

## MEDICAMENTOS DE LIBERAÇÃO MODIFICADA POR VIA ORAL E SUAS APLICAÇÕES NA CLÍNICA

Kevin Soyer<sup>1</sup>

Luan Tozadore<sup>2</sup>

### RESUMO

Os medicamentos de liberação modificada representam uma das classes de medicamentos desenvolvidos para melhorar o perfil farmacocinético dos fármacos, principalmente em relação a sua biodisponibilidade sendo caracterizados pelos processos de revestimentos, liberação prolongada e retardada e o grau de absorção dos fármacos. O presente trabalho tem como objetivo comparar os medicamentos de liberação modificada de fármacos e suas aplicações na clínica caracterizando os possíveis tipos de revestimento e analisando o grau de absorção dos fármacos, discutindo as vantagens das formulações comparadas às formas farmacêuticas de liberação prolongada ou retardada. De acordo com o levantamento bibliográfico foi possível observar que esses medicamentos reduzem a frequência de administrações, diminuem os efeitos colaterais, promovendo vantagens perante a adesão dos pacientes ao tratamento. Os medicamentos de liberação modificada são desenvolvidos para possibilitar um melhor aproveitamento do fármaco pelo organismo, sendo eles eficazes, seguros, com fins curativos, para alívio, promovendo um tratamento de grande fundamento e a prevenção. A partir dos argumentos apresentados pode-se esclarecer a funcionalidade e as possíveis classes de medicamentos por via oral de liberação modificada, tornando-se um meio seguro de fácil administração e garantindo total segurança ao paciente frente ao seu tratamento farmacológico.

**Palavras-chave:** Medicamentos. Administração. Liberação modificada. Fármacos. Absorção oral.

---

<sup>1</sup> Acadêmico(a) do X Período do Curso de Farmácia da FacMais. E-mail pessoal: kjsoyer4@gmail.com, E-mail institucional: kevinsoyer@aluno.facmais.edu.br.

<sup>2</sup> Acadêmico(a) do X Período do Curso de Farmácia da FacMais. E-mail pessoal: luantozadore@live.com. E-mail institucional: luancosta@aluno.facmais.edu.br.

## **ABSTRACT**

Modified drug release systems represent one of the classes of drugs developed to improve the pharmacokinetic profile of drugs, mainly in relation to their bioavailability being characterized by the processes of coatings, prolonged and delayed release and the degree of absorption of drugs. This work aimed to compare the modified-release drugs and their clinical applications, characterizing the possible types of coatings and analyzing the degree of absorption of the drugs, discussing the advantages of formulations compared to pharmaceutical forms of prolonged or delayed release. According to the bibliographic survey it was possible to observe that these drugs reduce the frequency of administration, decrease side effects, promoting advantages in relation to patient compliance to treatment. The modified-release drugs are developed to allow a better use of the drug by the body, being them effective, safe, with curative purposes, for relief, promoting a treatment of great foundation and prevention. In view of the arguments presented, it is possible to clarify the functionality and the possible classes of drugs by oral route of modified release, becoming a safe means of easy administration and ensuring total safety to the patient in relation to their pharmacological treatment.

**Keywords:** Medicines. Administration. Modified-release dosage. Drugs. oral Absorption.

## **1 INTRODUÇÃO**

Os medicamentos são produtos farmacêuticos tecnicamente obtidos ou elaborados, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico, e são caracterizados por sua eficácia e segurança e requisitos de qualidade, comprovados cientificamente e exigidos por lei (SCHENKEL, et al., 2010).

Medicamentos de liberação convencional são os mais amplamente produzidos pelas indústrias farmacêuticas. A liberação convencional é estabelecida como a quantidade de substâncias ativas máximas disponíveis para uma absorção, em tempo mínimo desejável após uma administração. “Características relacionadas a este tipo de liberação faz com que os pacientes utilizem mais doses diárias do medicamento” (SILVEIRA, et al., 2011).

Os medicamentos convencionais que são: comprimidos, cápsulas, pomadas e géis, vêm sendo utilizados há décadas, propiciando condições de saúde, bem-estar físico, mental e social. As principais descobertas de medicamentos convencionais surgiram em torno das décadas de 1920 e 1960, começando assim as práticas de medicamentos convencionais, promovendo meios qualitativos entre doses adequadas, necessidades individuais, por um período de tempo adequado e ao menor custo (CALIXTO, 2000; SCHENKEL, et al., 2010).

No final da década de 1940 e início de 1950 surgiu-se uma classe de formas farmacêuticas revolucionárias chamadas de Medicamentos de Liberação Modificada, onde mais tarde englobaria os termos liberação convencional ou imediata, assim como liberação sustentada, ação sustentada, ação prolongada, liberação controlada, liberação prolongada, liberação determinada e ação longa (MELO; RIBEIRO; STORPIRTIS, 2006).

Basicamente, temos dois tipos de liberação modificada: a liberação retardada e a liberação prolongada. Na forma de liberação retardada após a administração, o fármaco sofre um retardo na sua liberação da forma farmacêutica, podendo ser liberado em locais específicos do organismo por conta de seus revestimentos em cápsulas ou comprimidos (ALLEN Jr. et al., 2007). Enquanto isso as formas farmacêuticas de liberação prolongada possuem alguns revestimentos para que o fármaco seja liberado de forma gradativa no organismo, tendo assim uma maior biodisponibilidade (BOTELHO, et al., 2018).

De acordo com as novas tecnologias de medicamentos, vêm se desenvolvendo formulações capazes de manter eficiência e destaque perante as liberações controladas de fármacos decorrentes do desenvolvimento de materiais nano estruturados, buscando melhorias na administração e reduzindo os possíveis efeitos colaterais (ABNOUS et al., 2018).

Desta forma, as tecnologias de liberação modificada e controlada de fármacos representa-se uma das inovações características do aprimoramento dentro da ciência, envolvendo diferentes meios multidisciplinares agregando-se valores favoráveis para o avanço da saúde humana (NEL et al., 2009).

O propósito de modificar a liberação pode ser: fazer com que o fármaco tenha resistência gastrointestinal, prolongar a ação farmacológica, liberar o fármaco em um local específico, liberar o fármaco após um tempo limitado e reduzir os efeitos colaterais (LOPES, 2005). O conceito de liberação modificada tornou-se um termo geral que descreve formulações com características de liberação que não estão disponíveis em formulações de liberação imediata ou convencional. Os termos específicos mais

comumente usados são liberação prolongada e retardada e ação repetida (MANADAS, et al., 2002).

O uso do sistema matricial composto por diferentes tipos de polímeros é uma escolha interessante pois, é uma das estratégias mais comumente usadas em formulações orais de liberação modificada devido às suas vantagens inerentes que são: versatilidade, eficiência, baixo custo e produção com equipamentos e tecnologia convencionais. (MANADAS, et al., 2002).

De acordo com a Farmacopeia Brasileira, as preparações de liberação sustentada podem ser definidas como preparações que podem reduzir a frequência de administração de medicamentos em comparação às preparações convencionais. “Como o próprio termo indica claramente, as formas farmacêuticas de liberação retardada não são liberadas imediatamente após à administração, ou seja, a liberação retardada” (BOTELHO, 2018).

Estudos têm demonstrado que, comparadas às formas farmacêuticas convencionais (de liberação imediata), as formas farmacêuticas de liberação controlada apresentam as seguintes vantagens, entre elas, vale destacar: menor frequência de dosagem, maior adesão do paciente ao tratamento, menos efeitos colaterais e menor custo total do tratamento (BOTELHO, 2018).

Estudos complementares buscam em avaliar o uso de novos medicamentos de liberação modificada, especialmente desenvolvidos para possibilitar um melhor desempenho do fármaco em relação a sua biodisponibilidade e estabilidade, quando comparados aos medicamentos convencionais (ANSEL, et al., 2007).

## **2 METODOLOGIA**

O presente estudo trata-se de uma revisão sistemática que tem como intuito abordar o tema: novos medicamentos de liberação modificada e suas aplicações na clínica. A coleta de dados iniciou-se em fevereiro de 2020, sendo utilizados como descritores: liberação prolongada de fármacos, liberação prolongada, liberação sustentada; liberação retardada de fármacos; medicamentos de liberação modificada. Como critérios de inclusão foram aceitos artigos originais e disponíveis na íntegra, entre os anos de 2000 a 2020, nos idiomas português e inglês.

A pesquisa foi feita através de levantamentos bibliográficos, por meio de consultas documentais em banco de dados oficiais e entrevistas aos organismos

nacionais, com a finalidade de identificar os fármacos e medicamentos para as possíveis qualificações, demonstrando meios de revestimentos, capacidade de absorção dos fármacos, mencionando as vantagens e características funções.

Adotou-se esta abordagem caracterizando-se pela revisão da literatura nacional e internacional, visando as seguintes bases de dados PubMed (Publisher Medline), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Biblioteca da Faculdade de Inhumas FacMais, Google Acadêmico e SciELO (Scientific Electronic Library Online).

### **3 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Os medicamentos de liberação controlada caracterizam-se pela liberação controlada do princípio ativo na corrente sanguínea. As formas farmacêuticas de liberação controlada propiciam uma farmacocinética peculiar, favorecendo um efeito terapêutico prolongado, impedindo com que haja oscilações do fármaco na corrente sanguínea, comum nos medicamentos convencionais (ALENCAR, et al., 2018).

Novas tecnologias presentes em vários medicamentos de liberação modificada, podem apresentar funções específicas de liberação sendo denominadas como drug delivery systems (sistemas de liberação de fármacos), os quais oferecem inúmeras vantagens quando comparadas com outros fármacos, havendo qualidades em relação ao aproveitamento de moléculas com propriedades indesejáveis, com baixa solubilidade e ação inespecífica (ROLDÁN, et al., 2014).

As formas farmacêuticas de liberação modificada podem apresentar algumas desvantagens como: acúmulo do fármaco no organismo devido à excreção lenta, podendo gerar uma intoxicação, tendo restrições para fármacos que tenham baixo tempo de meia-vida. Comumente, os fármacos que se adaptam a este sistema caracterizam-se como: margens de segurança com maior amplitude, velocidade média relativa de absorção e excreção, absorção uniforme no trato gastrointestinal (TGI) (ALENCAR, et al., 2018).

#### **3.1 Absorção de medicamentos por via oral**

Segundo Tescarollo (2019) a via oral representa como uma das principais vias de administração de formas farmacêuticas sólidas por ser um meio de fácil adesão, são convenientes, econômicos, práticos, versáteis e de fácil manejo. Segundo o revestimento de cápsulas e comprimidos, apresentam-se em sua estrutura membranas poliméricas,

sendo apresentadas como uma estrutura fina e flexível, desenvolvidas como dispositivos que garantam o gerenciamento dos medicamentos orais, proporcionando meios que possibilitem uma fácil deglutição.

As formas farmacêuticas orais de liberação modificada oral são elaboradas de modo que a liberação e a absorção do princípio ativo ocorram de forma gradativa, apresentando grandes vantagens quando comparadas com as formas de liberação convencional, como: controle da cinética de liberação, especificidade de ação caracterizando a cinética de ordem zero, redução dos efeitos colaterais, simplificação dos efeitos posológicos, melhorando a adequação do paciente ao tratamento (STULZER, et al., 2006).

O processo de administração do fármaco se inicia através da absorção que é a transferência de um fármaco do seu local de administração para a corrente sanguínea, envolvendo meios que comparam a velocidade e a eficiência da absorção dependendo do local onde o fármaco será absorvido e suas características químicas (WHALEN, et al., 2016).

Para os comprimidos administrados por via oral exercem suas funções, dependem exclusivamente da concentração de fármacos que será liberada no trato gastrointestinal, onde irá se desintegrar, se diluir e solubilizar o ativo veiculado em sua forma farmacêutica (LIMA, 1997).

Quando o fármaco entra em contato com a corrente sanguínea, passa a circular pelos vasos até sua chegada ao alvo específico, ocorrendo a ligação do mesmo aos receptores presentes na superfície das células e desencadeando uma série de reações, após este feito são eliminados pelas fezes e urina principalmente (BAINES, et. al., 2009).

### **3.2 Tipos de Liberação modificada**

Os medicamentos com liberação prolongada possuem mecanismos que garantem a liberação do fármaco de maneira controlada, garantindo efeitos em seu local de ação pré-determinado, promovendo segurança por níveis sanguíneos terapêuticos adequados (DEMANGE, et al., 2015).

Medicamentos com liberação prolongada podem ser classificados de diversas formas como: medicamentos com liberação estendida, liberação sustentada, ação prolongada, desintegração lenta, liberação gradual, desintegração gradual, liberação prolongada de duas camadas que é onde se tem uma primeira camada liberada e depois

de um tempo libera-se a segunda camada, sendo então produzidos com fins de controle das taxas de liberação, diminuindo riscos de reações adversas (DEMANGE, et al., 2015).

Os comprimidos com liberação modificada são formas farmacêuticas que não liberam instantaneamente todo o fármaco, liberando-o de forma gradual e contínua, podendo ter vantagens e desvantagens quando comparados a outras formas farmacêuticas ou outros comprimidos com dosagens convencionais (FIGUEIREDO, et al., 2008).

As formas de liberação retardada ampliam o período de latência, ou seja, o intervalo de tempo durante o período da administração e a detecção do fármaco na corrente sanguínea, tendo como objetivo: proteger a mucosa gástrica da ação irritante do fármaco, proteger o fármaco da destruição pelo suco gástrico, proteger fármacos melhor absorvidos em regiões do intestino (FREIRE, 2006).

Ela é uma forma de liberação modificada e também recebe o nome de liberação lenta onde, os comprimidos passam por processos de revestimentos para que não se degradem, fazendo com que seu princípio ativo possa ser liberado de forma gradativa e sem danos (FREIRE, 2006).

O sistema de liberação sustentada, proporciona aos comprimidos níveis constantes de degradação onde são desenvolvidas para liberar o fármaco gradualmente, garantindo que a concentração plasmática se mantenha em níveis terapêuticos ideais, por período de tempo prolongado, sendo então administrados com menos frequência e proporcionando uma boa adesão do paciente ao tratamento (PEZZINI; SILVA; FERRAZ, 2007).

### **3.3 Obtenção de formas farmacêuticas orais de liberação modificada**

As formas farmacêuticas sólidas orais são caracterizadas principalmente pelo tipo do fármaco e suas características de liberação, sendo elas: convencional ou modificada (PEZZINI; SILVA; FERRAZ, 2007).

Comprimidos e cápsulas são as formas farmacêuticas orais mais usadas. “Os polímeros são uma gama de excipientes que possuem grande importância na obtenção de sistemas de liberação modificada, uma vez que são base para a obtenção do revestimento peculiar, responsável por agregar a funcionalidade específica desses sistemas” (VILANOVA, 2010).

As principais funções dos revestimentos com formas farmacêuticas orais sólidas estão descritas na tabela 1.

**TABELA 1** - Principais funções do revestimento de comprimidos

<b>TERAPIA</b>	<b>TECNOLOGIA</b>	<b>MARKETING</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Para evitar a irritação do esôfago e estômago;</li> <li>• Para evitar a inativação de do fármaco no estômago;</li> <li>• Para modificar a absorção do fármaco;</li> <li>• Para mascarar o gosto amargo do fármaco.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Para diminuir a influência da umidade;</li> <li>• Para reduzir o risco de interação entre substâncias incompatíveis;</li> <li>• Para melhorar a estabilidade do medicamento;</li> <li>• Para prolongar o prazo de validade do medicamento.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Para melhorar a identidade do produto;</li> <li>• Para melhorar a aparência e aceitabilidade;</li> <li>• Para melhorar a resistência do produto.</li> </ul>

**Fonte:** VENKATESWARA REDDY; NAVANEETHA; RASHMITHA REDDY, 2013.

De maneira ampla, a caracterização dos processos de revestimento é uma etapa primordial no processo de fabricação dos medicamentos, entre os meios propostos na literatura, aponta como meios principais: revestimento por açúcar, revestimento a seco, revestimento por filmes ou pelculado (BASU; DEY, 2013).

A funcionalidade dos revestimentos de comprimidos pode ser caracterizada por: mascarar sabores desagradáveis de insumos farmacêuticos ativos (IFA), garantia do aspecto da forma farmacêutica, promovendo liberação controlada do fármaco e aumento da estabilidade (SANTOS, et al., 2021).

**TABELA 2** - Principais técnicas de revestimento e suas funções

<b>Tipos de revestimentos para comprimidos orais</b>	<b>Função do revestimento</b>
Revestimento por açúcar	Hidrossolubilidade, capacidade de dissolução rápida, proteção do fármaco e inibição do sabor e odor.
Revestimento por imersão	Aplicado no núcleo do comprimido, revestimento feito por imersão repetitiva, tendo como função regulação da saída do fármaco.
Revestimento com pós	Rápida liberação do fármaco, controle da umidade, formação de película protetora, sistema de liberação controlada.

Revestimento por compressão	Menor tempo do processamento, baixo custo dos equipamentos, não possui solvente e atua no controle da liberação do fármaco.
Revestimento por filme	Proteção dos princípios ativos contra agentes externos, aumento da estabilidade.
Polímeros e adjuvantes empregados no revestimento	Controle da liberação dos fármacos, atóxico e estável a luz.

Fonte: (ROLIM, et al., 2009).

### 3.4 Medicamentos de liberação modificada por via oral

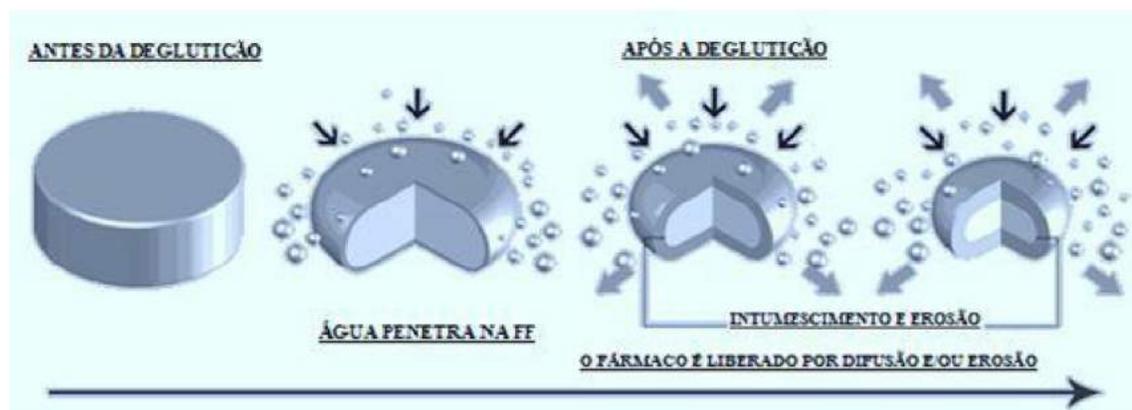
Os polímeros têm a capacidade de se ligar ao substrato biológico aderindo-se às camadas da mucosa caracterizadas como mucoadesivos e também à membrana celular denominada citoadesivos (LOPES, 2005).

Os medicamentos de liberação modificada por via oral são melhores representados em grande escala a respeito das matrizes poliméricas, tendo como função controlar a liberação do fármaco, sustentar a ação terapêutica ao longo prazo e/ou liberar o fármaco em níveis determinados característicos ao órgão alvo (LOPES, 2005).

Segundo a bioadesão agrega estratégias que aumenta o tempo de permanência de um medicamento no organismo, promovendo maior biodisponibilidade dos fármacos. Os medicamentos característicos da bioadesão podem ser modulados atuando em sítios específicos, encurtando o grau de toxicidade e ampliando a efetividade terapêutica dos fármacos (VILANOVA, 2010).

Do ponto de vista tecnológico os sistemas matriciais são dispersões ou soluções de um determinado fármaco aderido a uma ou mais substâncias capazes de modular a liberação, normalmente polímeros com capacidades hidrofílicas ou inertes (PESSANHA, et al., 2012).

Diante do mecanismo de distribuição de fármacos, as matrizes hidrofílicas podem ser usadas, conforme mostrado na figura 1, sendo elas mais lineares capazes de se manifestar principalmente pela grande capacidade de se hidratar e de se intumescer, formando camadas gelatinosas sobre a superfície dos comprimidos garantindo uma rápida liberação dos fármacos (LOPES, 2005).

**FIGURA 01** - Ilustração da matriz hidrofílica

Fonte: PEZZINI; SILVA; FERRAZ, 2007.

**FIGURA 1-** Segundo a representação da matriz hidrofílica, ao entrar em contato com o líquido do trato gastrointestinal (TGI), promove a penetração da água na forma física do comprimido em sequência ocorre a hidratação dos polímeros ali presente e formando uma camada gelificada. Em seguida o fármaco localizado nas camadas do comprimido, dissolve-se e difunde a partir da matriz, sendo liberado por um processo de erosão. Quando a superfície gelificada vai se degradando, expõem a superfície da Forma farmacêutica novamente e o processo se repete (PEZZINI; SILVA; FERRAZ, 2007).

A partir dos medicamentos mencionados na tabela 3, pode-se afirmar que devido a eficácia e a segurança terapêutica, são caracterizados por seus potenciais terapêuticos, maior adesão ao tratamento, simplicidade e economia na preparação, garantia de precisão na dosagem e fácil administração (BARROS, E.; BARROS, H. M. T. 2010). São empregados com maior visibilidade os medicamentos antidepressivos, anti-inflamatórios, antilipêmicos, antidiabéticos e anti-hipertensivos, onde o tratamento medicamentoso contínuo é fundamental para que o paciente não venha a sentir quadros sintomatológicos (SILVA et al., 2012).

**TABELA 3** - Medicamentos de liberação modificada e suas indicações terapêuticas

Nome comercial	Fármaco	Tipo de liberação	Indicações terapêuticas
Tegretol® CR	Carbamazepina	Liberação controlada	Tratamento de diferentes tipos de crises convulsivas (epilepsias).
Cardizem® SR	Cloridrato de Diltiazem	Liberação lenta	Tratamento de pressão alta, angina pectoris e coronariopatias.

Bi-Profenid®	Cetoprofeno	Liberação prolongada de 2 camadas	Tratamento de processos inflamatórios do organismo
Efexor® XR	Cloridrato de Venlafaxina	Liberação estendida	Tratamento de depressão com ou sem ansiedade
Wellbutrin® SR	Cloridrato de Bupropiona	Liberação lenta	Tratamento de transtorno depressivo maior (TDM)
Adalat® Oros	Nifedipino	Liberação prolongada	Tratamento de pressão alta e doença coronária
Anafranil® SR	Cloridrato de Clomipramina	Liberação lenta	Tratamento de depressão de distúrbios de humor
Balcor® Retard	Cloridrato de Diltiazem	Liberação prolongada	Tratamento de hipertensão arterial e insuficiência coronária
BIOFENAC CLR	Diclofenaco sódico	Liberação regulada	Tratamento de dores reumáticas e inflamações em geral
Carbolitium CR®	Carbonato de Lítio	Liberação controlada	Tratamento de episódios maníacos nos transtornos bipolares
CEDUR Retard	Bezafibrato	Desintegração lenta	Tratamento de diabetes e excesso de colesterol
Diamicron® MR	Gliclazida	Liberação modificada	Tratamento de Diabetes melitus para não insulino- dependente

**Fonte:** ESERIAN, J. K.; LOMBARDO, M. 2014.

A aplicação dos medicamentos de liberação modificada na clínica é empregada após todos os processos de produção, onde, são representados por etapas, iniciando fazendo testes com a administração em humanos, coletando dados de toxicidade e eficácia de uma determinada substância em voluntários sadios com o intuito de determinar a segurança do mesmo, em seguida são feitos os testes em números maiores de doses tendo testes de eficácias e estudos clínicos mais adaptados, proporcionando

uma aprovação e introdução para o uso clínico sendo monitoradas a aceitação e as vantagens econômicas (BARROS, E.; BARROS, H. M. T. 2010).

#### 4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O principal motivo de se fazer o uso de medicamentos de liberação modificada se dá pelo grau da eficácia dos medicamentos, garantindo uma boa aderência do paciente ao medicamento.

Analisou-se resultados favoráveis perante os tipos de medicamentos, pois apresentam qualidades e eficácia como: maior biodisponibilidade, diminuição do uso de medicamentos repetitivos, garantia da qualidade terapêutica necessária e melhor aderência do paciente ao tratamento.

Com as novas tecnologias podem-se descrever a funcionalidade e os tipos de ação frente aos medicamentos por via oral, tais funções são predominantemente relacionadas aos tipos de liberação dos fármacos, sendo eles: liberação retardada, liberação prolongada e liberação imediata.

Os medicamentos de liberação controlada, diferentemente das formas farmacêuticas de liberação convencionais, permitem a liberação retardada ou prolongada do fármaco. Isso permite a obtenção de vantagens adicionais inerentes à forma farmacêutica, como: alcance de níveis plasmáticos sustentados e ideais para o tratamento, melhor adesão do paciente ao tratamento, garantia de promoção, proteção e recuperação do paciente, promovendo bem-estar físico e mental.

#### REFERÊNCIAS

ALENCAR, G. O.; BEZERRA, C. A.; SCHERF, J. R.; SILVA, J. F.; BARRETO, M. F. R.; ALVES, M. P.; MENDES, R. C. Liberação prolongada de fármacos e suas aplicações farmacológicas: revisão sistemática. **Revista e-ciência**. V. 6, n. 1, p. 5 -10, 2018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.19095/rec.v6i1.317>. Acesso em: 14 set. 2020.

ANSEL, H. C.; ALLEN, L. V.; POPOVICH, N. G. **Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos**. Porto Alegre: Editora Artmed, 8. ed. 2007. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/7783/2/31.pdf>. Acesso em: 10 mai. 2020.

BAINES, J. P. O. et al. Farmacocinética e farmacodinâmica dos novos anticoagulantes orais para o tratamento do tromboembolismo. **Farmácia Hospitalar**. V. 33, n.3, p. 125-133. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S1130-6343\(09\)71154-7](https://doi.org/10.1016/S1130-6343(09)71154-7). Acesso em: 08 set. 2020.

BAGHERI, S.; ABSARI, L.; ABNOUS, K.; TAGHDISI, S.M.; CHARBGOO, F.; RAMEZANI, M.; ALIBOLANDI, M. Silica based hybrid materials for drug delivery and bioimaging. **Journal of controlled release**. V. 27, n. 7, 57-76, 2018. Disponível em: <https://sci-hub.st/https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2018.03.014>. Acesso em: 02 ago. 2020.

BARROS, E.; BARROS, H. M. T. **Medicamentos na prática clínica**. Artmed Editora S.A., 2010. Disponível em: <https://books.google.com.br/books?id=ZSWEacIV9NAC&printsec=frontcover&hl=pt-BR#v=onepage&q&f=false>. Acesso em: 15 ago. 2020.

BASU, A.; DE, A.; DEY A. S. **Techniques of Tablet Coating: Concepts and Advancements: A Comprehensive Review**. V. 2, n. 4, p. 1-6, 2013. Disponível em: <https://www.rroij.com/open-access/techniques-of-tablet-coating-concepts-and-advancements-a-comprehensive-review-1-6.pdf>. Acesso em: 07 ago. 2020.

BOTELHO, S. F.; MARTINS, M. A. P.; REIS, A. D. M. M. Análise de medicamentos novos registrados no Brasil na perspectiva do Sistema Único de Saúde e da carga de doença. **Ciênc. saúde coletiva**, Rio de Janeiro, v. 23, n. 1, p. 215-228, 2018. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/csc/v23n1/1413-8123-csc-23-01-0215.pdf>. Acesso em: 18 set. 2020.

BRASIL. Resolução RDC N° 200, DE 26 DE DEZEMBRO DE 2017. Dispõe sobre os Regulamentos mínimos para a concessão e renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares. Órgão emissor: **ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. Disponível em: [https://www.in.gov.br/materia/-/asset\\_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/2198623/do1-2018-01-29-resolucao-rdc-n-200-de-26-de-dezembro-de-2017--2198619](https://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/2198623/do1-2018-01-29-resolucao-rdc-n-200-de-26-de-dezembro-de-2017--2198619). Acesso em: 07 ago. 2020.

CALIXTO, J. B. Efficacy, safety, quality control, marketing and regulatory guidelines for herbal medicines. **Braz J of Med and Biol Res**. V. 33, n. 2, p.179-89, 2000. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100879X2000000200004&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100879X2000000200004&lng=en&nrm=iso). Acesso em: 03 set. 2020.

CHORILLI, M.; ZAGUE, V.; SCARPA, M. V.; LEONARDI, G. R. Influência da viscosidade do veículo na liberação in vitro da cafeína. **Revista Eletrônica de Farmácia**. V. 4, n. 1, p. 52-60, 2007. Disponível em: <https://www.revistas.ufg.br/REF/article/view/2121/2068>. Acesso em: 16 set. 2020.

DAS, N. G.; DAS, S.K. **Controlled-release of oral dosage forms**. Formulation, Fill & Finish – a Technology Primer 2003 – a supplement to Pharm. Tec. V. 27, p. 10-16, 2003. Disponível em: <http://www.pharmtech.com/pharmtech/data/articlestandard/pharmtech/232003/59302/article.pdf>. Acesso em: 08 mar. 2020.

DEMANGE, M.; SAGGIA, M.; NAVES, A.; HAAS, L.; FERNANDES, R. A. Análise de custo do cloridrato de oxicodona de liberação prolongada (Oxycontin®) no manejo da dor em pacientes submetidos a artroplastia, sob as perspectivas pública e privada no Brasil. **J Bras Econ Saúde**. V. 7, n. 1, p. 38-42, 2015. Disponível em:

<http://files.bvs.br/upload/S/2175-2095/2015/v7n1/a4754.pdf>. Acesso em: 10 set. 2020.

ESERIAN, J. K.; LOMBARDO, M. Comprimidos revetidos por película: Tipos de não-conformidade e suas causas. **REF-ISSN1808-0804**. V. 11, p. 32-47, 2014.

Disponível

em:<https://revistas.ufg.br/REF/article/view/25567/17126file:///C:/Users/usuario/Download/s/25567-Texto%20do%20artigo-135154-1-10-20140930.pdf>. Acesso em: 07 ago. 2020.

FIGUEIREDO, E. C.; DIAS, A. C. B.; ARRUDA, M. A. Z. Impressão molecular: uma estratégia promissora na elaboração de matrizes para a liberação controlada de fármacos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**. V. 44, n. 3, 2008.

Disponível em: <http://www.periodicos.usp.br/rbcf/article/view/44302/47923>. Acesso em: 25 set. 2020.

FREIRE, A. C. et al. Liberação específica de fármacos no cólon por via oral. II - Tipos de sistemas utilizados. **Rev. Bras. Cienc. Farm.** V. 42, n. 3, p. 337-355, 2006.

Disponível

em:[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S151693322006000300004&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S151693322006000300004&lng=en&nrm=iso). Acesso em: 15 set. 2020.

LIMA, V. L. E. Os fármacos e a quiralidade: uma breve abordagem. **Química Nova**.

São Paulo, v. 20, n. 6, p. 657-663, 1997. Disponível em: <https://scihub.do/http://dx.doi.org/10.1590/S0100-40421997000600015>.

Acesso em: 02 set. 2020.

LOPES, C. M.; LOBO, J. M. S.; COSTA, P. Formas farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrofílicos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**. V. 41, n. 2, p. 143-154, 2005. Disponível

em:<https://www.scielo.br/pdf/rbcf/v41n2/28035.pdf>. Acesso em: 05 jul. 2020.

MANADAS, R.; PINA, M. E.; VEIGA, F. A dissolução in vitro na previsão da absorção oral de fármacos em formas farmacêuticas de liberação modificada. **Rev. Bras. Cienc. Farm.**, São Paulo, v. 38, n. 4, p. 375-399, dez. 2002. Disponível em:

<https://www.scielo.br/pdf/rbcf/v38n4/v38n4a02.pdf>. Acesso em: 02 jul. 2020.

MELO, D. O.; RIBEIRO, E.; STORPIRTIS, S. A importância e a história dos estudos de utilização de medicamentos. **Rev. Bras. Cienc. Farm.** São Paulo, v. 42, n. 4, p. 475-485, dez. 2006. Disponível em:

[http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/is\\_digital/is\\_0207/pdfs/IS27\(2\)041.pdf](http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/is_digital/is_0207/pdfs/IS27(2)041.pdf). Acesso em: 19 set. 2020.

NEL, A. E.; MADLER, L.; VELEGOL, D.; XIA, T.; HOEK, E. M. V.; SOMASUNDARAN, P.; KLAESSIG, F.; CASTRANOVA, V.; THOMPSON, M. Understanding biophysicochemical interaction at the nano-bio interface. **Nature materials**. 8, jun. 2009. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nmat2442>. Acesso em: 14 set. 2020.

PESSANHA, F. V.; ROLIM, L. A.; PEIXOTO, M. S.; SILVA, R. M. F.; NETO, P. J. R.

Influência dos excipientes multifuncionais no desempenho dos fármacos em formas farmacêuticas. **Ver. Bras. Farm.** V. 93 n. 2. p. 136-145. 2012. Disponível em: <https://rbfarma.org.br/files/rbf-2012-93-2-2.pdf>. Acesso em: 21 set. 2020.

PEZZINI, B. R.; SILVA, M.A.S.; FERRAZ, H. G. Formas farmacêuticas orais de liberação prolongada: sistemas monolíticos e multiparticulados. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêutica.** V. 43, n. 4, p. 491-502, dez. 2007. Disponível em: <https://sci-hub.tw/https://doi.org/10.1590/S1516-93322007000400002>. Acesso em: 05 set. 2020.

ROLDÁN, R. P. et al. Development of novel benznidazole formulations: Physicochemical characterization and in vivo evaluation on parasitemia reduction in Chagas disease. **International Journal of Pharmaceutics.** V. 472, n. 12, p. 110-117, 2014. Disponível em: <https://sci-hub.tw/https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.06.015>. Acesso em: 05 jul. 2020.

ROLIM, L. A. et al. Aplicação de revestimento em formas farmacêuticas sólidas na indústria farmacêutica. **Rev. Bras. Farm.** V. 90, n. 3, p. 224-230, 2009. Disponível em: [https://www.rbfarma.org.br/files/pag\\_224a230\\_aplicacoes\\_revestimento\\_243.pdf](https://www.rbfarma.org.br/files/pag_224a230_aplicacoes_revestimento_243.pdf). Acesso em: 10 jul. 2020.

SANTOS, S. J. F. et al. Revestimento pelicular de comprimidos: mais um passo compreensão da influência dos diferentes polímeros na gastrorresistência. **Journal of biology & pharmacy and agricultural management.** V. 17, n. 1, jan. 2020. Disponível em: <http://revista.uepb.edu.br/index.php/biofarm/article/view/5603/3383>. Acesso em: 09 ago. 2020.

SCHENKEL, R. P.; GOSMANN, G.; PETROVICK, P. R. Produtos de origem vegetal e o desenvolvimento de medicamentos. **Farmacognosia da planta medicamento.** Porto Alegre: Editora da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, p. 371-400, 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/rbfar/v12n1/a05v12n1.pdf>. Acesso em: 09 mai. 2020.

SILVA, T. F. C. et al. Adesão ao tratamento medicamentoso em pacientes do espectro esquizofrênico: uma revisão da literatura. **J. Bras. Psiquiatr.** Rio de Janeiro, v. 61, n. 4, p. 242-251, 2012. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0047-20852012000400008&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0047-20852012000400008&lng=en&nrm=iso). Acesso em: 03 ago. 2020.

SILVEIRA, G. S.; SILVA, L. D.; MOSQUEIRA, V. C. F.; SOUZA, J. Estudo biofarmacotécnico comparativo entre medicamentos referência, genérico, similar e magistral contendo furosemida, um fármaco de baixa solubilidade e baixa permeabilidade. **Revista Brasileira de Farmácia.** V. 92, n. 3, p. 306-313, 2011. Disponível em: <https://rbfarma.org.br/files/rbf-2011-92-4-10-306-313.pdf>. Acesso em: 20 jul. 2020.

STULZER, H. K. et al. Antidepressivos de liberação modificada: estudos comparativos dos medicamentos comercializados no Brasil. **Biblioteca digital de periódicos.** V. 7, n. 2, ano 2006. Disponível em: <https://revistas.ufpr.br/academica/article/view/9044/6321>. Acesso em: 09 set. 2020.

TESCAROLLO, L. et al. Caracterização de filmes orodispersíveis formulados com flavorizantes naturais. **Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento**. 10. ed, V. 06, p. 05-17, Out. 2019. Disponível em: <https://www.nucleodoconhecimento.com.br>. Acesso em: 05 jul. 2020.

VENKATESWARA REDDY, B.; NAVANEETHA, K.; RASHMITHA REDDY, B. **Tablet coating industry point view-a comprehensive review**. V. 3, n. 1, jan. 2013. Disponível em: [file:///C:/Users/Vidare%20Cosm%C3%A9ticos/Downloads/TABLET\\_COATING\\_INDUSTRY\\_POINT\\_VIEW\\_A\\_COM%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/Vidare%20Cosm%C3%A9ticos/Downloads/TABLET_COATING_INDUSTRY_POINT_VIEW_A_COM%20(1).pdf). Acesso em: 20 out. 2020.

VILANOVA, J. O.; ORÉFICE, R. L. Aplicações farmacêuticas de polímeros. **Polímeros: Ciência e tecnologia**. V. 20, n. 1, p. 51-64. 2010. Disponível em: [https://www.scielo.br/pdf/po/v20n1/aop\\_pol\\_0497.pdf](https://www.scielo.br/pdf/po/v20n1/aop_pol_0497.pdf). Acesso em: 14 ago. 2020.

WHALEN, Karen; FINKEL, Richard; PANAVELIL, Thomas A. **Farmacologia ilustrada**. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2016.