



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM
CURSO DE FARMÁCIA

FÁBIO GONDIM LIMA

FORMAS FARMACÊUTICAS ORAIS DE LIBERAÇÃO MODIFICADA: ANÁLISE
DE SIGLAS E CUSTO-BENEFÍCIO

FORTALEZA

2016

FÁBIO GONDIM LIMA

**FORMAS FARMACÊUTICAS ORAIS DE LIBERAÇÃO MODIFICADA: ANÁLISE
DE SIGLAS E CUSTO-BENEFÍCIO**

Monografia apresentada ao Curso de Farmácia da Faculdade de Farmácia, odontologia e Enfermagem da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do Título de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof. Dra. Tamara Gonçalves Araújo

FORTALEZA

2016

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca de Ciências da Saúde

-
- L698f Lima, Fábio Gondim.
 Formas Farmacêuticas orais de liberação Modificada : análise de siglas e custo-benefício /
Fábio Gondim Lima. – 2016.
 52 f. : il. color.
- Monografia (Graduação) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Farmácia,
Odontologia e Enfermagem, Departamento de Farmácia, Curso de Farmácia, Fortaleza, 2016.
 Orientação: Profa. Dra. Tamara Gonçalves Araújo.
1. Custos e Análise de Custo. 2. Propriedade Intelectual de Produtos e Processos
Farmacêuticos. 3. Preparações de Ação Retardada. I. Título.

CDD 615.4

FÁBIO GONDIM LIMA

FORMAS FARMACÊUTICAS ORAIS DE LIBERAÇÃO MODIFICADA: ANÁLISE DE
SIGLAS E CUSTO-BENEFÍCIO

Monografia apresentada ao Curso de Farmácia
da Faculdade de Farmácia, odontologia e
Enfermagem da Universidade Federal do
Ceará, como requisito parcial para obtenção do
Título de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof.^a. Dr.^a. Tamara Gonçalves
Araújo

Aprovada em: ____/____/____.

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a Dr.^a Tamara Gonçalves Araújo (Orientadora)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof.^a. Dr.^a Juvenia Bezerra Fontenele
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Farmacêutica Msc. Eudiana Vale Francelino
Universidade Federal do Ceará (UFC)

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à Deus, por me conceder a capacidade e a oportunidade de chegar à conclusão desta etapa em minha vida.

Agradeço também à minha mãe que, em especial após o falecimento de meu pai, assumiu para si ambas as funções, muitas vezes com muito sacrifício pessoal. Seu apoio, suas lágrimas e seu incansável esforço me ajudaram a chegar até aqui. Muito obrigado, mãe.

Agradeço ao meu pai (in memoriam), que sempre apostou na educação e me ensinou a importância do saber, além da honra, dignidade e honestidade.

Agradeço aos meus irmãos e irmãs, que como bons irmãos muitas vezes me atormentaram, implicaram, mas sempre que possível me ajudaram a progredir.

Agradecimento especial ao meu cunhado José Carlos, carinhosamente chamado Carlinhos, por sempre acreditar no meu potencial, investindo em cursos e até mesmo pagando a inscrição do vestibular (que por sua vez me permitiu chegar até aqui).

Agradeço à família de minha namorada Aline pelo constante apoio e encorajamento, em especial sua mãe, Cleonice e seu irmão Gervásio.

Meu agradecimento especial à minha querida namorada Aline, pelo incansável apoio, por me oferecer o consolo nas horas difíceis, enfim, por ser essa pessoa maravilhosa que ela é. Difícil imaginar como teria sido meu tempo de curso sem sua presença, mas tenho certeza que estou aqui hoje graças a ela e minha gratidão não tem tamanho.

Agradeço a todos os amigos e colegas de curso, que me ajudaram compartilhando conhecimento, oferecendo apoio e sempre dispostos a ajudar.

Agradeço à Universidade Federal do Ceará, na forma de seus funcionários que sempre trabalharam para garantir o bom andamento da instituição.

Agradeço aos meus professores, pela dedicação em transmitir, muitas vezes com recursos escassos, o conhecimento. Graças a vocês, cresci não somente como profissional, mas como pessoa.

Agradecimento especialmente a minha orientadora, Professora Tamara, por sua determinação em tocar o trabalho adiante, por seguir em frente em momentos que eu mesmo já pensava em desistir. Agradeço aos demais membros da minha banca, Professora Juvenia e à farmacêutica Eudiana. Muito obrigado pela disposição em participar da banca examinadora, apesar dos atrasos.

Agradeço também a Professora Nirla, por toda disposição e boa vontade em ajudar os acadêmicos do curso de farmácia. Muito obrigado!

RESUMO

O conceito liberação modificada é um termo geral para descrever formulações com características de liberação não oferecidas por aquelas de liberação imediata ou convencional. A indústria farmacêutica demonstra grande interesse nos medicamentos de liberação modificada, utilizando-os como forma de prolongar patentes. Tendo em vista a crescente presença das formas farmacêuticas de liberação modificada no mercado, torna-se relevante conhecer suas vantagens, desvantagens e siglas utilizadas pelos fabricantes, bem como o custo total que essas tecnologias trazem para os consumidores. Deste modo o objetivo deste trabalho é relacionar os medicamentos de liberação modificada presentes em uma farmácia comunitária, com foco nas siglas empregadas e no custo para o paciente. Foi um estudo observacional descritivo, realizado a partir de dados coletados em uma farmácia comunitária localizada no bairro Parquelândia em Fortaleza, Ceará, no período de julho a outubro de 2015 e baseou-se na coleta de dados referentes às formas farmacêuticas sólidas orais de liberação modificada. Foi observado que não existe qualquer forma de padronização referente ao uso das siglas. Em relação ao custo benefício, apresentaram um custo de tratamento menor comparado com suas versões de liberação convencional, os medicamentos: Anafranil SR® (-14,78%), Dimorf LC® (-46,27%), Donaren RETARD® (-20,31%), Frontal XR® (-34,46%), Glifage XR® (-61,42%), Melleril RETARD® (-8,02%), Mesacol MMX® (-13,83%) e Profenid RETARD® (-16,93%). Apresentaram custo de tratamento maior: Cardizem SR® (+16,86%), Dilacoron RETARD® (+26,90%), Monocordil RETARD® (+15,63%), Natrilix SR® (+3,71%), Balcor SR® (+31,96%), Carbolitium CR® (+39,52%) e Ritalina LA® (+239,98%). Assim, concluiu-se que há necessidade de padronização das siglas utilizadas, bem como uma maior clareza por parte da indústria com relação ao seu uso. O estudo de custo demonstrou que em alguns casos, o medicamento de liberação modificada oferece vantagem econômica e posológica. Em outros casos, o custo do tratamento apresentou-se maior, mas as vantagens oferecidas pela posologia tornam-se um atrativo ao paciente, que terá a opção de escolher aquilo que for de maior conveniência.

Palavras-chave: Custos e análise de custo, Propriedade Intelectual de Produtos e Processos Farmacêuticos, Preparações de Ação Retardada.

ABSTRACT

The modified release concept is a general term to describe formulations release features not offered by those of immediate or conventional release. The pharmaceutical industry has a great interest in the modified release medicines, using them as a way to prolong patents. In view of the growing presence of pharmaceutical forms of modified release in the market, it is crucial to know its advantages, disadvantages and acronyms used by manufacturers as well as the total cost of these technologies bring to consumers. Thus the objective of this work is to relate the modified release drugs present in a community pharmacy, with a focus on used acronyms and the cost to the patient. It was a descriptive observational study conducted from data collected in a community pharmacy located in Parquelândia neighborhood in Fortaleza, Ceará, in the period from July to October 2015 and was based on the collection of data on solid oral dosage forms with modified release. It was observed that there is no way of standardization regarding the use of acronyms. Regarding the cost benefit, the drugs that had a lower treatment cost compared with their versions of conventional release are: Anafranil SR® (-14,78%), Dimorf LC® (-46,27%), Donaren RETARD® (-20,31%), Frontal XR® (-34,46%), Glifage XR® (-61,42%), Melleril RETARD® (-8,02%), Mesacol MMX® (-13,83%) e Profenid RETARD® (-16,93%). Apresentaram custo de tratamento maior: Cardizem SR® (+16,86%), Dilacorón RETARD® (+26,90%), Monocordil RETARD® (+15,63%), Natrilix SR® (+3,71%), Balcór SR® (+31,96%), Carbolitium CR® (+39,52%) and Ritalina LA® (+239,98%). Thus, it was concluded that there is need for standardization of acronyms, as well as greater clarity on the part of industry with regard to its use. The cost study showed that in some cases, the modified release medicament provides economic advantage and dosage. In other cases, the cost of treatment was higher, but the advantages of dosage become an attractive to the patient, who will have the option to choose what is most convenient.

Keywords: Costs and cost analysis, Intellectual Property of Pharmaceutic Products and Process, Delayed-Action Preparations.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Cadeia Farmacêutica	16
Figura 2 – Perfis plasmáticos sob diferentes formas de administração	22
Figura 3 – Esquema dos sistemas de liberação modificada	23
Figura 4 – Sistema reservatório	26
Figura 5 – Sistema matricial hidrofílico no estado seco (A) e no estado hidratado/ intumescido (B)	27
Figura 6 – Matriz hidrofílica	27
Figura 7 – Matriz insolúvel	28
Figura 8 – Bomba osmótica “push-pull”	29
Figura 9 – Tecnologia Geomatrix	30
Figura 10 – Trecho da bula do medicamento Prolopa DR	38
Figura 11 - Trecho da bula do medicamento Mesacol MMX	39
Figura 12 – Modelo de material explicativo (frente)	50
Figura 13 – Modelo de material explicativo (verso)	50

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Principais vantagens das formas farmacêuticas de liberação modificada	19
Tabela 2 - Principais desvantagens das formas farmacêuticas de liberação modificada	20
Tabela 3 – Siglas empregadas e seus significados	24
Tabela 4 – Formas farmacêuticas sólidas orais de liberação modificada disponíveis em uma farmácia comercial de Fortaleza.....	32
Tabela 5 – Siglas encontradas e frequência de suas ocorrências	37
Tabela 6 – FF de liberação modificada: Siglas e descrição da forma farmacêutica contida na embalagem secundária	40
Tabela 7 - Medicamentos selecionados para análise de custo com suas respectivas indicações terapêuticas	44
Tabela 8 - Medicamentos de liberação modificada: posologia e custos	45
Tabela 9 - Medicamentos de liberação convencional: posologia e custos	46
Tabela 10 – Diferença de custo de tratamentos entre FF de liberação modificada e convencional	47

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Cpr. – Comprimido (s)

Cps. – Cápsula (s)

DCB – Denominação Comum Brasileira

FDA – Food and Drug Administration

FF – Forma farmacêutica

TGI – Trato gastrointestinal

USP – United States Pharmacopeia

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	OBJETIVOS	15
2.1	OBJETIVO GERAL	15
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	15
3	REFERENCIAL TEÓRICO	16
3.1	Indústria, patentes e “evergreening”	16
3.2	Vantagens e desvantagens das formas farmacêuticas de liberação modificada	19
3.3	Tipos de liberação modificada e as siglas utilizadas pelos fabricantes	21
3.4	Sistemas de liberação modificada para uso oral	24
3.4.1	Sistema reservatório	25
3.4.2	Sistema matricial	26
3.4.3	Bomba osmótica	28
3.4.4	Sistema Geomatrix	29
4	MATERIAIS E MÉTODOS	31
5	RESULTADOS E DISCUSSÕES	32
5.1	Análise das siglas	32
5.2	Análise de custo	44
6	CONCLUSÃO	51
	REFERÊNCIAS	52

1. INTRODUÇÃO

Em qualquer tratamento medicamentoso racional, procura-se sempre adequar a administração de medicamentos de acordo com a necessidade procurando utilizar quantidades mínimas de fármaco (SOUZA, 2015).

O tratamento medicamentoso que poderia ser chamado de ideal, seria um onde ao paciente são conferidos segurança e eficácia com o mínimo possível de efeitos adversos e, após a sua correta administração, a obtenção do efeito terapêutico desejado (SOUZA, 2015).

Segundo Katzung (2014), os processos farmacocinéticos de absorção, distribuição e eliminação determinam a rapidez e o período de tempo que o fármaco aparecerá no órgão-alvo. Somado a isto, a própria formulação do medicamento e a forma farmacêutica escolhida influenciam fortemente na biodisponibilidade do mesmo. Assim, cada vez mais desenvolvem-se medicamentos que tenham liberação e absorção modificadas visando atender as mais diversas condições dos pacientes (MAURO, 2007).

No início dos anos 50 chegaram ao mercado as primeiras preparações farmacêuticas de liberação modificada que tinham como objetivo controlar a liberação do princípio ativo. Um dos primeiros produtos que surgiram nesse período que possuíam um sistema de liberação modificado foi o Dexemedrine Spansule® (dextroanfetamina) lançado em 1952, fabricado pela SmithKline & French, hoje parte da GlaxoSmithKline (MAURO, 2007).

As formas farmacêuticas de liberação convencional estão sendo substituídas por sistemas de liberação modificada, ou seja, quando se deseja obter uma resposta farmacológica que seja constante e evitar ocorrências de picos e vales no perfil da curva de concentração do fármaco na corrente sanguínea (RODRIGUES, SILVA, 2005).

A indústria farmacêutica demonstra grande interesse nos medicamentos de liberação modificada, utilizando-os como de modo a prolongar patentes, muitas vezes servindo como forma de aumentar e manter uma reserva de mercado, possibilitando à indústria farmacêutica o requerimento de novas patentes para formulações de liberação modificada, englobando substâncias com patentes próximas de expirar ou mesmo de domínio público, como concluiu Zalfa (2008) em seu estudo sobre requerimentos de patentes.

Tendo em vista a crescente presença das formas farmacêuticas de liberação modificada no mercado, torna-se relevante conhecer suas vantagens, desvantagens, siglas

utilizadas pelos fabricantes e descrições das mesmas, bem como o custo total que essas “novas” tecnologias trazem para os consumidores.

2. OBJETIVOS

2.1. Geral:

- Conhecer alguns dos principais medicamentos de liberação controlada, disponíveis em uma farmácia comercial de uma grande rede, e os significados de suas respectivas siglas.

2.2. Específicos:

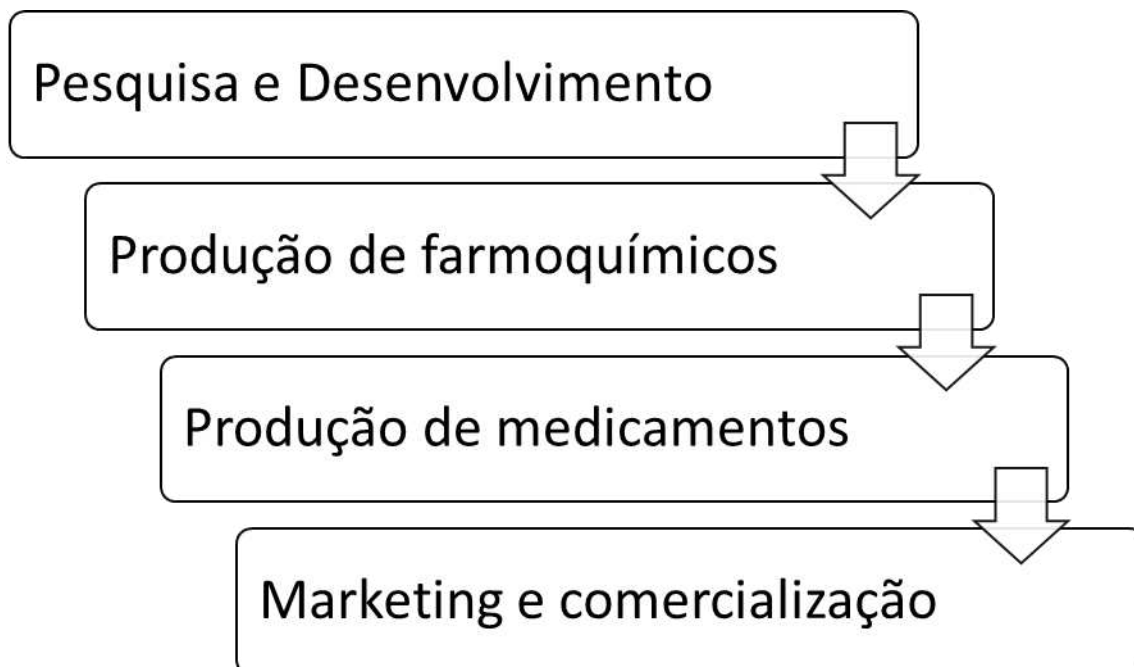
- Relacionar as siglas presentes nas embalagens secundárias de alguns medicamentos de liberação controlada, analisando os seus significados e sua correspondente forma de liberação do fármaco.
- Realizar uma análise de custo-benefício para o tratamento de alguns medicamentos de liberação convencional e suas respectivas versões como sistema de liberação modificada.
- Elaborar um material informativo para orientar profissionais de saúde e pacientes sobre os significados das siglas de medicamentos de liberação modificada disponíveis no mercado brasileiro.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1. Indústria Farmacêutica, patentes e “evergreening”.

A cadeia farmacêutica transforma matérias primas vegetais e químicas em princípios ativos farmacêuticos, que em seguida são transformados em produtos acabados. As transformações ao longo da cadeia ocorrem principalmente por processos de síntese química orgânica. Alternadamente, também é possível obter-se medicamentos pela rota biotecnológica, sendo que esta via em particular está ganhando espaço no mercado farmacêutico mundial (CAPANEMA; PALMEIRA FILHO, 2007). A sequência da cadeia farmacêutica é apresentada na Figura 1.

Figura 1: Cadeia Farmacêutica.



Fonte: Adaptado de PALMEIRA FILHO; PAN, 2003.

Normalmente, as grandes indústrias multinacionais operam (em maior ou menor grau) em todos estes quatro estágios e encontram-se em diversos países ao redor do globo, de acordo com as suas estratégias de mercados globais e a infraestrutura que esteja disponível naqueles países. As empresas de capital nacional optam por investir mais na produção de medicamentos, marketing e na comercialização do que em pesquisa e desenvolvimento devido à demanda de tempo e dinheiro necessários nesta primeira etapa (CAPANEMA; PALMEIRA FILHO, 2007).

A indústria farmacêutica é intensiva em capital e ciência, ou seja, demanda grandes investimentos financeiros e tecnológicos. Tem se destacado como uma das mais inovadoras entre os setores produtivos, com empresas multinacionais de grande porte capazes de estimular e incorporar aos seus produtos os principais avanços de ponta, ocorridos nas ciências biomédicas, biológicas e químicas. Por outro lado, os resultados econômico-financeiros dessas empresas, as situam entre as mais rentáveis em escala global. Essa posição conquistada costumeiramente é defendida de uma forma bastante agressiva, por meio da criação ou manutenção de barreiras de entrada, principalmente pelo uso extensivo dos direitos de monopólio vigentes durante o período de patente, do processo de reorganização das empresas e de um rigor cada vez maior nas exigências sanitárias, na qualidade das instalações dessas indústrias e na confiabilidade dos produtos (CAPANEMA; PALMEIRA FILHO, 2007).

O sistema de patentes pode ser um valioso instrumento para o desenvolvimento econômico e tecnológico, pois constitui uma fonte de informação tecnológica, ofertando à sociedade, inclusive aos próprios competidores do titular da patente, um novo conhecimento técnico que poderá servir como ponto de partida para novas invenções. Além disso, os documentos de patente constituem uma valiosa fonte de informações, devido à obrigatoriedade do inventor de descrever a sua invenção. As informações das patentes podem esclarecer e complementar artigos divulgados pelo inventor, proporcionando visão geral e ampla da invenção (ZALFA, 2008).

Patentes de medicamentos especialmente, são de grande relevância, já que há a possibilidade de serem requeridas diversas modalidades de patentes tais como composições farmacêuticas, usos terapêuticos e processos para um mesmo princípio ativo, o que permite criar fortes barreiras competitivas e ampliar o poder de mercado conferido pela patente original ao detentor da patente (ZALFA, 2008).

O considerável percentual de gastos com pesquisa e desenvolvimento efetuados pelas maiores companhias farmacêuticas mundiais evidencia o papel crucial da inovação nesse setor. Desse modo, o desenvolvimento das invenções de menor custo, novas formas farmacêuticas, combinações de fármacos e etc., pode se mostrar uma opção vantajosa para países com capacidade tecnológica semelhante à brasileira (JANNUZZI; VASCONCELLOS; SOUZA, 2008).

Uma vez que a patente original de um composto expira ou está próxima a expirar, determinados tipos de estratégias fazem com que uma indústria farmacêutica consiga prolongar o tempo de patente do seu produto. Exemplo clássico disso seria o desenvolvimento de um comprimido de liberação modificada de um mesmo produto já existente na forma convencional quando o tempo de patente deste se aproxima do fim. Outro caso seria o de associar uma substância que complemente e/ou otimize o efeito terapêutico do produto, ou ainda, produzir um comprimido com um sal diferente do anterior. Unidos a estes fatores, a indústria também investe em um marketing intenso, exacerbando vantagens para que o consumo do produto novo seja intensificado e o seu lucro garantido (ROOX *et al.*, 2008; ZALFA, 2008).

Zalfa (2008) comenta que o número de formas farmacêuticas de liberação modificada tem crescido significativamente nos últimos anos e que esse aumento pode ser explicado pelo baixo risco à saúde que essa inovação (estratégia de evergreening) oferece e pelo alto custo e tempo que a indústria gasta no desenvolvimento de uma nova molécula.

Diz-se que está ocorrendo o evergreening nos casos onde não existe, realmente, uma inovação tecnológica, sendo o novo pedido de patente apenas uma estratégia para estender por mais tempo, o domínio sobre o mercado para aquela molécula inicialmente protegida, tratando-se apenas de invenções triviais (ZALFA, 2008).

Um exemplo dessa prática é o medicamento Paxil® (cloridrato de paroxetina), antes fabricado sob a forma de liberação imediata pela GlaxoSmithKline. Após o lançamento de um substituto para o Paxil® por uma empresa fabricante de genéricos, a GlaxoSmithKline para fugir da competição com os genéricos lançou uma nova formulação do Paxil, agora de liberação modificada, o Paxil® CR (ZALFA, 2008).

3.2. Vantagens e desvantagens das formas farmacêuticas de liberação modificada.

Os sistemas de liberação controlada requerem uma administração menos frequente do medicamento que as formas convencionais e proporcionam uma cobertura durante todo o dia e diminuem a necessidade de o paciente interromper seu sono durante a madrugada, quando as concentrações do fármaco no plasma começam a reduzir, para tomar uma dose do medicamento e ainda, pode diminuir o custo diário para o usuário devido a menor frequência de administrações (ANSEL; ALLEN; POPOVICH, 2010).

Estas formas farmacêuticas também possuem boa margem de segurança com que o efeito é alcançado no paciente em relação às formas farmacêuticas comuns. Reduzem, ainda, a gravidade e aparecimento dos efeitos adversos no TGI causados por fármacos com propriedades irritantes administrados nas formas tradicionais, como por exemplo, cloreto de potássio (ANSEL; ALLEN; POPOVICH, 2010; LANZILLOTTI, 2012).

A Tabela 1 descreve de forma resumida as principais vantagens das formas farmacêuticas de liberação modificada.

Tabela 1: Principais vantagens das formas farmacêuticas de liberação modificada.

Vantagem	Explicação
Menores flutuações dos níveis plasmáticos dos fármacos	Controlando-se a velocidade de liberação do fármaco, os “picos e vales” das concentrações séricas do fármaco são eliminados.
Redução da frequência de administração	Produtos de liberação modificada frequentemente liberam mais do que uma única dose, então podem ser tomados menos vezes do que as formas de liberação convencionais.
Redução nos efeitos colaterais e reações adversas	Como raramente ocorrem picos de concentração do fármaco no sangue superior à variação terapêutica do medicamento, ocorrem menos efeitos adversos.

Redução nos custos globais com a saúde	Embora o custo inicial seja mais elevado que o das formas farmacêuticas convencionais, o custo médio do tratamento em períodos prolongados pode vir a ser menor.
Maior conveniência e adesão	Com menor frequência de administração, o paciente está menos suscetível ao esquecimento de uma dose, principalmente a dose noturna.

(Fonte: ANSEL; ALLEN; POPOVICH, 2010)

As principais desvantagens das formas farmacêuticas de liberação modificada são listadas na Tabela 2.

Tabela 2: Principais desvantagens das formas farmacêuticas de liberação modificada.

DESVANTAGEM	Explicação
Fatores Fisiológicos variáveis	Os fatores fisiológicos variáveis como pH gastrointestinal, atividades enzimáticas, velocidade do trânsito do TGI e o estágio da doença, podem influenciar a biodisponibilidade do fármaco, portanto, o alcance e manutenção da ação prolongada dependem do controle desses fatores.
Alojamento em lugares inadequados	Os fármacos de liberação controlada tendem a permanecerem intactos e, caso fiquem alojados ao longo do trato gastrointestinal, podem causar alguma irritação da mucosa.
Tipos de fármacos adequados para o sistema de liberação controlada	Fármacos com meia-vida de uma hora ou menos possuem algumas restrições, pois a alta velocidade de eliminação faz com que a dose para se garantir 8 a 12 horas acabe sendo elevada demais e com a elevação, o tamanho físico da forma

	farmacêutica seria de difícil deglutição. Uma outra restrição são os princípios ativos que são absorvidos em regiões específicas do TGI.
Superdosagem	Se não for produzido de forma adequada, o fármaco pode ser liberado de uma só vez (dose dumping) ou em um intervalo muito curto.

Fonte: (ANSEL; ALLEN; POPOVICH, 2010; LORDI, 2001)

3.3. Tipos de liberação modificada e as siglas utilizadas pelos fabricantes.

A liberação dita convencional é caracterizada por ter a liberação imediata do ativo, o que gera um pico plasmático, podendo ser visto na curva verde da Figura 2. Os tipos de liberação modificada mais comuns existentes no mercado são: liberação retardada, prolongada, sustentada e repetida (ALBANEZ, 2012).

A Farmacopéia Brasileira (BRASIL, 2010) traz a liberação retardada (curva azul da Figura 2) como sendo um tipo de liberação modificada de formas farmacêuticas que apresenta um atraso na liberação do princípio ativo. A mesma considera também que as preparações gastrorresistentes ou entéricas se enquadram no conceito de liberação retardada, uma vez que essas têm a capacidade de resistir ao fluido gástrico e liberar o princípio ativo somente no fluido intestinal.

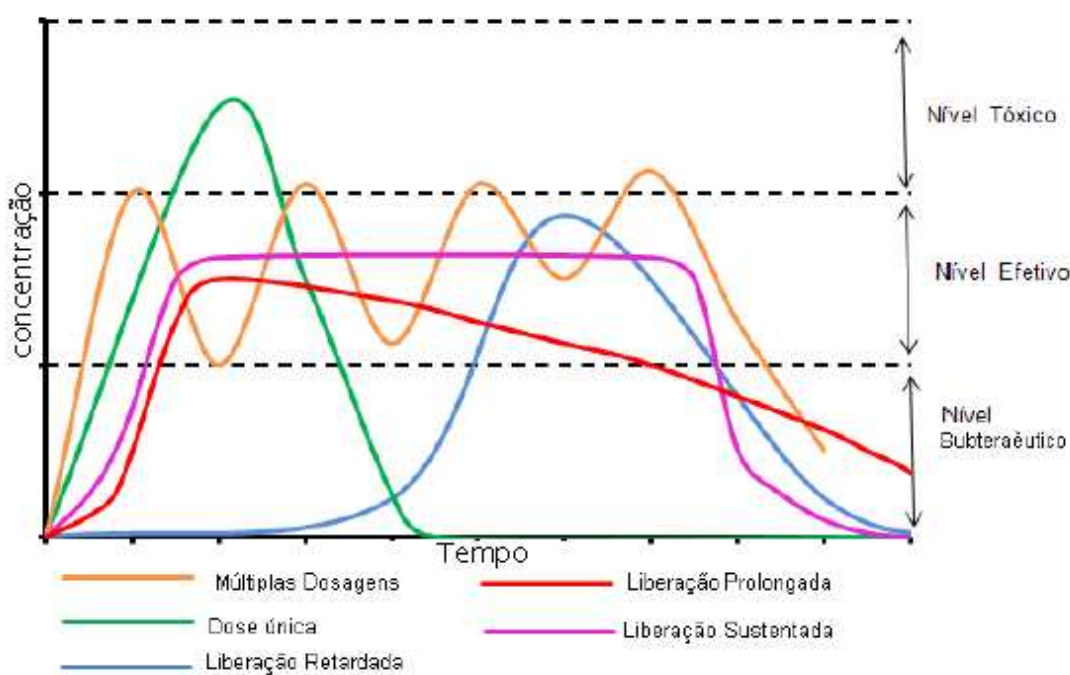
A liberação prolongada, curva vermelha da Figura 2, possibilita a redução na frequência de doses. Comumente, são utilizadas duas doses do fármaco em que, a primeira tem uma maior concentração do ativo e é liberada em quantidade suficiente para obter resposta terapêutica e, a segunda é gradualmente liberada para a manutenção do efeito terapêutico de forma não constante (BRASIL, 2010; ALBANEZ, 2012)

As formas farmacêuticas de liberação sustentada, curva rosa da Figura 2, são caracterizadas pela manutenção da concentração plasmática de uma forma constante e por um longo período (8 a 12 horas). Da mesma forma que a liberação prolongada, ocorre uma liberação inicial do fármaco a fim de obter o efeito terapêutico seguido de uma segunda dose de manutenção. Entretanto, na liberação sustentada a concentração plasmática é mantida

praticamente constante, semelhante a uma liberação que seja de ordem zero (MAURO, 2007; ALBANEZ, 2012).

A curva laranja da Figura 2 corresponde a liberação de múltiplas doses ou repetida, que representa às formas farmacêuticas que possuem em uma mesma unidade múltiplas camadas, onde cada uma destas é uma dose do princípio ativo. Desse modo, a curva de nível plasmático obtida é semelhante àquelas observadas na administração de múltiplas doses diárias de um medicamento de liberação convencional. Este tipo de liberação é mais indicado para fármacos que atuem em baixas concentrações, tenham absorção regular e rápida excreção (MAURO, 2007; ALBANEZ, 2012).

Figura 2 – Perfis plasmáticos sob diferentes formas de administração.

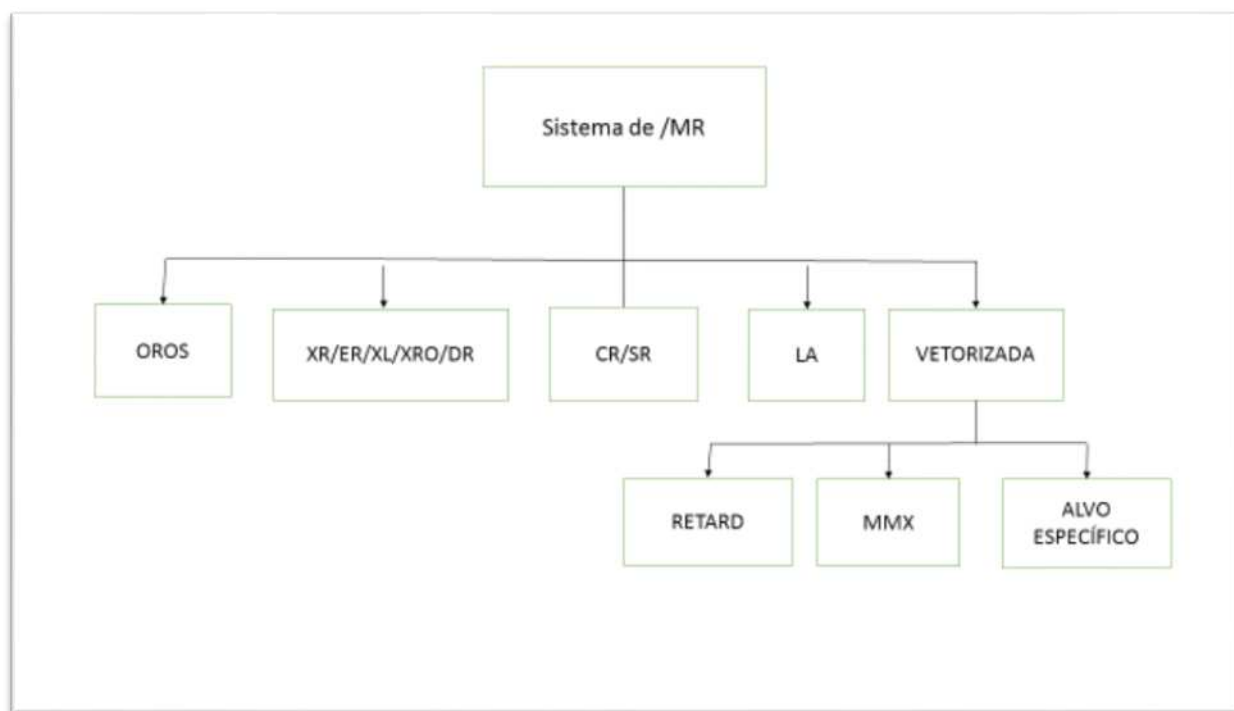


Fonte: ALBANEZ, 2012

Alguns autores ainda divergem sobre essas definições e afirmam que a única diferença entre a liberação prolongada e liberação sustentada está relacionada aos termos usados pela USP (United States Pharmacopeia) e FDA. A liberação prolongada é usada pelo FDA como liberação sustentada (Sustained Release) e pela USP como Extended Release, portanto, de acordo com Alonso (2008), não haveria diferença conceitual entre liberação prolongada e liberação sustentada. Ainda de acordo com Alonso (2008), a liberação

sustentada tem o mesmo conceito de uma liberação controlada, pois ambos sistemas podem ser modulados para manter os níveis plasmáticos e terapêuticos constantes no tempo.

Figura 3: Esquema dos sistemas de liberação modificada.



Fonte: Elaborada pelo autor.

Os fabricantes de medicamentos costumam utilizar siglas em seus produtos de liberação modificada. No site do U.S. Food and Drug Administration (FDA) encontram-se monografias de medicamentos contendo o significado de algumas siglas empregadas. Adicionalmente, o Bulário Eletrônico da ANVISA também contém o significado de algumas das siglas empregadas (Figura 3). Algumas dessas siglas e seus significados contam na Tabela 3.

Tabela 3: Siglas empregadas e seus significados.

Sigla	Significado
OROS	Oral Osmotic Pump/Liberação Osmótica Oral
RETARD	Liberação retardada
XR	Extended release/liberação prolongada
SR	Sustained release/Liberação sustentada
MR	Modified release/Liberação modificada
CR	Controlled-release/Liberação controlada
ER	Extended release/Liberação prolongada
LC	Liberação Cronogramada
XL	Extended release/Liberação prolongada
MMX	Multi-Matrix System/Sistema multi-matriz
DR	Dual-Release/Dupla-liberação
XRO	Extended release/Liberação prolongada oral
LA	Long-Acting/Longa Ação

Fonte: FDA, 2016; ANVISA, 2016

3.4. Sistemas de liberação modificada para uso oral

Do ponto de vista conceitual, os termos liberação prolongada (em inglês, Extended release), representada pelas siglas XR, XRO, ER e EL, Liberação Modificada (em inglês, Modified release), com a sigla MR, Liberação Controlada (em inglês, Controlled release), com a sigla CR ou LC (em português), liberação lenta ou longa ação (em inglês, Long Action), representada pela sigla LA e liberação sustentada (em inglês, Sustained release), representada pela sigla SR são, todos, aplicados às formas farmacêuticas desenvolvidas para liberarem o fármaco gradualmente, mantendo a concentração plasmática em níveis terapêuticos por um período de tempo prolongado (BICHERI, 2010). Já a sigla RETARD, por definição, se caracteriza como um sistema de liberação retardada, que libera o fármaco depois de um determinado período de tempo (período de latência) ou em uma localização predeterminada, como a liberação no cólon intestinal, e que, também, está dentro

do conceito geral de liberação modificada. (MAURO, 2007). Os medicamentos que trazem a sigla OROS fazem referência a uma tecnologia conhecida como Sistema Osmótico, onde o fármaco é liberado gradualmente sem a prévia dissolução do comprimido (COELHO, 2007), aqui, também é de suma importância destacar a grande diferença entre a sigla OROS e o termo ORODISPERSÍVEL, onde o primeiro sempre fará referência a um tipo de sistema de liberação prolongada/lenta, enquanto que o segundo, é o tipo liberação imediata, pois o medicamento se dispersa totalmente ainda na cavidade bucal.

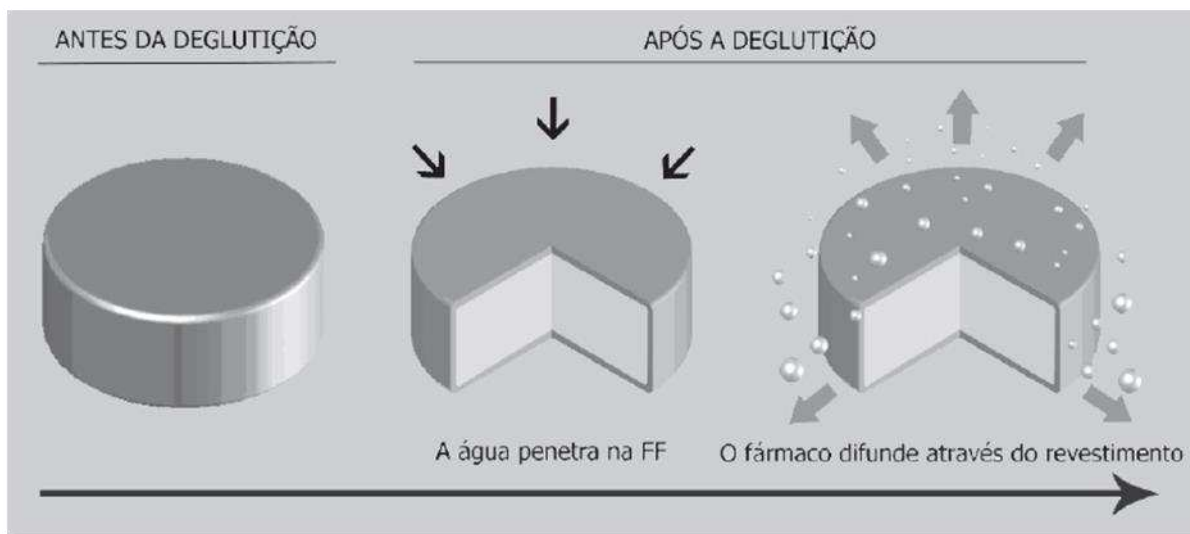
Para o desenvolvimento de um sistema de liberação modificada, controlada, lenta ou retardada para as formas farmacêuticas sólidas de uso oral são utilizadas tecnologias que podem ser classificados de acordo com os mecanismos de liberação a serem alcançados, podendo ser destacados: sistemas reservatórios, sistemas matriciais, bombeamento osmótico e Geomatrix®, entre outros. A seleção do método mais adequado para a formulação depende de vários fatores como, por exemplo, custo, perfil de liberação desejado e propriedades físico-químicas e farmacológicas do fármaco (MAURO, 2007).

3.4.1 Sistema Reservatório

Neste tipo de sistema, o fármaco é revestido por uma membrana constituída de polímeros que regula a quantidade do fármaco liberada para o exterior, de modo que pode ser incorporada na camada de revestimento uma parte do fármaco, possibilitando a liberação de uma primeira dose (ANSEL; ALLEN; POPOVICH, 2010).

O fármaco pode também ser incorporado na forma de grânulos, que serão cobertos por uma membrana polimérica que podem ser comprimidos ou acondicionados em cápsulas possibilitando ajuste fácil das doses. A quantidade de fármaco que será liberada é afetada por: solubilidade, área, espessura e porosidade da membrana (Figura 4) (MAURO, 2007; PEZZINI; SILVA; FERRAZ, 2007).

Figura 4 - Sistema reservatório.



Fonte: PEZZINI; SILVA; FERRAZ, 2007.

3.4.2 Sistema matricial

Nos sistemas farmacêuticos matriciais o fármaco está incluído num sistema formado por cadeias de uma ou mais substâncias químicas polimerizadas, que funcionam como agentes moduladores da liberação. Quando em contato com o fluido gástrico, o fármaco dissolve-se e difunde-se para o exterior a partir das camadas superficiais. Esse processo progride para o interior da matriz lentamente, uma vez que as camadas externas já foram degradadas (MAURO, 2007; PEZZINI; SILVA; FERRAZ, 2007).

Nas matrizes hidrofílicas, a liberação é regulada pelos processos de intumescimento, difusão e erosão. Quando a FF entra em contato com os fluidos gastrintestinais, o polímero na sua superfície é hidratado e intumescce, assumindo um estado gelificado como mostra a Figura 5 (MAURO, 2007; PEZZINI; SILVA; FERRAZ, 2007; LOPES et al., 2005). Durante o intumescimento do comprimido a saída do fármaco é promovida pelo processo de difusão, após o ponto máximo de intumescimento da matriz, dá-se início à fase da erosão do mesmo (Figura 6).

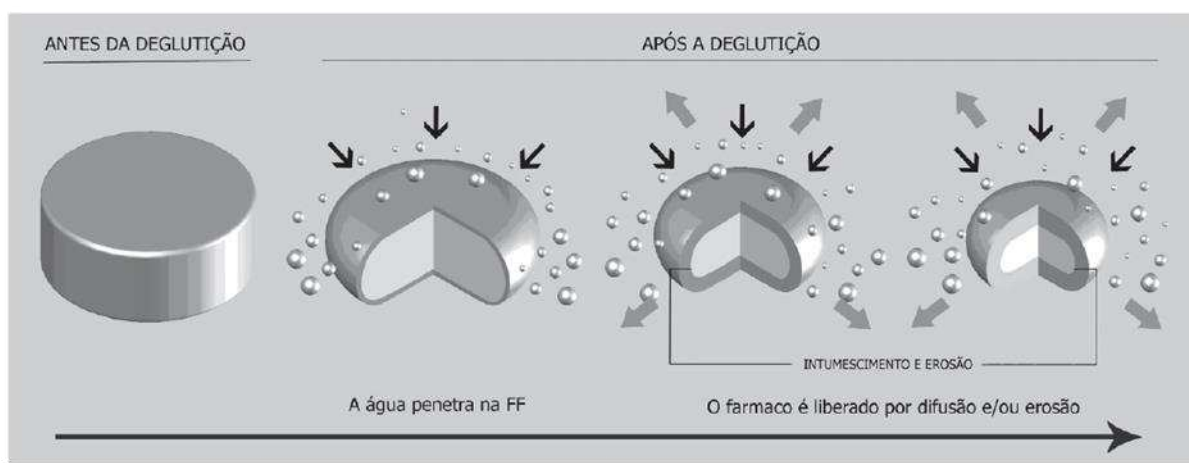
Figura 5. Sistema matricial hidrofílico no estado seco (A) e no estado hidratado/intumescido (B).



Fonte: Adaptado de COELHO *et al.*, 2007.

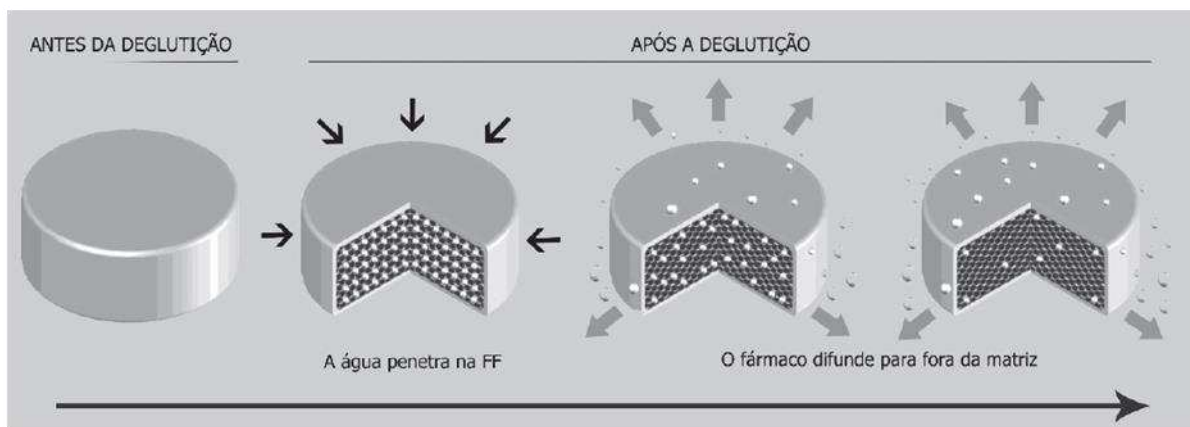
Nas matrizes insolúveis, constituídas por ceras (também chamadas de matrizes hidrofóbicas) ou polímeros insolúveis em água (também denominadas matrizes inertes), o fármaco é liberado basicamente por meio de difusão, demonstrado na Figura 7 (MAURO, 2007; PEZZINI; SILVA; FERRAZ, 2007; LOPES *et al.*, 2005).

Figura 6 - Matriz hidrofílica.



Fonte: PEZZINI; SILVA; FERRAZ, 2007.

Figura 7 - Matriz insolúvel.



Fonte: PEZZINI; SILVA; FERRAZ, 2007.

3.4.3 Bomba Osmótica

O primeiro sistema de bomba osmótica para liberação de fármacos foi desenvolvido pela Alza Corporation, conhecido como sistema OROS® (Oral Osmotic Pump), que consiste de um núcleo circundado por uma membrana semipermeável contendo um orifício de pequeno diâmetro feito a laser. O comprimido possui duas camadas, uma contendo o fármaco e a outra contendo um agente polimérico osmótico (chamada camada propulsora), representado na Figura 8 (ANSEL; ALLEN; POPOVICH, 2010).

Após a administração da FF, o solvente penetra no núcleo (atraído pelo agente osmótico), aumentando a pressão interna, que resulta na liberação do fármaco dissolvido ou disperso, através do orifício na membrana (LANZILLOTI, 2012; PEZZINI; SILVA; FERRAZ, 2007).

Figura 8 - Bomba osmótica “push-pull”.



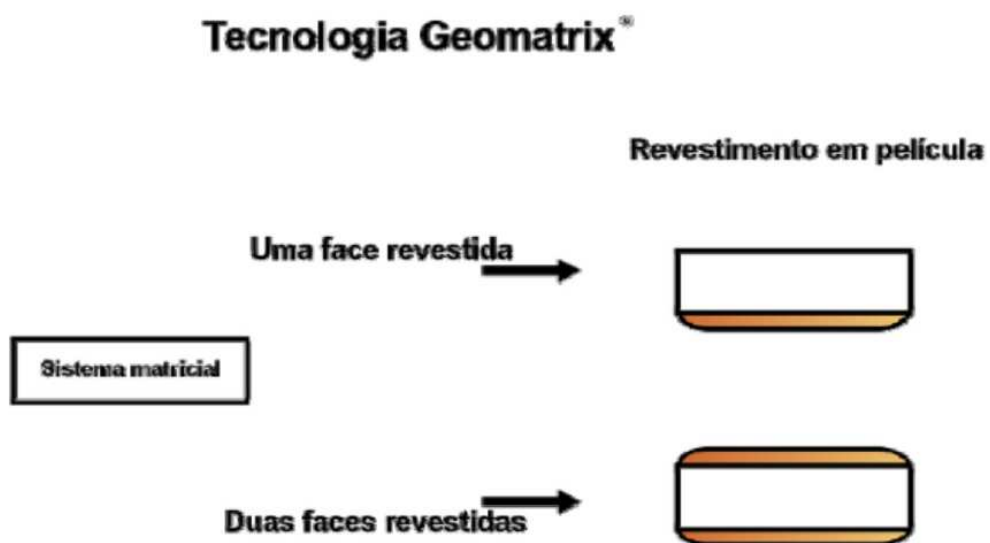
Fonte: PEZZINI; SILVA; FERRAZ, 2007.

3.4.4 Sistema Geomatrix®

O sistema Geomatrix®, uma marca registrada da empresa Skye Pharma, Muttentz, Suíça, consiste em uma matriz hidrofílica contendo o fármaco revestido por uma ou mais películas poliméricas impermeáveis ou semipermeáveis, aplicadas em uma ou em ambas as faces do comprimido, a depender do modelo de liberação desejado (Figura 9). Quando o comprimido entra em contato com os fluidos gastrointestinais, ocorre o intumescimento da matriz que contém o fármaco provocando a liberação do mesmo, porém o tempo de difusão do fármaco será regulado pelos revestimentos impermeáveis ou semipermeáveis existentes nas faces externas do comprimido (LIBERAL, 2008).

O primeiro sistema baseado na tecnologia Geomatrix® foi lançado, como Dilacor XR, em 1992 nos EUA. Ao longo dos anos, o sistema evoluiu e além de uma liberação prolongada e constante do fármaco, o mesmo pode alcançar novos perfis de liberação, como a retardada, repetida e a liberação dupla. (LIBERAL, 2008).

Figura 9: Tecnologia Geomatrix®



Fonte: LIBERAL, 2008

4. MATERIAIS E MÉTODOS

Tratou-se de um estudo observacional descritivo, realizado em uma farmácia comercial localizada no bairro Parquelândia em Fortaleza, Ceará, no período de julho a outubro de 2015 e baseou-se na coleta de dados (nome comercial, concentração, quantidade e descrição das formas farmacêuticas contidas na embalagem secundária) referentes aos medicamentos de liberação modificada.

A coleta dos dados foi realizada por um acadêmico do curso de Farmácia, e para selecionar os medicamentos (objeto do estudo) foi aplicado um protocolo abordando os seguintes critérios:

- Serão selecionados para o estudo somente formas farmacêuticas sólidas de uso oral, preferencialmente, comprimidos e cápsulas.
- Os medicamentos devem ser comercializados na forma de liberação convencional e liberação modificada.
- Serão listados os medicamentos que em sua embalagem secundária apresentarem os dizeres “liberação modificada” ou similares a esse termo.
- Serão listados os medicamentos que em sua embalagem secundária apresentarem siglas fazendo referência a algum tipo de liberação modificada.

Além da nomenclatura (siglas e termos descritivos), foi elaborado, também, um levantamento do custo-benefício de alguns dos medicamentos listados. Para o estudo de custo, foram considerados os seguintes critérios: custo do tratamento de 1 (um) mês com o medicamento de liberação modificada em relação ao medicamento convencional, com o mesmo princípio ativo, mesmo laboratório e mesma via de administração, observando-se a indicação principal descrita na bula dos medicamentos conforme descrita no site da ANVISA.

Posteriormente os dados foram registrados e analisados em planilha eletrônica do Microsoft Excel 2013.

5. RESULTADOS E DISCUSSÕES

5.1. Análise das siglas

Após o levantamento dos medicamentos comerciais, de acordo com a metodologia descrita, foram obtidos os dados abaixo (Tabela 4).

Tabela 4: Formas farmacêuticas sólidas orais de liberação modificada disponíveis em uma farmácia comercial de Fortaleza.

Medicamento	Sigla	Princípio Ativo	Concentração (mg)	Laboratório
Adalat®	OROS	Nifedipino	20 / 30 / 60	Bayer
Adalat®	RETARD	Nifedipino	10	Bayer
Alenthus®	XR	Cloridrato de venlafaxina	37,5 / 75 / 150	Medley
Anafranil®	SR	Cloridrato de clomipramina	75	Novartis
Arflex®	RETARD	Nimesulida	200	Diffucap Chemobras
Artrosil®	AUSENTE	Lisinato de cetoprofeno	160 / 320	Achè
Azukon®	MR	Gliclazida	30	Torrent
Balcor®	SR	Cloridrato de diltiazem	120	Baldacci
Bup®	AUSENTE	Cloridrato de bupropiona	150	Eurofarma
Bupium®	AUSENTE	Cloridrato de bupropiona	150	EMS
Carbolitium®	CR	Carbonato de lítio	450	Eurofarma
Cardizem®	SR	Cloridrato de	90 / 120	Boehringer

		diltiazem		Ingelheim
Cedur®	RETARD	Bezafibrato	400	Glenmark
Concerta®	AUSENTE	Cloridrato de metilfenidato	18	Janssen
Cymbi®	AUSENTE	Cloridrato de duloxetina	60	EMS
Depakote®	ER	Divalproato de sódio	250	Abbott
Diamicron®	MR	Gliclazida	30 / 60	Servier
Dilacoron®	RETARD	Cloridrato de verapamil	120	Abbott
Dimorf®	LC	Sulfato de morfina	30 / 60	Cristália
Donaren®	RETARD	Cloridrato de trazodona	150	Apsen
Dulorgan®	AUSENTE	Cloridrato de duloxetina	30 / 60	Legrand
Efexor®	XR	Cloridrato de venlafaxina	37,5 / 75 / 150	Wyeth
Enablex®	AUSENTE	Bromidrato de darifenacina	5	Novartis
Flodin Duo®	AUSENTE	Diclofenaco sódico	150	Zodiac
Flux®	SR	Indapamida	1,5	Biolab Sanus
Frontal®	XR	Alprazolam	0,5 / 2	Pfizer
Glifage®	XR	Cloridrato de metformina	500 / 750	Merck
Indapen®	SR	Indapamida	1,5	Torrent
Klaricid®	UD	Claritromicina	500	Abbott
Lescol®	XL	Fluvastatina sódica	80	Novartis
Litocit®	AUSENTE	Citrato de potássio	540 / 1080	Apsen
Melleril®	RETARD	Cloridrato de tioridazina	200	Valeant
Mesacol®	MMX	Mesalazina	800 / 1200	Takeda
Monocordil®	RETARD	Monoidrato de	50	Baldacci

		isossorbida		
Natrilix®	SR	Indapamida	1,5	Servier
Neulox®	AUSENTE	Cloridrato de duloxetina	30 / 60	Nova Química
Novidat®	AUSENTE	Cloridrato de venlafaxina	75	Diffucap Chemobras
Omnice®	OCAS	Cloridrato de tansulosina	0,4	Astellas Farma
Oxycontin®	AUSENTE	Cloridrato de oxicodona	10 / 20	Zodiac
Paxil®	CR	Cloridrato de paroxetina	12,5 / 25	GlaxoSmithKline
Pristiq®	AUSENTE	succinato de desvenlafaxina monoidratado	50 / 100	Wyeth
Profenid®	RETARD	Cetoprofeno	200	Sanofi-Aventis
Prolopa®	DR	Levodopa + cloridrato de benserazida	50 / 200	Roche
Rebaten®	LA	Cloridrato de propanolol	80	EMS
Reminyl®	ER	Bromidrato de galantamina	24	Janssen
Ritalina®	LA	Cloridrato de metilfenidato	10 / 20 / 30 / 40	Novartis
Secotex®	AUSENTE	Cloridrato de tansulosina	0,4	Boehringer Ingelheim
Selozok®	AUSENTE	Succinato de metoprolol	25 / 50 / 100	Astrazeneca
Seroquel®	XRO	Fumarato de quetiapina	300	Astrazeneca
Sifrol®	ER	Dicloridrato de	3	Boehringer

		pramipexol		Ingelheim
Stilnox®	CR	Hemitartarato de zolpidem	6,25	Sanofi-Aventis
Tegretol®	CR	Carbamazepina	200	Novartis
Torval®	CR	Valproato de sódio	500	Torrent
Tramadon®	RETARD	Cloridrato de tramadol	100	Cristália
Tramal®	RETARD	Cloridrato de tramadol	100	Grünenthal
Vastarel®	MR	Dicloridrato de trimetazidina	35	Servier
Venalot®	AUSENTE	Cumarina + troxerrutina	15 / 90	Nycomed
Venforin®	AUSENTE	Cloridrato de venlafaxina	75 / 150	EMS
Venlaxin®	AUSENTE	Cloridrato de venlafaxina	76 / 150	Eurofarma
Venlift®	OD	Cloridrato de venlafaxina	75 / 100	Torrent
Voltaren®	RETARD	Diclofenaco sódico	100	Novartis
Voltaren®	SR	Diclofenaco sódico	75	Novartis
Wellbutrin®	XL	Cloridrato de bupropiona	150 / 300	GlaxoSmithKline
Zyprexa Zydis®	AUSENTE	Olanzapina	5	Lilly

Fonte: Elaborada pelo autor.

Os medicamentos que não continham sigla foram classificados como AUSENTE.

Como explicado anteriormente, existem diversas formas de modificação na liberação de fármacos. Porém, as siglas empregadas pelos fabricantes de medicamentos, de modo geral, não esclarecem o sistema empregado, onde diversas siglas sumarizam o mesmo conceito de “liberação modificada” ou “liberação controlada”. Uma exceção é o medicamento

Adalat® OROS®, que contém a sigla referente ao sistema utilizado (neste caso, bomba osmótica). A própria variedade e quantidade de siglas adotadas tornam-se um fator problemático para o profissional de saúde e paciente. E tal fato agrava-se quando se considera que existem medicamentos com mesmo nome comercial e com siglas diferentes, sem uma prévia explicação se há uma diferença na forma de modificar a liberação do fármaco, ou se apenas é uma estratégia de marketing para lançamento de novos produtos, como é o caso do Adalat® OROS® e Adalat® RETARD, e, Voltaren® SR e Voltaren® RETARD.

Ainda sobre a Tabela 4, observa-se que para um mesmo princípio ativo, o cloridrato de venlafaxina, por exemplo, temos diferentes siglas e ausências das mesmas, como é o caso do Efexor® XR (referência), Alenthus® XR, Venlift® OD, Novidat®, Venforin® e Venlaxin® (similares). Essa situação leva a uma discussão ainda mais abrangente sobre o que fazer por parte do profissional de saúde, se um desses medicamentos não for acessível ao paciente e o mesmo precisar seguir com o tratamento. Mesmo se tratando de medicamentos com o mesmo princípio ativo, ocorre o agravante de ter siglas diferentes ou a ausência delas, e essa falta de informação, faz com que o profissional de saúde não tenha a segurança de intercambiar os medicamentos se o mesmo se fizer necessário, garantindo e protegendo o lucro para aquele laboratório que maior poder de persuasão com a classe médica tiver.

Um estudo realizado por Freitas et al. (2014), no município de Três Lagos, MS, demonstrou que mesmo entre profissionais farmacêuticos o conhecimento do significado das siglas é parcial, enquanto atendentes (balconistas) possuem pouco conhecimento, muitas vezes não sabendo o significado da sigla, apesar de saber de sua existência. Tamanha variedade pode gerar confusão, tanto por parte dos prescritores, quanto pelos dispensadores, sendo o paciente o mais prejudicado.

São inúmeras as siglas utilizadas pelas indústrias farmacêuticas para identificar que o medicamento, em questão, se trata de uma forma farmacêutica de liberação modificada, porém não há uma padronização no uso das mesmas nem por parte do próprio laboratório nem por parte da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). As siglas mais comumente encontradas neste estudo, bem como as suas frequências, estão listadas na Tabela 5.

Tabela 5: Siglas encontradas e frequência de suas ocorrências.

Sigla	Ocorrência
OROS	1
RETARD	11
XR	4
SR	7
MR	3
CR	5
OCAS	1
ER	3
LC	1
UD	1
XL	2
MMX	1
DR	1
XRO	1
OD	1
LA	2
Outros*	8
Total	64

Fonte: Elaborada pelo autor

*Referente às siglas OCAS, LC, UD, MMX, DR, XRO e OD.

Em relação à Tabela 5, observa-se o surgimento de novas siglas, que não são comuns para referenciar medicamentos de liberação modificada, entre elas, as siglas DR, do Prolopa® DR, MMX do Mesacol® MMX®, a sigla UD, do medicamento Klaricid® UD, a sigla OCAS, do Omnic® OCAS e a sigla OD do Venlift® OD.

De acordo com Marques Filho (2010) existe uma grande influência por parte da indústria sobre a atuação dos médicos, o que se reflete nas prescrições. Esta influência se dá na forma de custeio de atividades de educação continuada (palestras, congressos, simpósios e etc.) entre outros. O referido autor afirma ainda que há, por parte da indústria uma maior preocupação com a promoção do medicamento do que com o desenvolvimento. Este fato, associado ao desconhecimento em relação às siglas utilizadas, auxilia na manutenção de

mercado por parte da indústria. Rumel, Nishioka e Santos (2006) comentam que de uma amostragem de 900 consumidores, a maioria (76%) prefere seguir a prescrição médica. Verifica-se então que de modo indireto a indústria se mostra presente na elaboração da prescrição médica, logo seria vantajoso para o paciente que a indústria fornecesse mais informações sobre as siglas, o tipo de liberação utilizado e o impacto destes fatores no tratamento. Assim, torna-se necessário o papel ativo do farmacêutico no sentido de fornecer as orientações necessárias sobre o tratamento para o paciente.

Infelizmente, de um modo geral, não existe na bula dos medicamentos listados na Tabela 4 uma referência ao significado das siglas empregadas pelo fabricante, isso pode ser resultado da falta de uma legislação que regule tal procedimento, podendo resultar no risco de um dano ao paciente e falta de orientação por parte do profissional de saúde por desconhecimento do seu significado. Uma das exceções é o Prolopa® DR (dual-release) que possui em sua bula não apenas a definição da sigla, como uma breve explanação da tecnologia utilizada (Figura 10), e o medicamento Mesacol® MMX® que apresenta na bula do paciente uma breve descrição da tecnologia utilizada, e na bula do profissional, encontrada no site do Bulário Eletrônico da ANVISA é possível obter informações mais específicas, como o próprio significado da sigla MMX (Multi-Matrix System), como mostra a Figura 11.

Figura 10: Trecho da bula do medicamento Prolopa® DR.

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome do produto: Prolopa® DR

Nome genérico: levodopa + cloridrato de benserazida

APRESENTAÇÃO

Prolopa® DR* comprimidos de liberação modificada (liberação dupla) de 250 mg. Embalagem com 30 comprimidos ranhurados.

* DR é uma sigla e significa *Dual Release*, uma formulação baseada na tecnologia Geomatrix®, que propicia a liberação dupla (imediate e lenta) das substâncias ativas.

Fonte: Bulário Eletrônico, ANVISA, 2016.

De acordo com a explicação da bula do medicamento Prolopa® DR, a formulação foi desenvolvida pela tecnologia Geomatrix® que, como explicado anteriormente, é um comprimido com um ou mais revestimentos responsáveis pela modulação da liberação. Aqui destaca-se a importância da orientação ao paciente em não partir o comprimido ou triturar o mesmo. O medicamento Dilacor® XR também foi produzido com a tecnologia Geomatrix®, assim percebe-se que duas siglas diferentes estão sendo usadas para o uso de uma mesma

tecnologia. Tal ocorrência abre discussões sobre a necessidade de uma nova sigla apenas por interesse de patentear um novo produto ou se é melhor padronizar uma única sigla para o uso da tecnologia Geomatrix®.

Figura 11: Trecho da bula do medicamento Mesacol® MMX®.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Os comprimidos de Mesacol® MMX® contêm um núcleo de 1.200 mg de mesalazina formulado segundo um sistema tecnológico denominado MMX® (*Multi-Matrix System*). Este núcleo é recoberto com copolímeros do ácido metacrílico, tipos A e B, preparados para se dissolverem em $\text{pH} \geq 7$, proporcionando a liberação lenta de concentrações eficazes de mesalazina ao longo de todo o cólon, com limitada absorção sistêmica.

Fonte: Bulário Eletrônico, ANVISA, 2016.

De acordo com a descrição da Figura 11, o revestimento do comprimido Mesacol o protege de desintegração em meio ácido (estômago), o que caracteriza, também, um tipo de liberação retardada, pois a mesma só terá início em uma localização predeterminada, ou seja, em contato com o pH básico e ao longo de todo o cólon. Mais uma vez, temos uma sigla diferente (MMX), correspondente a uma tecnologia inovadora (*Multi-Matrix System*) mas com o propósito de retardar a liberação do fármaco e que se assemelha à definição da sigla RETARD, que já é uma sigla comumente utilizada por outros fabricantes. Esta é uma tática comum de manutenção de patentes conforme descrito por Zalfa (2008, quando a indústria lança um medicamento no mercado, com pequeno ou nenhum avanço tecnológico, com intuito de prorrogar patentes (“evergreening”).

De acordo com a bula do paciente “OMNIC® OCAS é um comprimido de liberação prolongada do tipo matricial hidrofílico. Sua formulação permite liberação lenta e constante de tansulosina, resultando em uma exposição adequada, com pouca flutuação, durante 24 horas”. Essa explicação se refere ao tipo de tecnologia utilizada para desenvolver os comprimidos, ou seja, são sistemas matriciais hidrofílicos e, conceitualmente, são sistemas de liberação prolongada, os quais poderiam ser, perfeitamente, descritos com as SIGLAS XR, XRO, ER, EL, MR, CR ou, por exemplo, LA, não justificando a inclusão de uma nova sigla OCAS, sem uma prévia explicação na bula. Mais uma vez estamos diante do interesse mercadológico de lançarem um novo produto sem a preocupação com a linguagem clara e explicativa ao paciente e aos profissionais de saúde.

Para o medicamento Klaricid® UD, não foi encontrado nenhuma explicação sobre a sigla UD e tampouco sobre a tecnologia utilizada.

Para o Venlift® OD, após uma ampla pesquisa, verificou-se que a sigla OD se refere ao metabólito ativo da venlafaxina, a O-desmetilvenlafaxina e não ao tipo de sistema de liberação modificada, como era esperado. Ou seja, fica claro que não há uma exigência na padronização das nomenclaturas para esses “novos” medicamentos de liberação modificada, e tampouco, é possível esperar que a sigla adjacente ao nome comercial seja referência ao tipo de tecnologia ou mecanismo de liberação modificada.

De acordo com a RDC nº 71 de 2009, no Capítulo II Seção 1, que estabelece regras para rotulagem na embalagem secundária de medicamentos, exige tão somente, o nome comercial do produto, a denominação genérica de cada princípio ativo, em letras minúsculas e de acordo com a DCB, a concentração dos princípios ativos, a via de administração dos mesmos, a quantidade total de peso líquido, volume e unidades farmacotécnicas, conforme o caso, a quantidade total de acessórios dosadores que acompanha as apresentações, quando aplicável e por fim, a descrição da forma farmacêutica. Com essas informações, percebe-se que não há de fato uma legislação própria e única para os medicamentos de liberação modificada, como a padronização das SIGLAS ou exclusão das mesmas, assim com uma descrição do que cada uma se refere.

A Tabela 6 reúne todos os medicamentos, presentes no estudo, que além das siglas também apresentam descrições, referentes ao tipo de liberação modificada, na embalagem secundária:

Tabela 6: FF de liberação modificada: siglas e descrição da FF contida na embalagem secundária.

Medicamento	Sigla	Princípio Ativo	Descrição da FF
Adalat®	OROS	Nifedipino	Comprimidos de liberação prolongada
Adalat®	RETARD	Nifedipino	Comprimidos revestidos
Alenthus®	XR	Cloridrato de venlafaxina	Cápsulas gelatinosa dura de liberação controlada
Anafranil®	SR	Cloridrato de clomipramina	Comprimidos revestidos de liberação lenta
Arflex®	RETARD	Nimesulida	Cápsulas com microgrânulos de ação

			prolongada
Azukon®	MR	Gliclazida	Comprimidos de liberação modificada
Balcor®	SR	Cloridrato de diltiazem	Comprimidos de liberação prolongada
Carbolitium®	CR	Carbonato de lítio	Comprimido
Cardizem®	SR	Cloridrato de diltiazem	Capsulas de liberação prolongada
Cedur®	RETARD	Bezafibrato	Comprimidos revestidos de desintegração lenta
Depakote®	ER	Divalproato de sódio	Comprimidos revestidos de liberação prolongada
Diamicron®	MR	Gliclazida	Comprimidos de liberação modificada
Dilacoron®	RETARD	Cloridrato de verapamil	Comprimidos revestidos de liberação retardada
Dimorf®	LC	Sulfato de morfina	Cápsulas contendo microgrânulos de liberação cronogramada
Donaren®	RETARD	Cloridrato de trazodona	Comprimido de liberação controlada
Efexor®	XR	Cloridrato de venlafaxina	Cápsulas de liberação prolongada
Flux®	SR	Indapamida	Comprimidos revestidos
Frontal®	XR	Alprazolam	Comprimidos de liberação lenta
Glifage®	XR	Cloridrato de metformina	Comprimidos de ação prolongada
Indapen®	SR	Indapamida	Comprimidos revestidos de liberação prolongada
Klaricid®	UD	Claritromicina	Comprimidos de liberação prolongada
Lescol®	XL	Fluvastatina sódica	Comprimidos revestidos de liberação prolongada

Melleril®	RETARD	Cloridrato de tioridazina	Comprimidos de liberação retardada
Mesacol®	MMX	Mesalazina	Comprimidos revestidos de liberação prolongada
Monocordil®	RETARD	Monoidrato de isossorbida	Cápsulas retard
Natrilix®	SR	Indapamida	Comprimidos de liberação prolongada
Omnice®	OCAS	Cloridrato de tansulosina	Comprimidos de liberação prolongada
Paxil®	CR	Cloridrato de paroxetina	Comprimidos de liberação controlada
Profenid®	RETARD	Cetoprofeno	Comprimido de Desintegração Lenta
Prolopa®	DR	Levodopa + cloridrato de benserazida	Comprimidos de liberação modificada
Rebaten®	LA	Cloridrato de propanolol	Cápsulas de liberação prolongada
Reminyl®	ER	Bromidrato de galantamina	Cápsulas de liberação prolongada
Ritalina®	LA	Cloridrato de metilfenidato	Cápsulas de liberação modificada
Seroquel®	XRO	Fumarato de quetiapina	Comprimidos revestidos de liberação prolongada
Sifrol®	ER	Dicloridrato de pramipexol	Comprimidos de liberação prolongada
Stilnox®	CR	Hemitartarato de zolpidem	Comprimidos multicamadas de liberação prolongada
Tegretol®	CR	Carbamazepina	Comprimidos divisíveis de liberação prolongada
Torval®	CR	Valproato de sódio	Comprimidos revestidos de liberação prolongada

Tramadon®	RETARD	Cloridrato de tramadol	Comprimidos revestidos de liberação prolongada
Tramal®	RETARD	Cloridrato de tramadol	Comprimidos revestidos de liberação prolongada
Vastarel®	MR	Dicloridrato de trimetazidina	Comprimidos de liberação prolongada
Venlift®	OD	Cloridrato de venlafaxina	Cápsulas de liberação prolongada
Voltaren®	RETARD	Diclofenaco sódico	Comprimidos de desintegração lenta
Voltaren®	SR	Diclofenaco sódico	Comprimidos de desintegração lenta
Wellbutrin®	XL	Cloridrato de bupropiona	Comprimidos revestidos de liberação prolongada

Fonte: Elaborada pelo autor.

Analisando a tabela 6, ressaltamos a existência de um problema ainda maior, a falta de padronização de termos descritos na embalagem secundária, que teoricamente, deveriam ter esclarecimentos ou definições das siglas advindas na mesma embalagem.

A sigla RETARD que significa, por exemplo, liberação retardada onde o fármaco só será liberado no intestino, é empregada em vários medicamentos com descrições diferentes, dentre eles: comprimidos revestidos, cápsulas com microgrânulos de ação prolongada, comprimido de liberação controlada, comprimidos de liberação retardada e comprimidos de desintegração lenta. Nesse levantamento inicial, temos cinco (05) descrições para a mesma sigla RETARD, onde, de acordo com a literatura, o correto seria vir na embalagem secundária a única descrição liberação retardada. A RDC 71/2009 permite o uso de siglas no caso de medicamentos de referência ou similares, porém não há controle ou padronização do uso dessas siglas e tampouco nas descrições dos termos nas embalagens secundárias. Fato este, que não traz benefício nem para o paciente e tampouco para o profissional de saúde.

Da mesma forma, encontram-se diferentes descrições para a sigla SR, entre elas, têm-se: comprimidos revestidos de liberação lenta, comprimidos de liberação prolongada, comprimidos revestidos e comprimidos de desintegração lenta. Mais uma vez, de acordo com a literatura, a descrição correta para a sigla SR deveria ser comprimido de liberação

sustentada, mostrando a necessidade de uma padronização de siglas e descrições por parte das indústrias farmacêuticas, e, estas estão se preocupando apenas com o lançamento de um novo produto e não com o paciente.

5.2. Análise de custo

Em relação ao custo-benefício, foram selecionados para estudo 16 medicamentos de liberação modificada, sendo eles descritos na Tabela 7:

Tabela 7: Medicamentos selecionados para estudo de custo com suas respectivas indicações terapêuticas.

Medicamento	Indicação
Anafranil® SR 75mg	Depressão
Balcor® SR 120mg	Angina
Carbolitium® CR 450mg	Mania/Transt. Bipolar
Cardizem® SR 90 mg	Angina
Dilacoron® RETARD 240mg	Isquemia miocárdica
Dimorf® LC 30mg	Dor aguda
Donaren® RETARD 150mg	Depressão
Frontal® XR 0,5 mg	Transtorno de ansiedade
Glifage® XR 500 mg	Antidiabético
Melleril® RETARD 200mg	Esquizofrenia
Mesacol® MMX 1200 mg	Colite ulcerativa
Monocordil® RETARD 50mg	Angina/Insuf. Cardíaca
Natrilix® SR 1,5mg	Hipertensão
Profenid® RETARD 200mg	Inflamações e dores
Ritalina® LA 20mg	TDAH
Tramal® RETARD 100mg	Dor moderada/grave

Fonte: Elaborada pelo autor

Todos esses medicamentos apresentam versões de liberação convencional e foram dispostos com sua posologia geral (adotada conforme descrita na bula), custo unitário e custo do tratamento para 1 mês nas Tabelas 8 e 9, para melhor observação dos dados. A Tabela 10 descreve a diferença, em porcentagem, do custo total do tratamento entre FF orais de liberação modificada e as versões de liberação convencional destas FF.

Tabela 8: Medicamentos de liberação modificada: posologia e custos.

Medicamento	Posologia	Qtde por caixa	Custo por caixa (R\$)	Custo tratamento mensal (R\$)
Anafranil® SR 75mg	1 cpr 1x dia	20 cpr	70,65	140,70
Balcor® SR 120mg	1 cps 2x dia	30 cps	59,38	118,76
Carbolitium® CR 450mg	1 cpr 2x dia	30 cpr	44,87	89,74
Cardizem® SR 90 mg	1 cps 2x dia	20 cps	33,89	101,67
Dilacoron® RETARD 240mg	1 cpr 1x dia	20 cpr	46,23	138,69
Dimorf® LC 30mg	1 cps 2x dia	60 cps	185,01	185,01
Donaren® RETARD 150mg	1 cpr 1x dia	10/20 cpr	33,21/70,50	99,63/141
Frontal® XR 0,5 mg	1 cpr 2x dia	30 cpr	38,94	77,88
Glifage® XR 500 mg	1 cpr 1x dia	30 cpr	13,79	13,79
Melleril® RETARD 200mg	1 cpr 2x dia	20 cpr	62,51	187,53
Mesacol® MMX 1200 mg	2 cpr 1x dia	30 cpr	256,04	512,08

Monocordil® RETARD	1 cps 1x	30 cps	54,76	54,76
50mg	dia			
Natrilix® SR 1,5mg	1 cpr 1x	30/60 cpr	34,69/65,26	34,69/65,27
	dia			
Profenid® RETARD	1 cpr 1x	10 cpr	36,95	110,85
200mg	dia			
Ritalina® LA 20mg	1 cps 1x	30 cps	219,49	219,49
	dia			
Tramal® RETARD	2 cpr 2x	10 cpr	89,07	1068,84
100mg	dia			

Fonte: Elaborada pelo autor.

Tabela 9: Medicamentos de liberação convencional: posologia e custos.

Medicamento	Posologia	Qtde por caixa	Custo por caixa (R\$)	Custo tratamento mensal (R\$)
Anafranil® 25 mg	1 cpr 3x dia	20 cpr	33,02	165,1
Balcor® 30 mg	2 cpr 4x dia	30 cpr	11,25	90
Carbolitium® 300 mg	1 cpr 3x dia	25 cpr	16,08	64,32
Cardizem® 60 mg	1 cpr 3x dia	50 cpr	43,5	87
Dilacoron® 80 mg	1 cpr 3x dia	30 cpr	36,43	109,29
Dimorf® 30 mg	1 cpr 6x dia	50 cpr	86,09	344,36
Donaren® 50 mg	3 cpr 1x dia	20/60 cpr	23,50/70,50	117,50/141
Frontal® 0,5 mg	1 cpr 3x dia	30 cpr	38,94	118,82
Glifage® 500 mg	1 cpr 2x dia	30 cpr	17,87	35,74
Melleril® 100 mg	1 drg 4x	20 drg	33,98	203,88
	dia			
Mesacol® 400 mg	2 cpr 3x dia	30 cpr	99,04	594,24
Monocordil® 40 mg	1 cpr 2x dia	30 cpr	23,68	47,36
Natrilix® 2,5 mg	1 drg 1x	30 drg	33,45	33,45
	dia			
Profenid® 100 mg	1 cpr 2x dia	20 cpr	44,48	133,44

Ritalina® 10 mg	1 cpr 2x dia	60 cpr	64,56	64,56
Tramal® 50 mg	2 cpr 4x dia	20 cpr	58,96	707,52

Fonte: Elaborada pelo autor.

Tabela 10: Diferença de custos globais de tratamento entre FF de liberação modificada e convencionais.

Medicamento	Custo Tratamento Lib. Modif. (R\$)	Custo Tratamento Conv. (R\$)	Diferença
Anafranil®	140,7	165,1	-14,78%
Balcor®	118,76	90,00	+31,96%
Carbolitium®	89,74	64,32	+39,52%
Cardizem®	101,67	87,00	+16,86%
Dilacoron®	138,69	109,29	+26,90%
Dimorf®	185,01	344,36	-46,27%
Donaren®	93,63	117,50	-15,21%
Frontal®	77,88	118,82	-34,46%
Glifage®	13,79	35,74	-61,42%
Melleril®	187,53	203,88	-8,02%
Mesacol®	512,08	594,24	-13,83%
Monocordil®	54,76	47,36	+15,63%
Natrilix®	34,69	33,45	+3,71%
Profenid®	110,85	133,44	-16,93%
Ritalina®	219,49	64,56	+239,98%
Tramal®	1068,84	707,52	+51,07%

Fonte: Elaborada pelo autor.

Para um melhor entendimento da Tabela 10, os sinais de negativo (-) antes do valor em % significam dizer que há um ganho financeiro para o paciente se o mesmo adotar o tratamento com as FF de liberação modificada em vez do tratamento com as FF de liberação convencional. Da mesma forma, os sinais de positivo (+) antes do valor em % significam dizer que não há ganho financeiro para o paciente e que o tratamento com as FF de liberação

modificada se torna mais caro quando comparados com o tratamento, para um mês, com as FF de liberação convencional.

Ansel, Allen e Popovich (2010), afirmam que medicamentos de liberação modificada possuem uma menor posologia e maior custo unitário quando comparados às FF convencionais. Os resultados obtidos concordam com esta afirmação, observando-se que na maioria dos casos a posologia se resume a uma ou duas administrações diárias. Isto torna-se uma vantagem ao paciente, facilitando a adesão ao tratamento e reduzindo a possibilidade de interações medicamentosas. Geralmente, o custo unitário das FF de liberação modificada é maior em comparação às FF convencionais, conforme apontado por Ansel, Allen e Popovich (2010). Os autores também afirmam que o custo global do tratamento pode ser menor devido ao número reduzido de administrações diárias. Em alguns casos esta afirmação pôde ser diretamente confirmada, nos medicamentos onde o custo total do tratamento para um mês foi **menor** no caso das FF de liberação modificada: Anafranil® SR (-14,78%), Dimorf® LC (-46,27%), Donaren® RETARD (-20,31%), Frontal® XR (-34,46%), Glifage® XR (-61,42%), Melleril® RETARD (-8,02%), Mesacol® MMX (-13,83%) e Profenid® RETARD (-16,93%).

Outros medicamentos como Cardizem® SR (+16,86%), Dilacoron® RETARD (+26,90%), Monocordil® RETARD (+15,63%), e Natrilix® SR (+3,71%) apresentaram custo total **maior** nos casos de liberação modificada comparativamente aos medicamentos convencionais. Porém, esta diferença de preço pode ser avaliada pelo paciente e, com o auxílio do farmacêutico, o mesmo avaliará se é mais viável pagar mais caro pela vantagem posológica oferecida pelas formas de liberação modificada (Cardizem® SR, Dilacoron® RETARD, Monocordil® RETARD, Natrilix® SR).

Balcor® SR, Carbolitium® CR, Tramal® RETARD e, especialmente Ritalina® LA, apresentaram custos bem mais elevados (+31,96%, +39,52%, +51,07% e +239,98%, respectivamente) não oferecendo vantagens reais ao consumidor. A Ritalina® LA possui como única vantagem para o paciente, o fato de se apresentar na forma de cápsulas e, conforme descrita na seção posologia de sua bula, as cápsulas podem ser cuidadosamente abertas e seu conteúdo pode ser espalhado sobre alimento leve (não deve estar quente pois poderá afetar a liberação e deve ser consumido total e imediatamente), o que facilita a administração do medicamento em crianças menores. Esta informação acerca do modo de administração deve ser repassada pelo profissional farmacêutico no momento do atendimento.

Através deste estudo, foi possível elaborar um material explicativo direcionado para profissionais de saúde (principalmente farmacêuticos), contendo orientações básicas

sobre os medicamentos orais de liberação modificada, uma breve explicação sobre os tipos de liberação e uma tabela com as siglas e seus respectivos significados de acordo com a Tabela 3 deste trabalho. Assim, esse material se tornará um meio de consulta rápida e prática para os profissionais, e o paciente poderá receber todas as informações necessárias para garantir o seu tratamento da melhor forma possível (Figura 12 e 13).

Figura 12 – Modelo de material explicativo (frente).

Vantagens

- ↓ Frequência de tomadas
- ↓ Efeitos colaterais e adversos
- ↑ adesão e comodidade do paciente

Desvantagens

- Fatores fisiológicos variáveis (pH, ativ. enzimática)
- Alojamento em locais indesejados
- Nem todos os fármacos são adequados para sistemas de liberação modificada.

Referências

ALFANIZ, Roberto. *Recebimento gastroenteral de prótons de distribuição de sódio em leite*. Brasília: tipo manuseio. Coordenação de Gerenciamento, 2012.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Exatônicos.

U.S. Food and Drug Administration, 2014. <http://www.fda.gov>

ANTEL, R. C.; ALLEN, L. V.; POPOVICH, N. O. *Amel's Pharmaceutical Design: Formulation and Drug Delivery Systems*. Philadelphia, USA, 2010. Cap. 9, p. 257-271.



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
CURSO DE FARMÁCIA



FORMAS FARMACÊUTICAS ORAIS DE LIBERAÇÃO MODIFICADA

Contato

Profª. Drª. Tamara Gonçalves Araújo
Email: tamara.ufc@gmail.com

Fábio Gondim Lima
Email: fabiogondim@ufcma.com

Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 13 – Modelo de material explicativo (verso)

Tipos de Liberação

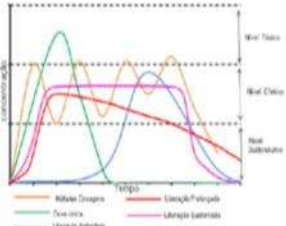
Convencional: é caracterizada por ter a liberação imediata do ativo, o que gera um pico plasmático.

Múltiplas dosagens: possuem em uma mesma unidade múltiplas camadas, onde cada uma destas é uma dose do princípio ativo.

Retardada: apresenta uma liberação retardada do princípio ativo. Ex. formas farmacêuticas gastroresistentes, resistir ao fluido gástrico e liberar o princípio ativo somente no fluido intestinal.

Prolongada: possibilita a redução na frequência de doses. Geralmente são usadas duas doses do fármaco, em que a primeira tem a concentração maior e a segunda é para manutenção da dosagem terapêutica.

Sustentada: mantém a concentração plasmática de uma forma constante e por um longo período (8 a 12 horas).



Fonte: ALFANIZ, 2012

Orientações Básicas

Medicamentos de liberação modificada **NÃO** devem ser partidos! (mesmo que apresentem ranhuras)

Todo medicamento deve ser ingerido com água! Evite leite, sucos, refrigerantes ou bebidas alcoólicas!

Muitos medicamentos interagem com álcool! Evite consumo de bebidas alcoólicas durante qualquer tratamento medicamentoso.



A Indústria farmacêutica costuma utilizar siglas em seus produtos de liberação modificada. O quadro abaixo relaciona algumas dessas siglas.

Sigla	Significado
OROS	Oral Osmotic Pump / Liberação Osmótica Oral
RE TARD	Liberação retardada
XR	Extended release / Liberação prolongada
SR	Sustained release / Liberação sustentada
MR	Modified release / Liberação modificada
CR	Controlled-release / Liberação controlada
ER	Extended release / Liberação prolongada
LC	Liberação Cronoxamada
XL	Extended release / Liberação prolongada
MMX	Multi-Matrix System / Sistema multi-matriz
DR	Dual-Release / Dupla-liberação
XRO	Extended release / Liberação prolongada oral
LA	Long-Acting / Longa Ação

Fonte: Elaborado pelo autor.

6. CONCLUSÃO

Através da análise dos dados obtidos neste trabalho, concluiu-se que não existe qualquer forma de padronização ou regra na rotulagem dos medicamentos de liberação modificada, no que diz respeito às siglas utilizadas e suas descrições, esse fato traz uma grande perda à saúde pública, visto que o paciente é o maior prejudicado com essa falta de informação, enquanto que, os laboratórios farmacêuticos, continuam lucrando com a proteção de patentes para cada medicamento lançado.

Urge, por parte da ANVISA, o lançamento de uma legislação voltada, exclusivamente, para a rotulagem das embalagens secundárias das FF de liberação modificada, padronizando o uso das siglas ou ausência delas, e suas respectivas descrições sobre qual tipo de liberação modificada o medicamento se refere.

Também pode-se concluir a importância que é para o profissional farmacêutico, que é o grande vínculo entre o medicamento e o paciente, manter-se atualizado a respeito de todas as siglas empregadas pela indústria farmacêutica e suas diversas descrições como formas farmacêuticas de liberação modificada, pois o seu conhecimento ajudará ao paciente a seguir o tratamento correto tanto quanto à posologia, quanto ao modo de uso.

O estudo do custo, do tratamento para um mês, demonstrou que em alguns casos, o medicamento de liberação modificada oferece direta vantagem econômica e posológica para o paciente. Em outros casos, o custo do tratamento com FF de liberação modificada apresentou-se superior quando comparado, ao mesmo tratamento, com o medicamento de liberação convencional, e apesar da vantagem posológica para o paciente, este poderá escolher a melhor forma mediante orientação farmacêutica.

REFERÊNCIAS

ALBANEZ, R. **Recobrimento gastrorresistente de *pellets* de diclofenaco de sódio em leito fluidizado tipo wurster**. Dissertação de Mestrado, UNICAMP. Campinas – São Paulo, 2012.

ALONSO M.J., GOYCOOLEA F.M., HIGUERA-CIAPARA I., **Chitosan-polysaccharide blended nanoparticles for controlled drug delivery, Natural-based polymers for biomedical applications**, Woodhead Publishing Limited, 2008, pp.644-679

ANSEL, H. C.; ALLEN, L. V.; POPOVICH, N. G. **Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems**,. Philadelphia: LWW. 9th ed. 2010. Cap. 9, p. 257-271.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Bulário Eletrônico. Disponível em http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp > Acesso em 08/01/2016, as 20:58

BICHERI, M. T. L. **Desenvolvimento e avaliação in vitro de comprimidos de liberação modificada para veiculação de zidovudina**, 2010. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade de Sorocaba, Sorocaba, SP, 2010

BRASIL, Ministério da Saúde. **RESOLUÇÃO-RDC Nº 71, DE 22 DE DEZEMBRO DE 2009**. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2009/res0071_22_12_2009.html>. Acesso em 22/01/2016, às 18:26.

BRASIL. **Farmacopéia Brasileira**. Brasília: ANVISA, 5a. Ed. 2010.

CAPANEMA, L. X. L.; PALMEIRA FILHO, P. L. **Indústria farmacêutica brasileira: reflexões sobre sua estrutura e potencial de investimentos**. BNDES Setorial, Rio de Janeiro, p. 165-170, 2007.

COELHO, P. M. B. S. **Desenvolvimento de formulações de liberação modificada de ranitidina**. Dissertação de candidatura ao grau de Doutor apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto – Porto, 2007.

FDA. U.S. Food and Drug Administration, 2016. Disponível em < <http://www.fda.gov/>>. Acessado em 22/01/2016, às 19:35.

JANNUZZI, A.H; VASCONCELLOS, A. G.; SOUZA, C.G. Especificidades no patenteamento do setor farmacêutico: modalidades e aspectos da proteção intelectual. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 24, n. 6, p. 1205-1218, 2008.

KATZUNG, Bertram G. MASTERS, Susan B. TREVOR, Anthony J. **Farmacologia Básica e Clínica** [Recurso eletrônico]. [Tradução: Ademar Valadares Fonseca...et al.; revisão técnica: Almir Lourenço da Fonseca]. – 12. Ed. – Dados eletrônicos. – Porto Alegre: AMGH, 2014.

LANZILLOTTI, P. F. **Sistemas para liberação modificada de fármacos**. Rio de Janeiro, 2012. Monografia apresentada ao curso de Pós-Graduação Lato Sensu como requisito para obtenção do título de Especialista Tecnologias industriais Farmacêuticas. Fiocruz.

Disponível em: < <http://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/7783/2/31.pdf>>. Acesso em 22/01/2016, às 22:00.

LIBERAL, J. P. M. **Desenvolvimento e caracterização de comprimidos matriciais de dupla camada contendo paracetamol**. Dissertação de Mestrado apresentada à Faculdade de Farmácia – Universidade do Porto – Porto, 2008.

LOPES, C. M.; LOBO, J. M. S.; COSTA, P. Formas farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrofílicos. **RBCF**, São Paulo, v.41, n.2, p.144-152, 2005.

LORDI, N.G. Formas farmacêuticas de liberação prolongada. In: LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H. A.; KANIE, J. L. **Teoria e prática na indústria farmacêutica**. Lisboa: Ed. Fundação Calouste Gulbenkian, 2001. v. II, p. 737-781.

MARQUES FILHO, José. A dimensão bioética dos conflitos de interesses na relação entre médicos e indústria farmacêutica. **Rev. Bras. Clín. Med.**, 2010; 8(2): 148-53. São Paulo, SP.

MAURO, C. P. **Comprimidos de Liberação Modificada**, 2007. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia/FMU . Disponível em: <<http://arquivo.fmu.br/prodisc/farmacia/cpm.pdf>>. Acesso em 08/01/2016, às 20:00.

NABBAS, J. M. A. B. B.; FREITAS, A. V. R.; CABIANCA, L. O.; NATIVIDADE, R. V. P. **Siglas de medicamentos**. Disponível em: <<http://www.aems.edu.br/conexao/edicaoanterior/Sumario/2014/downloads/2014/Siglas%20de%20medicamentos.pdf>> Acesso em 08/01/16.

PALMEIRA FILHO, P. L.; PAN, S. S. K. “**Cadeia farmacêutica no Brasil: avaliação preliminar e perspectivas**”. BNDES Setorial, Rio de Janeiro, n. 18, p. 3-22, set. 2003. Disponível em: <https://web.bndes.gov.br/bib/jspui/bitstream/1408/3077/1/BS%2018%20Cadeia%20farmaceutica%20no%20Brasil_P.pdf>. Acesso em 23/01/2016, às 23:15.

PEZZINI, B. R.; SILVA, M. A. S.; FERRAZ, H. G.; Formas Farmacêuticas sólidas orais de liberação prolongada: sistemas monolíticos e multiparticulados. **RBCF**, v 43, n. 4, 2007.

RODRIGUES, P. O.; SILVA, M. A. S. Avaliação “in vitro” de medicamentos de liberação prolongada: aplicação de métodos estatísticos, modelos dependentes e independentes de análise. **Rev. Col. Cienc. Quím. Farm.** Santa Catarina. v. 34, n. 1, p. 13-23, 2005.

ROOX, K. *et al.* **Patent-related barriers to market entry for generic medicines in the European Union – A review of weakness in the current European patent system and their medicines**. Bélgica: European Generic Medicines Association, 2008.

RUMEL, D.; NISHIOKA, S. A.; SANTOS, A. A. M. Intercambialidade de medicamentos: abordagem clínica e o ponto de vista do consumidor. **Rev Saúde Pública**. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília, DF, Brasil. 2006;40(5):921-7.

SOUZA, J. **Desenvolvimento de um sistema matricial de acetato de polivinílico para a liberação prolongada de cloridrato de propranolol**, 2015. Trabalho de Conclusão de Curso

apresentado como requisito parcial para a obtenção do título de bacharel em farmácia, curso de Farmácia, Faculdade Assis Gurgacz – FAG. Disponível em: <<http://www.fag.edu.br/upload/graduacao/tcc/55cb88b798279.pdf>>, acesso em 28/01/2016 às 15:32.

ZALFA, V. M. A. **Comprimidos de liberação modificada: análise dos pedidos de patente depositados no Brasil e da utilização destes na prática do evergreening**. Rio de Janeiro: INCQS/FIOCRUZ, 2008. Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre. Disponível em: <http://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/9256/1/87.pdf>. Acesso em 08/01/2016, às 14:25.