Acta Farm. Bonaerense **24** (1): 61-7 (2005)
Recibido el 20 de noviembre de 2004
Aceptado el 19 de diciembre de 2004

Avaliação de Comprimidos Revestidos por Película contendo Alta Concentração de Produto Seco por Aspersão de *Phyllanthus niruri*

Tatiane Pereira DE SOUZA [1]*; Bárbara SPANIOL [2] e Pedro Ros PETROVICK [2]

[1] *Universidade Federal do Rio Grande do Norte - Departamento de Farmácia, Avenida General Cordeiro de Farias s/n. 59010-180 Natal. RN. Brasil*

[2] *Laboratório de Desenvolvimento Galênico - Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Avenida Ipiranga 2752. 90610-000 Porto Alegre. RS. Brasil*

RESUMO. O objetivo deste trabalho foi verificar a viabilidade do revestimento pelicular de comprimidos contendo alto teor de produto seco por aspersão (PSA) de *Phyllanthus niruri* visando proteção frente à variações atmosféricas. Os comprimidos foram elaborados por compressão direta sendo utilizado Eudragit E como polímero de revestimento. Foram avaliadas as características mecânicas dos comprimidos, conteúdo de polifenóis e sorção de umidade. O estudo revelou que a velocidade de sorção de água nos comprimidos revestidos foi consideravelmente mais lenta que nos sem revestimentos. Todos os comprimidos apresentaram adequadas características tecnológicas. A presença de umidade nos comprimidos, durante o armazenamento em ambiente com umidade relativa de 65% ou 75%, não provocou mudança no perfil de dissolução nem alteração no conteúdo de polifenóis dos mesmos.

SUMMARY. "Evaluation of film coated tablets containing high amount of *Phyllanthus niruri* spray dried extract". The aim of this work was to evaluate the feasibility to obtain film coated tablets containing high doses of *Phyllanthus niruri* spray dried extract with the purpose of atmospheric protection. The tablets were produced by direct compression using Eudragit E as film coating. The mechanical characteristics, poliphenolic content and humidity sorption of the tablets were evaluated. The kinetics of humidity sorption was slower in the coated tablets than in the uncoated one. All tablets showed adequate technological characteristics. The humidity sorption of the tablets during storage at an environment with 65% or 75% of relative humidity neither changed the dissolution behavior nor the poliphenolic content of the tablets.

INTRODUÇÃO

Phyllantus niruri é uma espécie vegetal largamente utilizada pela medicina tradicional com comprovadas atividades farmacológicas [1]. A principal indicação terapêutica é contra litíase renal, sendo os polifenóis, presentes na sua constituição química, os possíveis responsáveis por essa atividade [2]. O produto seco por aspersão (PSA), elaborado a partir do extrato aquoso do vegetal, foi desenvolvido com a finalidade de aumentar a estabilidade dos constituintes químicos presentes no extrato [3]. No entanto, este, semelhante a produtos secos por aspersão de outras espécies vegetais, apresenta elevada higroscopicidade, dificultando a elaboração de formas farmacêuticas derivadas [4-6]. As resinas acrílicas, Eudragit®, são extensivamente utilizadas na produção de medicamentos [7,8]. Dentre suas principais aplicações destaca-se como filmógeno para mascarar o sabor de formas farmacêuticas e conferir proteção contra o meio ambiente, além de atuar no controle da liberação de fármacos [7,8]. Entre as vantagens de utilização desses polímeros salienta-se a elevada estabilidade e a baixa reatividade com outras substâncias [7].

A utilização de Eudragit E como agente aglutinante, para elaboração de granulados de produto seco por aspersão de extrato vegetal, mostrou resultados promissores no sentido de aumentar a estabilidade do mesmo através da redução da higroscopicidade [8,9]. No entanto, estudos realizados com comprimidos obtidos a partir de granulados de *P. niruri*, contendo Eudra-

PALAVRAS CHAVE: Comprimidos revestidos, Eudragit E 100, Produto seco por aspersão, *Phyllanthus niruri.*
KEY WORDS: Coated tablets, Eudragit E 100, Spray dried extract, *Pyllanthus niruri.*

* Autor a quem se deve enviar a correspondência.

git E como agente aglutinante, evidenciaram que os comprimidos embora tenham demonstrado menor sorção de umidade apresentaram elevado tempo de desintegração e lenta cedência [9].

Sendo assim, o objetivo do trabalho foi verificar a viabilidade da utilização do Eudragit E para o revestimento pelicular de comprimidos contendo alto teor de produto seco por aspersão de *P. niruri*, assim como analisar o grau de proteção contra umidade e influência do filmógeno nas características mecânicas dos comprimidos obtidos.

MATERIAIS E MÉTODOS

Matérias-primas

O produto seco por aspersão de *Phyllanthus niruri* (PSA), padronizado contendo 12,33 mg/g de ácido gálico, foi obtido em torre de secagem Production Minor® (GEA, Dinamarca) seguindo metodologia anteriormente estabelecida [3].

Os Adjuvantes farmacêuticos utilizados foram celulose microcristalina (Avicel® PH 101 - FMC), croscarmelose sódica (Ac-Di-Sol® - FMC), estearado de magnésio e talco (fornecidos pela FEPPS/SS/RS), Eudragit E 100 (Rohm), poligol 6000 (Delaware), dióxido de titânio (Merck), isopropanol (Quimex) e acetona (Synth). Os adjuvantes foram utilizados, como recebidos, sem tratamentos prévios.

Produção dos comprimidos (núcleos)

A formulação para compressão foi obtida misturando-se o produto seco por aspersão (70%), croscarmelose sódica (5%) e celulose microcristalina (24%), após prévia tamisação (450 µm), a 30 rotações por minuto, em um misturador tipo V acoplado a motor multiuso Erweka (AR 400) durante 20 min. Em seguida foi adicionado à mistura o estearato de magnésio, previamente tamisado (350 µm), e misturado por 5 min adicionais.

Os comprimidos foram produzidos em máquina alternativa (Korsch EK-0) dotada de punções circulares biconvexos de 12 mm de diâmetro, através da pesagem individual e compressão direta de 600 mg de formulação.

Preparação da suspensão de revestimento

A formulação de revestimento (Tabela 1) foi preparada de acordo com a seguinte metodologia: pesagem de todos os componentes, dissolução do Eudragit E 100 em acetona e isopropanol, incorporação do poligol 6000, previamente dissolvido no etanol, e posterior adição dos demais componentes da formulação. Após incorporação de todos os componentes, a suspensão foi misturada com auxílio de agitador magnético por cerca de 1 hora antes de utilização.

Componentes	Quantidade (g)
Eudragit E 100	5.0
Poligol 6000	0.5
Talco	1.5
Dióxido de titânio	1.5
Isopropanol	45.25
Acetona	45.25
Etanol	1.00
Total	100

Tabela 1. Formulação da suspensão de revestimento.

Condições de revestimento

O revestimento dos comprimidos foi realizado em drageadora de bancada [10], com capacidade máxima para 70 g/lote. A suspensão de revestimento foi aplicada mediante um aspersor duplo com jato de aspersão regulável (Professional Air Brush : CA-3003).

As condições empregadas no revestimento estão descritas na Tabela 2. Os comprimidos (núcleos) foram pré-aquecidos à temperatura de 40 °C, na própria turbina de drageamento, por um período de 15 min, em seguida, a suspensão de revestimento foi aplicada, a fim de se obter um filme contendo 1,7 mg de suspensão por cm^2 de núcleo [11], equivalente a 1 mg de Eudragit E por cm^2. A suspensão de revestimento foi mantida sob agitação durante todo a operação. Ao final, os comprimidos sofreram secagem adicional em estufa a 40 °C por um período de 30 min.

Condições de operação	
Velocidade de rotação da turbina	125 rpm
Ângulo de inclinação da turbina	45 °
Temperatura do ar de secagem	40 °C ± 2 °C
Pressão de ar	1 bar
Fluxo de aspersão	0,7 ml/min

Tabela 2. Condições de operação de revestimento empregadas na obtenção de comprimidos revestidos por película de *Phyllanthus niruri*.

Determinação das dimensões dos comprimidos [12]

A altura e o diâmetro foram determinados em vinte comprimidos, escolhidos aleatoriamente, através de medições feitas com um paquímetro digital (Mitutoyo, serie 243), no mínimo, 24 h após obtenção dos mesmos.

Determinação do peso médio [13]

Pesaram-se, individual e aleatoriamente, vinte comprimidos, em balança analítica e determinou-se a média dos mesmos.

Determinação da dureza [13]

A dureza foi determinada através da resistência ao esmagamento radial, utilizando-se durômetro (Schleuniger - 2E). O ensaio foi realizado em seis comprimidos.

Determinação da friabilidade [13]

A friabilidade foi determinada empregando-se 20 comprimidos, através do cálculo do percentual de perda de material por queda e erosão, utilizando-se friabilômetro tipo Roche numa velocidade de vinte rotações por minuto durante 5 min.

Determinação do tempo de desintegração [12]

O tempo de desintegração foi determinado em HCl 0,1 N a 37 °C ± 1 °C. Os resultados expressam a média de seis determinações.

Ensaio de cedência [12]

A velocidade de cedência do PSA foi determinada em equipamento Pharma Test (PTW SIII) de acordo com especificações da USP 25 [12] (método 2, velocidade de agitação de 100 rpm). Utilizou-se como meio de dissolução o suco gástrico artificial sem enzimas [12]. A determinação da concentração de PSA foi realizada por medição direta em espectrofotômetro em 275 nm, utilizando como branco suco gástrico artificial [14]. As curvas de dissolução foram avaliadas através de cálculo do fator de similaridade (F2), adotando a especificação de que valores de F2 acima de 50 indicam perfis de liberação semelhante [15].

Doseamento de polifenóis

O doseamento de polifenóis, presentes nos comprimidos, foi determinado em cromatografia líquida de alta eficiência [16].

A análise foi realizada utilizando cromatógrafo líquido acoplado a injetor automático e detector UV/VIS (Shimadzu LC-10 AD, SIL-10 A, SPD-10 A). As condições cromatográficas consistiram de coluna RP-18 LiChrospher 250 x 4 mm i.d., 5-µm diâmetro de partícula (Merck, Darmstadt, Germany) dotada de pré-coluna Shimadzu (10 mm x 4 mm i.d.) empacotada com recheio de Bondapak C18 125 Å (Waters, Milford, MA, USA). Empregou-se como fase móvel sistema gradiente utilizando ácido fosfórico 1% (m/m) como solvente A e acetonitrila:ácido fosfórico 1% (m/m) (50:50 (v/v)) como solvente B. O programa gradiente foi de 22-24 % B (7 min), 24-40% B (10 min), 40-100% B (8 min), 100-22 B % (15 min) com fluxo de 0,6 $ml.min^{-1}$. A detecção dos picos foi realizada em 275 µm [16].

Comportamento frente à umidade

Neste ensaio avaliaram-se a sorção de água e as propriedades mecânicas de comprimidos depois de armazenados, por 15 dias, em ambiente com temperatura de 25 °C e umidade relativa controlada de 65% ou 75%, a qual foi obtida através de solução saturada, com resíduo, de nitrito de sódio e cloreto de sódio, respectivamente [17]. Amostras de comprimidos, com e sem revestimento, e do produto seco por aspersão (PSA) de *P. niruri* (cerca de 500 mg) foram submetidas ao ensaio. O teste foi realizado com um número de seis repetições para os comprimidos e três repetições para o PSA. A sorção de água foi estimada através da pesagem das amostras nas primeiras 24 e 48 horas, e, posteriormente, a cada 72 horas, por um período de 15 dias. Ao final do experimento os comprimidos foram avaliados quanto ao peso médio, dureza, tempo de desintegração, cedência e conteúdo de polifenóis, de acordo com técnicas descritas nas farmacopéias [12,13].

Análise estatística

Os resultados foram avaliados através de análise de variância (ANOVA), teste de Student Newman Keuls e teste *t* de Student realizados com auxílio do programa estatístico SigmaStat® for Windows versão 1.0.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os comprimidos, elaborados a partir de estudos prévios [9], foram obtidos de modo a apresentarem alta resistência mecânica, ou seja, elevada dureza e baixa friabilidade, bem como rápido tempo de desintegração. Em uma operação de revestimento, tais características são extremamente importantes uma vez que os comprimidos devem ter uma força suficiente para resistir ao processo de rotação da turbina de drageamento e, ao mesmo tempo, devem apresentar rápida desintegração nos fluidos digestivos para garantir uma boa biodisponibilidade [11].

A Tabela 3 descreve as características mecânicas dos comprimidos elaborados antes e após o revestimento. De modo geral, todos os comprimidos apresentaram adequadas características tecnológicas. A operação de revestimento não

Ensaio	Antes X ± s	Após X ± s
Peso médio (mg)	596,0 ± 3,00	650,3 ± 7,99
Dureza (N)	111,4 ± 5,50	192,0 ± 11,7
Friabilidade (%)	0,08	-
Tempo de desintegração (min)	13,0 ± 0,58	16,6 ± 0,3

Tabela 3. Características dos comprimidos antes e após o revestimento.

ocasionou nenhum dano mecânico aos núcleos, demonstrando a viabilidade de obtenção dos comprimidos revestidos.

Além das características mecânicas, as dimensões dos comprimidos também são importantes para uma eficiente operação de revestimento. De modo geral, para um formato biconvexo, valores de raio de curvatura entre 0,7 e 0,75 vezes o diâmetro, bem como altura de bordo entre 0,07 e 0,12 vezes o diâmetro são ideais para a operação de revestimento [11,18]. Os comprimidos produzidos neste estudo apresentaram raio de curvatura em torno de 8,7 mm e altura de bordo com cerca de 1,4 mm, ou seja, valores dentro da faixa favorável, considerando um diâmetro de 12 mm.

O aumento do peso médio causado pelo revestimento (55,4 mg) foi igual ao planejado (54,3 mg) a fim de conferir ao comprimido uma película com concentração de 1 mg/cm^2 de Eudragit E, considerando a superfície dos comprimidos de 32,59 cm^2.

Comparando-se os comprimidos revestidos com os núcleos, observa-se que o revestimento causou um aumento na dureza e no tempo de desintegração dos comprimidos (Tabela 3), o que pode ser atribuído à película de revestimento. No entanto, embora o aumento da dureza tenha sido de cerca de 41%, o incremento no tempo de desintegração foi de apenas 3,6 min, encontrando-se ainda dentro do padrão farmacopéico para comprimidos de desintegração rápida [13].

O perfil de dissolução do PSA a partir dos comprimidos revestidos, quando comparado aos sem revestimento, foi considerado mais lento (Figura 1). O cálculo do fator de similaridade (F2) demostrou um valor de 39,84 o que classifica os perfis de liberação como não similares entre si. Apesar da película de revestimento ocasionar um significativo retardo no tempo de liberação do PSA, o que pode ser inerente ao tempo necessário para completa dissolução do

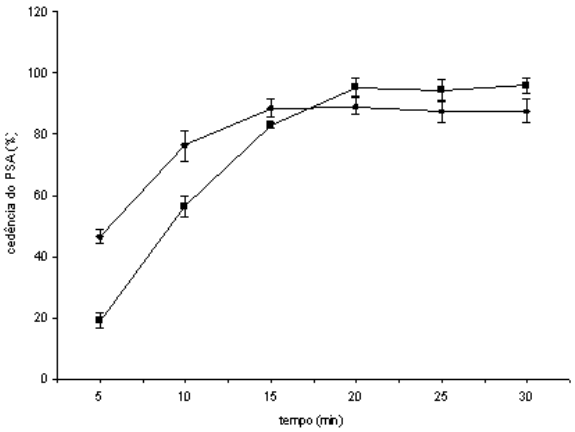

Figura 1. Perfil de dissolução do PSA a partir de comprimidos sem (◆) e com (■) revestimento.

filmógeno, pode ser constatado que a cedência do PSA a partir dos comprimidos revestidos continua sendo extremamente rápida, uma vez que ao final de 15 min há, praticamente, uma completa liberação do mesmo.

O ensaio de armazenamento dos comprimidos em ambientes com atmosfera de temperatura e umidade relativa (UR) controlada foi realizado com a finalidade de verificar a eficiência da película de revestimento na proteção dos comprimidos frente às condições atmosféricas.

Na Figura 2 está exposto o aumento de massa dos comprimidos e do PSA, na forma de pó, quando armazenados em ambientes com diferentes umidades relativas. Observa-se que os comprimidos, ainda que sem revestimento, apresentaram menor sorção que o PSA, o que pode ser devido à presença de adjuvantes na formulação, bem como inerente à própria compressão, fatores que podem agir como uma espécie de barreira contra a umidade. Por outro lado, os comprimidos revestidos embora tenham, ao final do experimento, sorvido, praticamente, o mesmo teor de umidade que os sem revestimento, mostraram um comportamento diferenciado.

Quando armazenados em ambiente com UR de 65% ambos comprimidos apresentaram, ao final do experimento, uma sorção média de umidade de 4,8%. No entanto, a velocidade de sorção foi maior nos comprimidos sem revestimento, o qual no segundo dia de experimento apresentou um aumento de peso de 4,8%, enquanto que nos comprimidos revestidos esse aumento de peso foi atingido somente a partir do oitavo dia, antes do qual a sorção de umidade foi significativamente menor e mais lenta que nos comprimidos não revestidos.

No armazenamento em ambiente com UR de

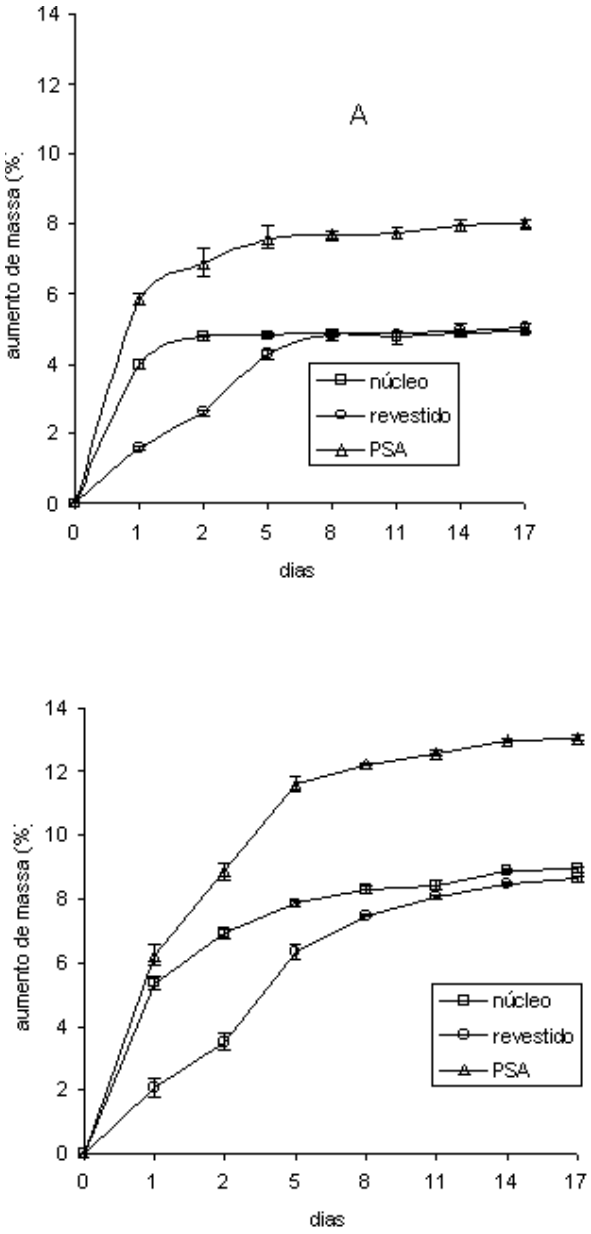

Figura 2. Sorção de água dos produtos em ambiente com UR de 65 % (A) e UR de 75 % (B).

75% a sorção de umidade de ambos comprimidos foi estabilizada somente com 14 dias de experimento, período no qual os comprimidos apresentaram uma sorção média de 8,9% e 8,5%, sem e com revestimento, respectivamente. Observou-se que nesta atmosfera há uma maior sorção de água, fato pertinente considerando a maior umidade relativa do ambiente, no entanto parece haver uma melhor demonstração da eficiência do revestimento, uma vez que este foi capaz de proteger o núcleo proporcionando uma absorção mais lenta de umidade até praticamente o final do experimento.

O estudo da sorção de umidade dos comprimidos evidenciou que a grande vantagem do revestimento é que a película, apesar de ser permeável à umidade, proporciona uma certa proteção ao comprimido [11] diminuindo sua sensibilidade as variações de umidade atmosférica.

Em relação às condições iniciais, todos os comprimidos apresentaram diminuição da dureza após o armazenamento, sendo esta redução mais pronunciada nos comprimidos revestidos (Figura 3). De modo geral, a menor dureza pode ser atribuída à sorção de umidade, no entanto nos casos dos comprimidos revestidos, a redução é mais evidente devido ao fato de que o aumento da umidade relativa do ar faz com que os polímeros presentes na película de revestimento aumentem a liberdade intermolecular tornado-se mais frágeis e, consequentemente, causando diminuição da resistência mecânica [19].

Assim pode ser verificado que, embora em todos os casos os comprimidos revestidos mostrassem dureza superior aos núcleos, o armazenamento em ambientes com umidade relativa de 65% ou 75% causou significativa redução da dureza inicial. Resultados estes coincidentes com os achados de Wu & Macginity [19], os quais verificaram que a exposição de pellets de teofilina revestidos com Eudragit E armazenados em ambientes com elevada umidade apresentaram redução significativa na sua resistência mecânica.

A exposição à ambiente com elevada umidade praticamente não alterou o tempo de desintegração dos comprimidos (Figura 4). Os comprimidos, com e sem revestimento, desintegraram-se rapidamente e, embora haja diferença

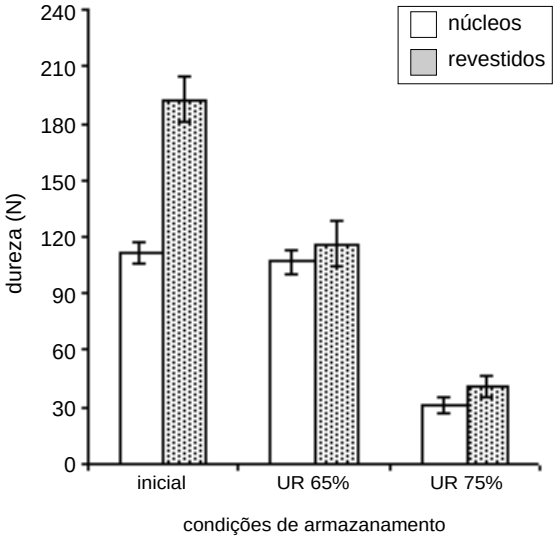

Figura 3. Dureza dos comprimidos em diferentes condições de armazenamento.

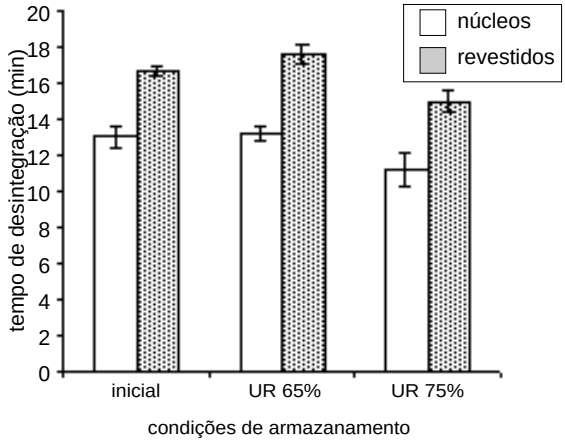

Figura 4. Tempo de desintegração dos comprimidos.

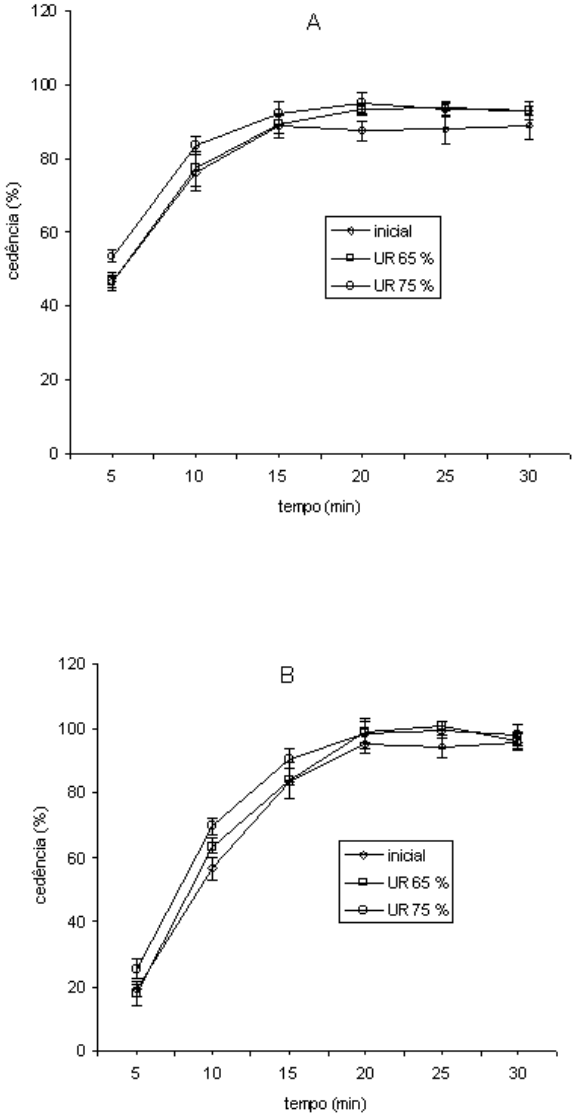

Figura 5. Cedência de PSA a partir dos comprimidos sem revestimento (**A**) e revestidos (**B**).

estatística (α = 0.05) entre o tempo desintegração antes e após o armazenamento, tecnologicamente, os valores ficaram muito próximos das condições iniciais.

Na Figura 5 estão descritos os perfis de liberação de PSA a partir dos comprimidos, sem e com revestimento, quando armazenados em ambiente com diferentes umidades relativas.

Observou-se que ambos os comprimidos apresentaram cedência do PSA extremamente rápida (Figura 5). Em cerca de 15 min ocorre liberação de praticamente todo o conteúdo de PSA. O cálculo do fator de similaridade (Tabela 4) demostrou que a umidade não alterou os perfis de liberação, pois as curvas de dissolução foram consideradas semelhantes entre si.

comprimidos sem revestimento		**comprimidos revestidos**	
referência - condição inicial		**referência - condição inicial**	
UR 65 %	98,40	UR 65 %	75,70
UR 75 %	70,65	UR 75 %	61,07

Tabela 4. Fator de similaridade (f2) entre os comprimidos.

O doseamento dos comprimidos foi realizado com a finalidade de verificar se a película de revestimento, bem como o armazenamento, em ambiente com elevada umidade relativa, causavam alguma alteração no perfil cromatográfico dos marcadores químicos do PSA.

Na Tabela 5 estão descritos os teores de polifenóis presentes nos comprimidos, sobre diferentes condições de armazenamento. Em todos os casos não foi observada nenhuma alteração

Produtos	**Polifenóis mg/100mg de PSA**		
	Ácido gálico X (CV%)	**Substância* 2 X (CV%)**	**Substância* 3 X (CV%)**
PSA	1,15 (0,03)	1,34 (1,48)	1,73 (1,27)
núcleo	1,15 (0,16)	1,41 (0,85)	1,78 (0,62)
núcleo UR 65%	1,11 (0,25)	1,42 (0,32)	1,75 (0,49)
núcleo UR 75%	1,10 (0,49)	1,38 (0,39)	1,72 (0,27)
Revestidos	1,10 (0,46)	1,34 (0,02)	1,79 (0,01)
Revestidos UR 65%	1,11 (0,24)	1,43 (0,68)	1,75 (0,47)
Revestidos UR 75%	1,09 (0,02)	1,43 (0,60)	1,74 (0,01)

Tabela 5. Doseamento dos polifenóis presentes no produto seco por aspersão (PSA) de *Phyllanthus niruri* e produtos derivados (núcleos e comprimidos revestidos). *Substância ainda não identificadas; X = média; CV = coeficiente de variação; UR = umidade relativa.

nos perfis cromatográficos. A exposição dos comprimidos em ambientes com diferentes umidades relativa parece não ter interferido no teor de polifenóis presentes nos mesmos, uma vez que o doseamento dos comprimidos evidenciou que as substâncias marcadoras (ácido gálico e demais derivados fenólicos) mostraram teores semelhantes aos originalmente encontrados na matéria-prima vegetal [16].

CONCLUSÕES

O estudo demostrou a viabilidade do revestimento pelicular de comprimidos contendo alto teor de produto seco por aspersão de *Phyllanthus niruri*, uma vez que foi possível a obtenção de comprimidos revestidos com adequadas características tecnológicas e sem alteração do conteúdo de polifenóis. A película de revestimento permitiu uma sorção de umidade mais lenta, conduzindo a um melhor comportamento do produto quando armazenados em ambiente de elevada umidade relativa. Apesar da película de revestimento causar um pequeno retardo no tempo de desintegração dos comprimidos e cedência do PSA, gerando perfis de dissolução diferenciados, tecnologicamente, parece não ser relevante, pois de modo geral o tempo de desintegração e dissolução dos mesmos ainda são considerados rápidos. Por fim, através do doseamento dos comprimidos foi possível concluir que durante o tempo de armazenamento em ambiente com elevada umidade não houve alteração do conteúdo de polifenóis dos comprimidos.

Agradecimentos. A equipe agradece o suporte financeiro do CNPq e FAPERGS através da concessão de bolsas de doutorado e de iniciação científica aos autores.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Calixto, J.B; A.R.S Santos, V. Cechinel filho & R.A. Yunes (1998) *Med. Res. Rev.* **18**: 225-58.
2. Campos, A.H. & N. Schor (1999) *Nephron* **81**: 393-7.
3. Soares, L.A.L. (1997) *"Padronização de extrato aquoso e desenvolvimento de produto seco por aspersão de Phyllantus niruri L. Euphorbiaceae (Quebra-pedra)"*, Porto Alegre: Curso de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, UFRGS, Dissertação de Mestrado.
4. Renoux, R.; J.A Demazieres; J.M. Cardot & J.M. Aiache (1996) *Drug Dev. Ind. Pharm.* **22**: 103-9.
5. De Souza, K.C.B, P.R. Petrovick, V.L. Bassani & G. Gonzalez Ortega (2000) *Drug Dev. Ind. Pharm.* **26**: 331-6.
6. Linden, R., G. González Ortega, P.R. Petrovick & V.L. Bassani (2000) *Drug Dev. Ind. Pharm.* **26**: 441-6.
7. Petereit, H.U. & W. Weisbrod (1999) *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **47**: 15-25.
8. Díaz, L.M., C. Souto, A. Concheiro, J.L. Gómez-Amoza & R. Martínez-Pacheco (1996) *S.T.P.Pharma. Sciences* **6**: 105-9.
9. De Souza, T.P (2004) *"Desenvolvimento tecnológico e otimização de formas farmacêuticas sólidas contendo alto teor de produto seco por aspersão de Phyllanthus niruri L. (Euphorbiaceae)"*. Porto Alegre: Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, UFRGS, Tese.
10. Niemann, F. (1991) *"Untersuchung des Temperatur - und Weichmachereinflusses beim Überziehen von Wirkstoffpellets mit dem computergesteuerten Miniatur - Wirbelschicht - Dragierkessel (MiniWid)"*, Marburg: Phylipps - Universität.
11. Bauer, K.H., K. Lehmann, H.P. Osterwald & G. Rothgang (1998) *"Coated Pharmaceutical Dosage Forms: Fundamentals, Manufacturing Techniques, Biopharmaceutical Aspects, Test Methods and Raw Materials"*, CRC Press: Florida.
12. The United States Pharmacopoeia (2002) 25th. Ed. Rockville: United States Pharmacopeial Convention.
13. Farmacopéia Brasileira (1988) 4. ed., Atheneu: São Paulo.
14. Couto, A.G (2000) *"Desenvolvimento e avaliação tecnológica de granulados contendo produto seco nebulizado de Phyllanthus niruri L. - Euphorbiaceae (quebra-pedra)"*. Porto Alegre: Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, UFRGS, Dissertação de Mestrado
15. Pillay, V. & R. Fasshi (1999) *J. Pharm. Sci.* **88**: 843-51.
16. De Souza, T.P, M.H. Holzschuh, M.I. Lionço, G. González Ortega & P.R. Petrovick (2002) *J. Pharm. Biom. Anal.* **30**: 351-6.
17. Nyqvist, H (1983) *Int. J. Pharm. Techn. Prod. Manufact.* **4**: 47-78.
18. Lieberman, H.A. & J.L. Kanig (2001) *"Teoria e Prática na Indústria Farmacêutica"*, Fundação Calouste Gulbenkian: Lisboa.
19. Wu, C. & J.W. Macginity (2000) *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **50**: 277-84.