir que até 10 % do ativo seja liberado durante 2 horas de dissolução. Já a dissolução dos *pellets* em meio básico apresentou perfil de liberação do ibuprofeno superior a 80 % em apenas 20 minutos, mostrando-se adequado para liberação entérica.

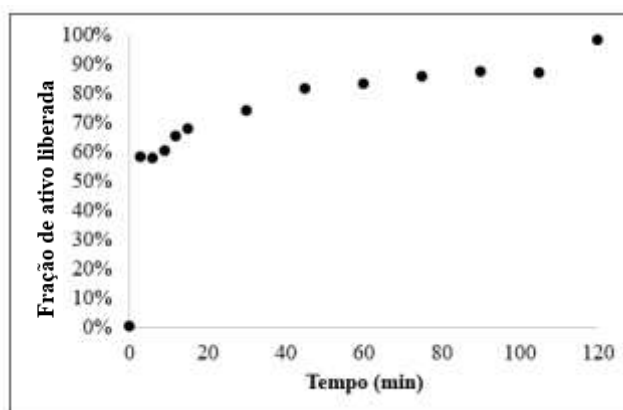


Figura 4 – Perfil de dissolução de *pellets* de F1 sem recobrimento em meio ácido (pH-1,2)

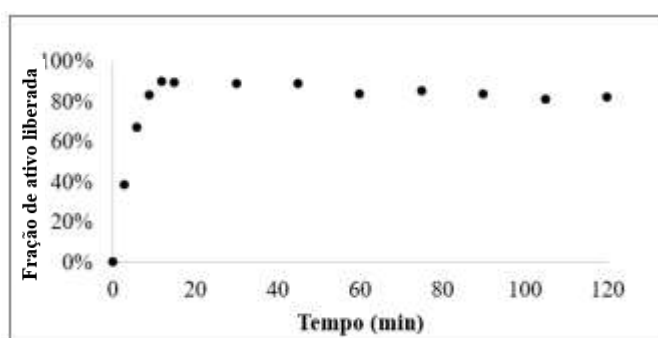


Figura 5 – Perfil de dissolução de *pellets* de F1 sem revestimento em meio básico (pH-7,2)

O perfil de liberação dos *pellets* sem recobrimento de F2, em meio ácido e meio básico, estão apresentados na Figura 6 e Figura 7, respectivamente. Observa-se que a liberação do ativo também foi superior a 10 % em menos de 20 minutos em meio ácido, indicando a necessidade de revestimento polimérico. Entretanto, a liberação foi mais lenta quando comparada com a liberação observada nos *pellets* de F1, corroborando com Souto *et al.* (2005) e Zhang *et al.* (1990). A dissolução dos *pellets* em meio básico apresentou perfil de liberação do ibuprofeno superior a 80 % em apenas 45 minutos, mostrando-se adequado para liberação entérica.

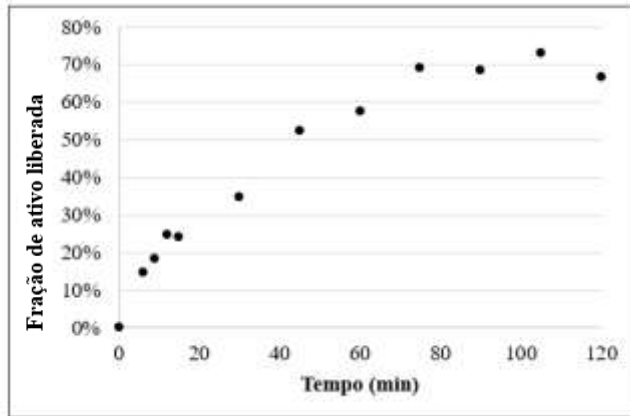


Figura 6 – Perfil de dissolução de *pellets* de F2 sem recobrimento em meio ácido (pH-1,2)

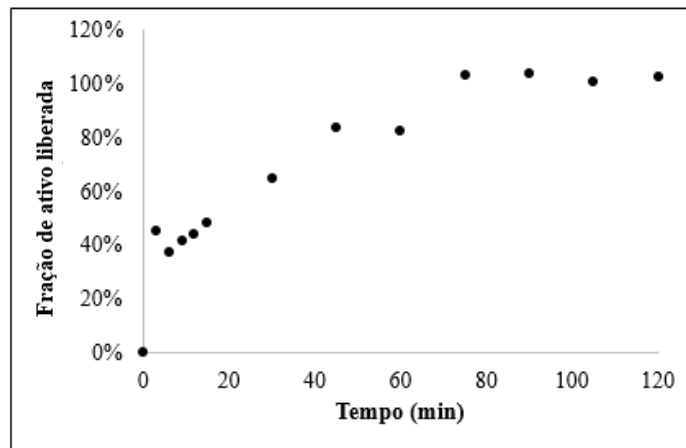


Figura 7 – Perfil de dissolução de *pellets* de F2 sem recobrimento em meio básico (pH-7,2)

As granulometrias dos *pellets* de F1 e F2 com e sem recobrimento são apresentadas nas Figura 8 e Figura 9, respectivamente. Observa-se um aumento maior na granulometria dos *pellets* de F1 recobertos em relação aos sem revestimento, quando comparada com os *pellets* recobertos de F2. Essa diferença é devido ao maior ganho de massa que foi conferido aos *pellets* de F1, como mostra a Tabela 3. É importante observar que os *pellets* recobertos de F1 e F2 apresentaram mais de 90 % de sua granulometria dentro da faixa adequada para microgrânulos com aplicação farmacêutica, segundo Chien (2001) e Ghebre-Sellassie (1989).

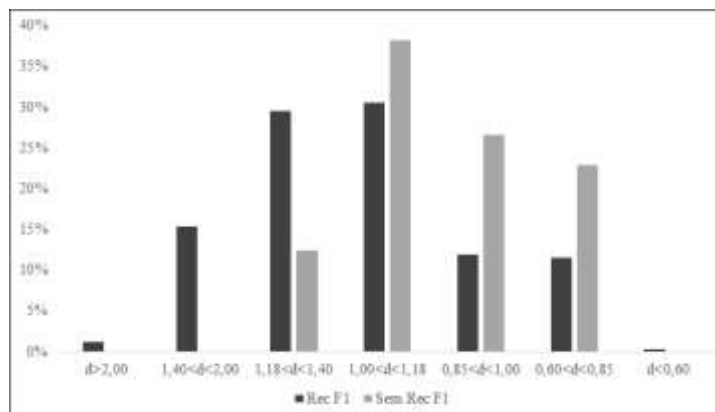


Figura 8 – Granulometria dos *pellets* de F1 com e sem revestimento

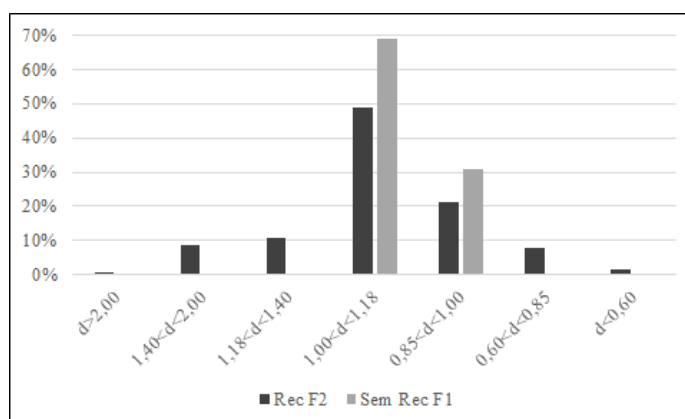


Figura 9 – Granulometria dos *pellets* de F2 com e sem revestimento.

Os resultados dos processos de revestimento dos *pellets* de F1 e F2 são apresentados na Tabela 3. O ganho de massa polimérico sugerido pelo fabricante do Acryl-Eze® (Colorcon) para que os microgrânulos adquiram perfil de liberação entérico está na faixa de 8 a 10 %. Albanez *et al.* (2013) e Nair *et al.* (2010) conseguiram o perfil entérico em seus estudos com ganho de massa nessa faixa. Entretanto, nesse trabalho, optou-se por conferir ganho de camada superior aos *pellets* de F1 porque os mesmos se desintegravam nos primeiros minutos de dissolução em meio ácido, fazendo com que o revestimento perdesse sua função. Já nos *pellets* de F2, como não desintegravam durante a dissolução em meio ácido, foi conferido o ganho de massa no limite inferior da faixa sugerida pelo fabricante.

Tabela 3 – Resultados da eficiência do processo de recobrimento.

F1		F2	
Eficiência do Processo (%)	Ganho de Camada (%)	Eficiência do Processo (%)	Ganho de Camada (%)
100,00	17,23	70,30	7,10

A Figura 10 e a Figura 11 apresentam os resultados da dissolução em meio ácido e básico com *pellets* revestidos de F1, respectivamente. Observa-se que o recobrimento com ganho de camada de 17 % não foi suficiente para garantir aos microgrânulos perfil entérico, sendo que mais de 10 % de ativo foi liberado em duas horas de dissolução em meio ácido. Além disso, observou-se que os *pellets* de F1 ao final das dissoluções desintegravam e se depositavam no fundo da cuba, nos primeiros minutos de dissolução. A desintegração não é desejável nos microgrânulos recobertos, uma vez que a película protetora para o meio ácido perde sua função, expondo o ativo ao meio, acelerando o seu perfil de liberação. O perfil de dissolução dos *pellets* recobertos de F1, em meio básico, foi semelhante ao obtido para os *pellets* de F1 sem revestimento, liberando não menos que 80 % do ativo em uma hora, como esperado para perfil entérico.

A fim de evitar a desintegração, a formulação F2 foi desenvolvida, utilizando-se apenas celulose microcristalina como excipiente base, sendo essencial para o sucesso da extrusão-esferonização, segundo Gandi *et al.* (1999).

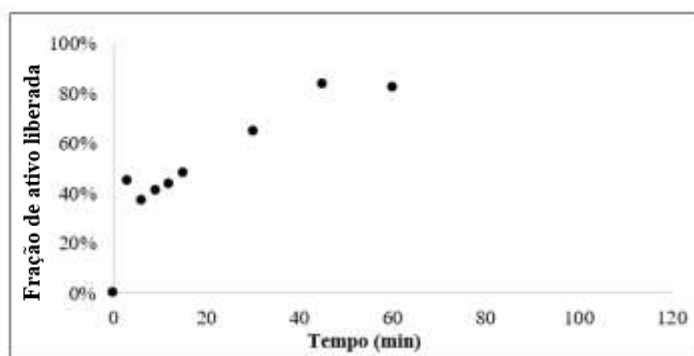


Figura 10 – Perfil de dissolução de *pellets* de F1 revestidos em meio ácido (pH-1,2).

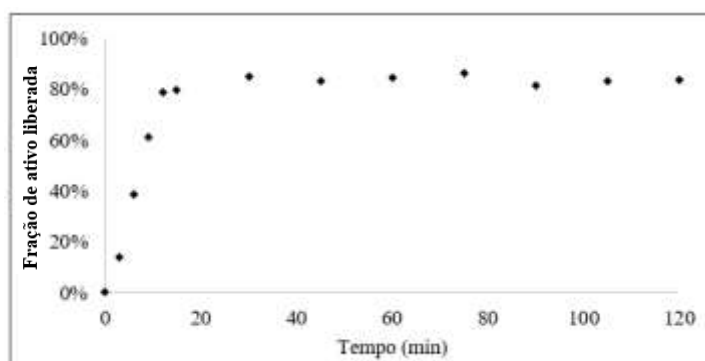


Figura 11 – Perfil de dissolução de *pellets* de F1 revestidos em meio básico (pH-7,2).

O perfil de liberação do ativo nos *pellets* revestidos de F1 e F2 estão apresentados na Figura 12 e na Figura 13, em meio ácido e básico, respectivamente. Observa-se que a liberação do ativo foi mais lenta nos *pellets* revestidos de F2 quando comparada a liberação dos *pellets* de F1. Cerca de 60 % de ibuprofeno foi liberada em meio ácido em duas horas de dissolução, 25 % inferior ao perfil obtido nos *pellets* de F1 revestidos. No meio básico, o perfil de dissolução dos *pellets* de F2 revestidos se assemelhou ao perfil obtido de F1, após 15 minutos de dissolução mais de 80 % do ativo já havia sido liberado (Figura 12). Observou-se também que os *pellets* revestidos de F2 não desintegraram durante as dissoluções nos dois meios investigados. Visualmente, ao término das dissoluções em meio ácido, os *pellets* revestidos de F1 apresentavam tamanho inferior quando comparados com os *pellets* revestidos de F2, como mostra a Figura 14.

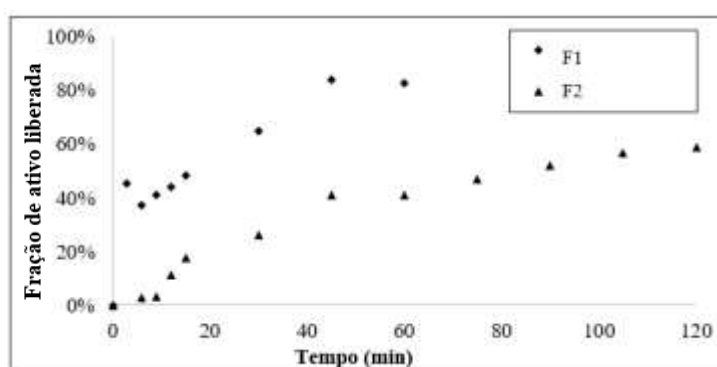


Figura 12 – Perfil de dissolução dos *pellets* recobertos de F1 e F2 em meio ácido (pH-1,2).

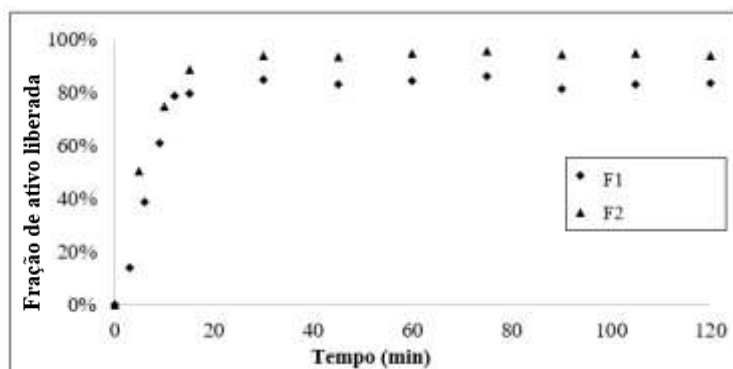


Figura 13 – Perfil de dissolução dos *pellets* recobertos de F1 e F2 em meio básico (pH=7,2).



Figura 14 – *Microgrânulos* ao final da dissolução em pH = 1,2. À esquerda *pellets* de F1 e à direita *pellets* de F2.

Os *pellets* revestidos de F2, com ganho de camada real de 7,10 % não apresentaram perfil de liberação entérico, uma vez que mais de 10 % do ativo foi liberado em meio ácido (pH=1,2) durante 2 horas de dissolução. Embora o ganho de camada conferido aos microgrânulos no processo de recobrimento tenha sido superior ao sugerido pelo fabricante do polímero, não foi suficiente para retardar em até 10 % a liberação do ibuprofeno em meio ácido. Resultados diferentes foram obtidos por outros pesquisadores com o mesmo polímero. Albanes *et al.* (2013) desenvolveram *pellets* contendo diclofenaco de sódio pelo processo de extrusão-esferonização e os recobriu com Acryl-eze para conferir aos microgrânulos o perfil de liberação entérico. Determinaram que 9,7 % de ganho real de polímero foram suficientes para garantir menos de 3 % de liberação do ativo em meio ácido. Nair, *et al.* (2010) avaliaram o perfil de dissolução, em meio 0,1 N HCl, de comprimidos contendo esomeprazol magnésio trihidratado revestidos com 5 % e 8 % de Acryl-eze. Concluíram que o ganho de camada de 5 % não foi suficiente para conferir o perfil de liberação entérico ao comprimido, já o ganho de 8 % foi suficiente.

Conclusões

A granulometria dos *pellets* contendo ibuprofeno que foram produzidos pelo processo de extrusão-esferonização é adequada para aplicação farmacêutica.

O perfil de liberação dos *pellets* contendo ibuprofeno, em meio ácido, mostrou que o recobrimento polimérico é necessário para conferir o perfil entérico aos microgrânulos, uma vez que, mais de 10 % do ativo foi liberado em menos de 2 horas de dissolução.

O recobrimento com o polímero Acryl-Eze® nos *pellets* contendo amido na formulação conferiu ganho de camada superior ao indicado pela Colorcon (fabricante) e ao observado em outros estudos, porém não foi suficiente para impedir a liberação inferior a 10 % do ativo em meio ácido. Muito provavelmente, a desintegração dos microgrânulos durante os primeiros minutos de dissolução acelerou a liberação do ativo, rompendo a camada de revestimento protetora. Já o revestimento de 7,10 % conferido aos *pellets* contendo apenas celulose

microcristalina não foi suficiente para conferir o perfil entérico aos microgrânulos, sugerindo que uma camada maior de polímero deve ser aplicada.

Referências Bibliográficas

- ALBANEZ, R., NITZ, M., TARANTO, O. P. Enteric coating process of diclofenac sodium pellets in a fluid bed coater with a Wurster insert: Influence of process variables on coating performance and release profile. *Advanced Powder Technology*, 24 (2013) 659-666.
- ALLEN, V. J., POPOVICH, N. G., Ansel, H. C. *Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos*, Porto Alegre, n. 8, p. 776, 2007.
- CAMPBELL, R.J., SACKETT G.L. *Film Coating*. In: *Coating – Drug Manufacturing Technology Series*. USA: Interpharm CRC, 348 p., 1999.
- CHIEN, Y.W. *Novel drug delivery system: Fundamentals, Development concept*. Biomedical Assessments. 1 st edition. Marcel Dekker Inc, p. 126-132, 2001.
- FERRAZ, H. G. Comprimidos de Ibuprofeno: Formulação e Avaliação do Perfil de dissolução, 1993. Dissertação de Mestrado – USP.
- GANDI R; KAUL C.L., PANCHAGNULA R. Extrusion and spheronization in the development of oral controlled-release dosage forms. *Pharm Sci Technol Today*, v. 2, p. 160-170, 1999.
- GHEBRE-SELLASSIE, I. Pellets: A general overview. *Pharmaceutical Pelletization Technology*. Marcel Dekker Inc. *New York and Basel*, 1989, p. 1-13
- KATZUNG, B. G. *Farmacologia Básica e Clínica*. [S.l.]: Guanabara Koogan, 1994.
- KRANZ, H.; GUTSCHE, S. Evaluation of the drug release patterns and long term stability of aqueous and organic coated pellets by using blends of enteric and gastrointestinal insoluble polymers. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 380, p. 112-112, 2009.
- KUSHAARI, K., PANDEY, P., TURTON, Y. Monte Carlo simulations to determine coating uniformity in a Wurster fluidized bed coating process. *Powder Technol*, v. 166, p. 81-90, 2006.
- NAIR, A.B., GUPTA, R., KUMRIA, R., JACOB, S., ATTIMARAD, M., Formulation and evaluation of enteric coated tablets of proton pump inhibitor. *J Basic Clin Pharm*, v. (1) 4, p. 215-221, 2010.
- SANTOS, H. M. M., VEIGA, F. J. B., PINA, M. E. T., SOUSA, J. J. M. S. Obtenção de pellets por extrusão e esferonização farmacêutica – Parte I – Avaliação das variáveis tecnológicas e de formulação. *Ver. Bras, Cienc. Farm Braz J Pharm Sci*, v. 40, p. 455-470, 2004.
- SOUTO, C., RODRÍGUEZ, A., PARAJES, S., PACHECO, R. A comparative study of the utility of two superdisintegrants in microcrystalline cellulose pellets prepared by extrusion-spheronization. *Eur. J. Pharm. Biopharm*, v. 61, p. 94-99, 2005.
- 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.
- USP XXXII. *The United States Pharmacopeia*, NF 27, 3rd ed, p. 3083-3089, 2009.
- WURSTER, D. E. *Particle coating process*. US Patent nº 3.253.944. Wisconsin Alumni Research Foundation, 1966.
- ZHANG, G., SCHWARTZ, J.B., SCHNAARE, R.L. Effect of spheronization technique on drug release from uncoated beads. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v. 16, p. 1171-1184, 1990.
- ZERBINI, A. P. N. A.; FERRAZ, H. G. Sistemas multiparticulados: minicomprimidos. *Revista de ciências farmacêuticas básicas e aplicadas*, São Paulo, v. 32, n. 2, p. 149-158, 2011.