




## Applied technologies to prolong drug release: an integrative review

# Tecnologias aplicadas para prolongar a liberação de fármacos: uma revisão integrativa

MELO, Ana Vithória da Silva Melo<sup>(1)</sup>; FONTES, Danilo Augusto Ferreira<sup>(2)</sup>

<sup>(1)</sup>  0000-0002-5697-0052; Centro Universitário da Vitória de Santo Antão. Vitória de Santo Antão, Pernambuco (PE), Brasil. [ana.vithoria24@gmail.com](mailto:ana.vithoria24@gmail.com).

<sup>(2)</sup>  0000-0002-1795-7963; Centro Universitário da Vitória de Santo Antão. Vitória de Santo Antão, Pernambuco (PE), Brasil. [ddanilofontes@gmail.com](mailto:ddanilofontes@gmail.com).

O conteúdo expresso neste artigo é de inteira responsabilidade dos/as seus/as autores/as.

### ABSTRACT

Extended-release systems have several advantages, such as greater availability of the drug in the bloodstream and fewer side effects, being properly applied to drugs that have a short biological half-life, requiring a "medium" for the drug to remain for a period of time, extended, reaching its destination. The objective of this study was to show three technologies currently used in order to prolong the release/action of the drug. An integrative review was carried out, collecting articles from the following databases: VHL, Google academic, Scielo and Pubmed, published in the last 10 years. Thus, the importance of these systems and their applicability was demonstrated, including the benefits for the patient, when using a drug with an extended effect, since it is usually necessary to ingest several doses, so that the therapeutic effect is obtained. It is concluded that the implementation of these systems has satisfactory performance against drugs that do not use these technologies, favoring the patient with a better therapeutic effect, due to easier adherence.

### RESUMO

Os sistemas de liberação prolongada possuem diversas vantagens, como maior disponibilidade do fármaco na corrente sanguínea e menos efeitos colaterais, aplicando-se adequadamente a fármacos que possuem meia-vida biológica curta, sendo necessário um "meio" para que o fármaco permaneça por um período estendido, atingindo seu destino. O objetivo deste estudo foi mostrar três tecnologias utilizadas atualmente, a fim de prolongar a liberação/ação do fármaco. Foi realizada uma revisão integrativa, colhendo artigos das bases de dados: BVS, Google acadêmico, Scielo e Pubmed, publicado nos últimos 10 anos. Assim, foi demonstrada a importância desses sistemas e suas aplicabilidades, compreendendo os benefícios para o paciente, ao usar um medicamento com efeito estendido, já que usualmente, muitas vezes se faz necessário ingerir várias doses, para que o efeito terapêutico seja obtido. Conclui-se que a implementação desses sistemas possui desempenho satisfatório frente a medicamentos que não utilizam essas tecnologias, favorecendo ao paciente um efeito terapêutico melhor, devido a uma adesão mais facilitada.

### INFORMAÇÕES DO ARTIGO

#### **Histórico do Artigo:**

Submetido: 06/09/2022

Aprovado: 31/03/2023

Publicação: 10/04/2023



#### **Keywords:**

System drugs delivery; Delivery of drugs; Drug matrix systems; Osmotic pump drugs; Drug reservoir system

#### **Palavras-Chave:**

Sistema de entrega de fármacos; Entrega de medicamentos; Sistemas Matriciais; Bombas osmóticas; Sistema reservatório de fármacos

## **Introdução**

O desenvolvimento de novos medicamentos não se resume apenas à descoberta de novos fármacos, mas também, ao desenvolvimento de sistemas de liberação adequados que tenham a função de disponibilizar o fármaco para o organismo, de forma modificada, otimizando seu efeito terapêutico. Este desenvolvimento faz parte do amplo escopo da indústria farmacêutica, pois visa a introdução de novas tecnologias no mercado, aliadas a fármacos já existentes na terapêutica, trazendo vantagens quanto a regime posológico, comodidade do paciente, maior adesão ao tratamento, além de gerar um maior valor agregado ao produto final (Kovalczuk, 2017).

Medicamentos convencionais apresentam uma liberação imediata do fármaco gerando um aumento rápido da sua concentração sanguínea logo após a administração do mesmo, apresentando posterior decréscimo, conforme o tempo de meia vida do insumo farmacêutico ativo. Já a liberação controlada apresenta uma constância na liberação do fármaco durante um tempo considerável, quando comparado à medicamentos convencionais, mantendo a dose terapêutica por uma faixa de tempo maior sem necessidade de administração de uma outra dose (Nascimento, 2014).

Por este motivo, as tecnologias de liberação controlada de fármacos representam uma das áreas da ciência a qual envolve diferentes aspectos multidisciplinares que podem contribuir muito para o avanço da mesma. Os sistemas de liberação controlada de substâncias vêm revolucionando não só a indústria farmacêutica, como também a indústria química (derivados de petróleo, agroindústria e indústria civil na produção de tintas). A terapêutica moderna está baseada em um desenho racional de liberação controlada e alta especificidade de compostos (Mirele *et al.*, 2017).

Desse modo, o objetivo desta pesquisa foi apresentar alguns dos sistemas de liberação modificada de fármacos e a importância desses sistemas, que geram redução na frequência de doses, aumentando a efetividade do fármaco, reduzindo a dose necessária, proporcionando concentrações séricas constantes do princípio ativo e minimizando efeitos adversos no paciente (Karna *et al.*, 2015).

## **Metodologia**

A pesquisa foi executada por revisão bibliográfica integrativa, embasada em levantamento de dados através de textos completos de periódicos, revistas, livros e dissertações, disponíveis nas bases de dados BVS, Google Acadêmico, PubMed e Scielo, publicados nos últimos 10 anos (dez) anos.

Foram utilizados os seguintes termos na busca avançada, utilizando-se o operador booleano OR: “System Drugs Delivery” OR “Sistemas de Liberação de fármacos”, “Pharmaceutical Technology” OR “Tecnologia Farmacêutica”, “Drug Matrix Systems” OR “Sistema Matricial de Fármacos”, “Osmotic Pumps” OR “Bombas Osmóticas”, “Drug Reservoir System” OR “Sistema Reservatório de Fármacos”. Os resultados estão expostos na Tabela 1.

**Tabela 1.**

Número de artigos encontrados nas bases de dados selecionadas

| Palavras-chave  | SciELO    | PubMed       | BVS          | Google Acadêmico |
|---|-----------|--------------|--------------|------------------|
| "Drug Delivery System" OR "Sistemas de Liberação de fármacos" | 48        | 5361         | 49993        | 16600            |
| "Pharmaceutical Technology" OR "Tecnologia Farmacêutica"      | 7         | 7443         | 4833         | 8070             |
| "Drug Matrix Systems" OR "Sistema Matricial de Fármacos"      | 0         | 0            | 15           | 3                |
| "Drugs Osmotics Pumps" OR "Bombas Osmóticas de Fármacos"      | 0         | 34           | 0            | 1                |
| "Drug Reservoir System" OR "Sistema Reservatório de Fármacos" | 3         | 1            | 1            | 21               |
| <b>Total de artigos achados</b>                               | <b>58</b> | <b>12839</b> | <b>54842</b> | <b>24695</b>     |
| <b>Total de artigos analisados</b>                            | <b>3</b>  | <b>34</b>    | <b>16</b>    | <b>25</b>        |

Fonte: O autor (2022)

Os dois primeiros termos da Tabela 1, utilizados para realizar as buscas, mostraram-se muito inespecíficos, gerando um volume muito grande de material para ser analisado, em que a maioria não trazia como o objeto dessa pesquisa como destaque, mas apenas um dos termos descritos em alguma parte do texto.

Dessa forma, optou-se por realizar uma melhor especificidade dos termos, em destaque azul na tabela 1, o que gerou um volume razoável de material, com um melhor direcionamento ao objeto da pesquisa. Após análises, alguns artigos foram excluídos da pesquisa por não estarem disponíveis em texto completo, necessitarem de pagamento para ter acesso ao conteúdo, estar com tema central divergente do objeto dessa pesquisa, ou estar repetido em bases de dados diferentes.

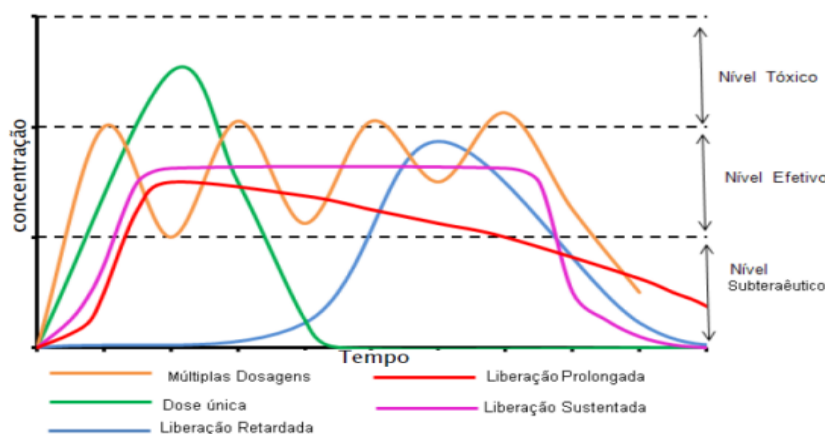
## Resultados e Discussão

Os sistemas de liberação modificada (SLM) são desenvolvidos para disponibilizar o fármaco por um período mais prolongado de tempo dentro da faixa terapêutica, quando comparado aos sistemas convencionais. A utilização de SLM é importante, em algumas situações, pois a concentração do fármaco no organismo pode ser influenciada pela velocidade de liberação, processos de absorção, biotransformação e eliminação, e a técnica

adequada permite menos variações oriundas destas questões farmacocinéticas (Prista *et al.*, 2014).

Através dos sistemas de liberação modificada é possível manter a concentração do fármaco no organismo dentro do intervalo terapêutico por tempo prolongado, utilizando-se uma única dosagem (Figura 1) (Moura, 2012).

**Figura 1.**



*Perfis plasmáticos de diferentes formas de liberação de fármacos*

Fonte: Albanez, 2012

Nas formulações convencionais, a concentração plasmática do fármaco tem uma rápida elevação quando este é administrado, gerando um pico de absorção, seguido de uma diminuição até à próxima administração (Shaik *et al.*, 2012). Desta forma, para manter a concentração do fármaco no organismo dentro de um intervalo terapêutico eficaz é necessário administrá-lo várias vezes ao dia, resultando numa flutuação significativa dos seus níveis no organismo (Moura, 2012).

Assim, os SLM têm a possibilidade de maximizar a sua ação terapêutica, aumentar adesão ao tratamento, evitar flutuações plasmática do fármaco, diminuir efeitos colaterais, dentre outros (Madhulatha; Naga, 2013).

### **Exemplos de sistemas utilizados para prolongar a liberação de fármacos:**

As tecnologias mais utilizadas na modulação para prolongar a liberação de fármacos são: a) sistemas matriciais poliméricos; b) bombas osmóticas; c) sistemas reservatórios.

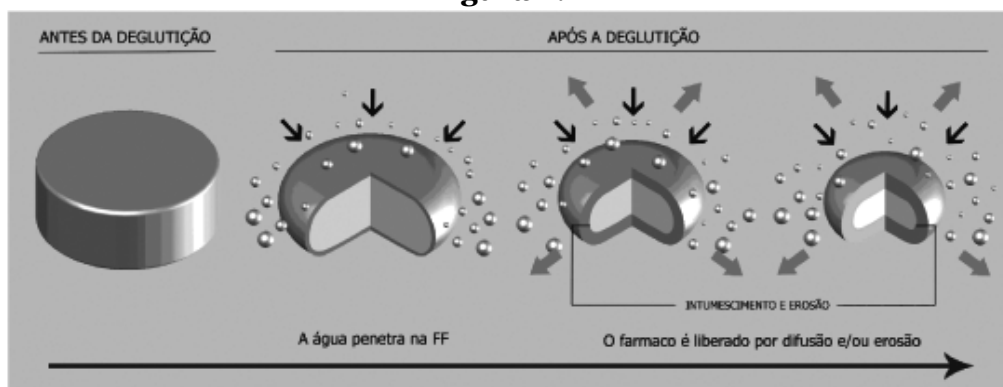
#### **A) Sistemas matriciais poliméricos**

Os sistemas matriciais poliméricos hidrofílicos são os mais utilizados para obtenção de formulações farmacêuticas destinadas à liberação modificada por sua grande versatilidade, eficácia, baixo custo e facilidade de produção com equipamentos e técnicas convencionais, além da possibilidade de incorporação de quantidades consideravelmente elevadas de fármaco (Nokhodchi *et al.*, 2012).

Um sistema matricial trata-se de um sistema que controla a liberação de fármacos que se encontram molecularmente dispersos ou dissolvidos em um suporte resistente à desintegração. O suporte em questão pode ser um polímero ou outro agente formador da matriz (Santos, 2018).

Os sistemas matriciais podem controlar a liberação dos fármacos pelos processos de erosão, difusão e intumescimento, (Figura 2) sendo possível muitas vezes a coexistência de dois ou até dos três fenômenos mencionados (Norkhodchi *et al.*, 2012).

**Figura 2.**



*Sistema matricial antes e após a deglutição*

Fonte: Pezzini, 2007

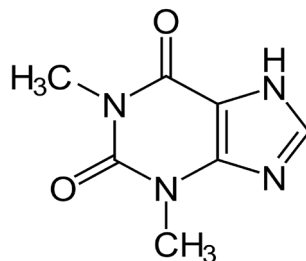
A liberação dos fármacos a partir de sistemas matriciais hidrofílicos envolve as etapas de penetração do líquido de dissolução ou fluido biológico na forma farmacêutica, dissolução do fármaco no sistema matricial, difusão do fármaco para o exterior do sistema e dissolução ou erosão da matriz polimérica (Lopes, 2016).

Uma vez no trato gastrointestinal, ao entrar em contato com os fluidos biológicos, o polímero existente na superfície da forma farmacêutica é hidratado e intumescer. Forma-se então uma camada gelificada, que posteriormente é dissolvida, até sofrer erosão, dando origem a outras camadas ou frentes gelificadas, que se dissolvem na superfície da forma farmacêutica e, assim, o processo se repete de forma sucessiva. O fármaco vai sendo liberado por difusão a partir destas camadas e/ou por erosão do sistema matricial (Santos, 2018).

Um estudo foi realizado para verificar os níveis de liberação do fármaco teofilina, (figura 3), utilizando a hidroxipropilmetilcelulose (HPMC); polímero hidrossolúvel muito usado como agente formador de comprimidos matriciais hidrofílicos, acoplados com o Goma guar, que é um polímero natural hidrossolúvel com interesse na preparação de comprimidos

matriciais, devido ao baixo custo, e a sua habilidade na formação de uma barreira difusional, quando intumescida. Os resultados demonstraram que os comprimidos matriciais contendo GG:HPMC apresentaram um melhor controle de liberação da teofilina em 8h de ensaio de dissolução (Oliveira *et al.*, 2015).

**Figura 3.**

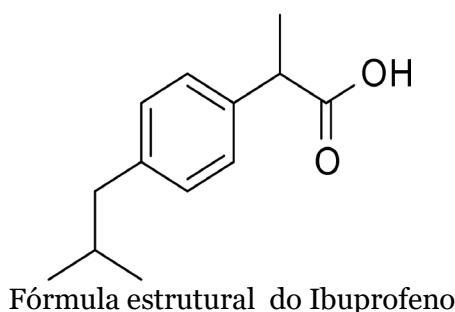


Fórmula estrutural da Teofilina

Fonte: Dreamstime, 2022

Uma avaliação do perfil de liberação do ibuprofeno (IBF), (figura 4), na membrana simétrica AC-AM10/IBF (Acetato de celulose com o princípio ativo ibuprofeno incorporado) apresentou perfil de liberação contínua e lenta do fármaco, com uma porcentagem de liberação elevada. Foram necessárias 28h para se atingir cerca de 80% de IBF liberado e 56h para liberar praticamente 100% do fármaco.

**Figura 4.**



Fórmula estrutural do Ibuprofeno

Fonte: Dreamstime, 2022

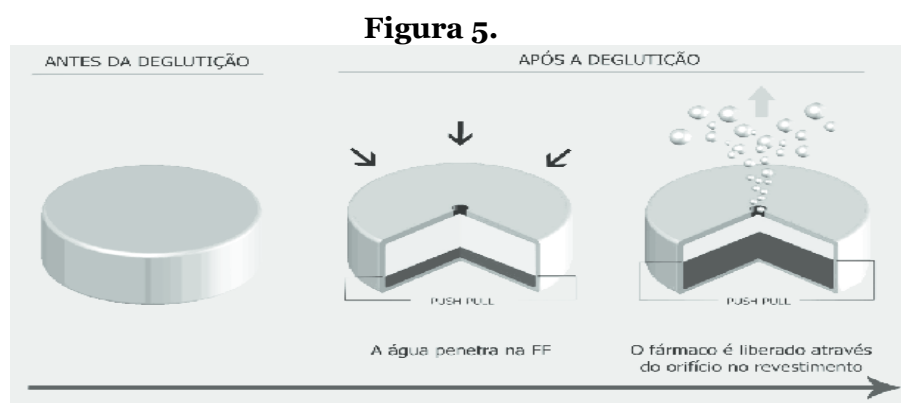
Essa quantidade de fármaco liberado e o perfil de liberação obtido podem ser explicados em parte pela morfologia desta membrana de poros menores (diâmetro de cerca de 2 µm), achatados e mais ordenados, que tornam o acesso do fluido simulador intestinal ao fármaco disperso na matriz polimérica mais facilitado (Ferreira *et al.*, 2019).

Este processo de liberação do IBF ocorre predominantemente, por difusão/solução na matriz polimérica. Os resultados mostraram que a interação do fármaco com o polímero e a morfologia da membrana são importantes fatores no controle cinético do processo de liberação do fármaco, que culminaram em mudanças expressivas do tempo de liberação e na quantidade de fármaco retido, tornando as membranas candidatas viáveis para aplicação

tanto no tratamento de doenças crônicas, como a artrite reumatoide, quanto no tratamento de enfermidades agudas, como antitérmico ou analgésico (Ferreira *et al.*, 2019).

## B) Bombas osmóticas

A osmose é o processo que pode controlar o sistema de liberação de um fármaco pelo movimento do solvente da concentração mais baixa do fármaco (trato gastrointestinal) para a concentração mais alta (meio interno da formulação), pela passagem do solvente através de uma membrana semipermeável, (Figura 5) (Kashmir *et al.*, 2013).



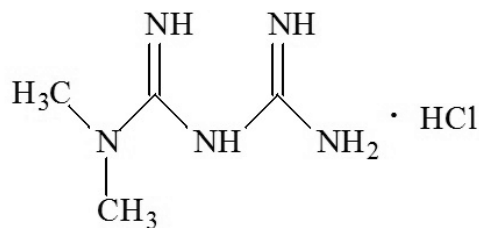
*Sistema de bomba osmótica "push pull"*

Fonte: Pezzini, 2007.

A pressão osmótica criada no interior da formulação regula a liberação do fármaco pelo dispositivo osmótico. A taxa de liberação do fármaco da bomba osmótica é diretamente proporcional à pressão osmótica desenvolvida devido à embebição de fluidos pelo osmógeno (Kashmir *et al.*, 2013).

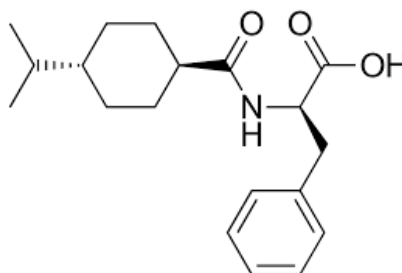
A pressão osmótica é uma propriedade coligativa de uma solução na qual a magnitude da pressão osmótica da solução é independente do número de entidades discretas de soluto presentes na solução. Portanto, a taxa de liberação de drogas dos dispositivos de liberação osmótica depende da solubilidade, do peso molecular e do coeficiente de atividade do soluto (osmogente) (Kashmir *et al.*, 2013).

Um estudo *in vitro* com um comprimido de cloridrato de metformina, (figura 6), (MH) ( $C_4H_{11}N_5$ ) e repaglinida, (figura 7), (RG) ( $C_{27}H_{36}N_2O_4$ ) apresentou efeito terapêutico multidrogas perfeito para o diabetes tipo 2.

**Figura 6.**

*Fórmula estrutural da metformina*

Fonte: Wikipédia, 2015

**Figura 7.**

*Fórmula estrutural da repaglinida*

Fonte: Wikipédia, 2015

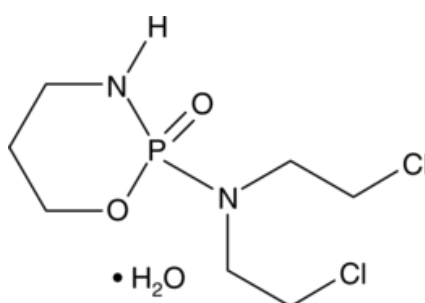
No entanto, devido à meia-vida curta das drogas, o comprimido deve ser administrado de duas a três vezes ao dia, causando transtornos ao paciente e flutuações da concentração plasmática. Dessa forma, um comprimido de bomba osmótica foi desenvolvido para liberar ambos fármacos simultaneamente a uma taxa de ordem zero, na qual MH e RG são carreados em diferentes camadas da formulação (Chao Qin, 2014).

O comprimido de bomba osmótica foi preparado por uma combinação de três procedimentos de compressão e método de revestimento de filme. O estudo farmacocinético foi realizado em cães beagle e a concentração do fármaco nas amostras de plasma foi analisada por cromatografia líquida de alta eficiência/espectro de massas (HPLC-MS/MS). A liberação simultânea e controlada de MH e RG nas primeiras 8 a 12h foi alcançada a partir da formulação otimizada. Os autores da pesquisa observaram que Concentração Máxima (Cmax) significativamente diminuída, Tempo Máximo (Tmax) prolongado e biodisponibilidade satisfatória do comprimido da bomba osmótica, e uma boa correlação *in vivo* – *in vitro* dos dois fármacos também foi estabelecida. Em resumo, o comprimido de bomba osmótica liberou o MH e RG simultaneamente a uma taxa de ordem zero e exibiu um efeito de liberação prolongada significativo (Chao Qin, 2014).



Um outro estudo feito para prolongar a liberação do fármaco cetorolaco trometamina ( $C_{15}H_{13}NO_3$ ), (figura 8), usou o sistema de bomba osmótica de porosidade controlada para avaliar o perfil de biodisponibilidade deste fármaco.

**Figura 8.**



*Fórmula estrutural do cetorolaco de trometamina*

Fonte: Interprise, 2022

Formulados por compressão direta e revestido de uma membrana de materiais lixiviáveis, a liberação do fármaco foi independente do pH e da intensidade de agitação, mas dependente da pressão osmótica do meio de liberação. Com base no perfil de dissolução *in vitro*, a formulação F3C1 (contendo 0,5g polivinilpirrolidona e 1g dibutilftalato na membrana de revestimento) atingiu uma liberação de 93,67% do fármaco em 12 horas e, portanto, foi selecionada como formulação otimizada (Dasankoppa; Ningangowdar; Sholapur, 2013).

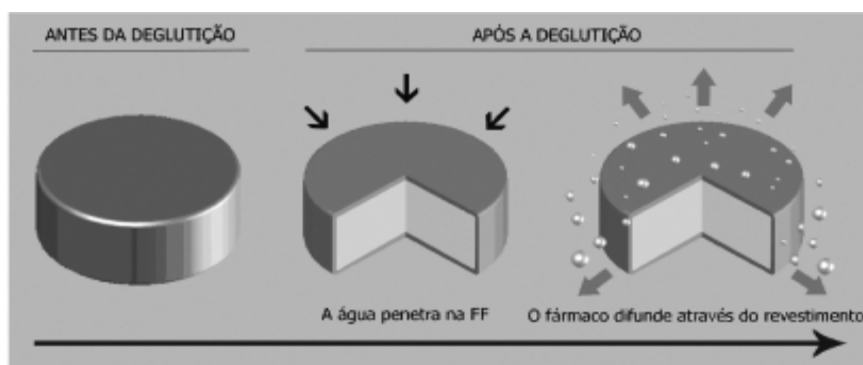
### **C) Sistemas reservatórios**

Precisamente, sistemas de reservatório ideais contêm o fármaco dissolvido no polímero central, junto a cristais do mesmo fármaco, o que gera uma capacidade de ação imediata a um sistema reservatório (Siepmann; Siegel, 2012).

Uma vez que as moléculas do fármaco dissolvidas se difundem através da membrana, os cristais do fármaco dissolvem-se no polímero central e um gradiente constante de concentração do fármaco através da membrana é fornecido (Figura 9) (Koutsamanis *et al*, 2020).

**Figura 9.**

*Sistema reservatório revestido por membrana*



Fonte: Pezzini, 2007.

Assim, a liberação constante do fármaco é alcançada ao longo de várias semanas (Brache; Paýan; Faundes, 2013), meses (Jhonson *et al.*, 2012), até mesmo anos (Sivin *et al.*, 2005). Isso torna os sistemas de reservatório mais desejáveis para administração de médio e longo prazo para regiões específicas do corpo, como vagina, útero ou olho (Koutsamanis *et al.*, 2020).

Koutsamanis e colaboradores (2020) investigaram *in vitro* o comportamento da formulação anel intravaginal (AIV) com liberação de progesterona, usando etileno-acetato de vinila (EVA) como polímero controlador, obtendo resultados satisfatórios. Com base nos resultados observados, a taxa de liberação do fármaco foi ajustada de acordo com a variação da espessura da membrana; o aumento da liberação de progesterona foi obtido através de uma combinação de difusividade entre a membrana e o núcleo, onde altas taxas de liberação de progesterona foram obtidos a partir do sistema, proporcionando uma liberação controlada a longo prazo.

## Conclusão

Diante do exposto podemos concluir que, os usuários de medicamentos costumam utilizar repetidas doses para manter a concentração do fármaco no organismo para o fim desejado, podendo causar dificuldades de adesão durante a terapia. Os estudos encontrados na literatura demonstraram que há vantagens dos SLM em relação aos medicamentos convencionais, devido a aplicabilidade desses sistemas para um melhor prolongamento da liberação/ação dos fármacos, visando uma melhoria terapêutica, assim evitando doses frequentes e ocorrências de efeitos adversos. Neste contexto, esse trabalho tem a perspectiva de expor tendências do mercado farmacêutico dos próximos anos, em termos de liberação de fármacos. Onde os excipientes convencionais vão, cada vez mais, dando espaço a excipientes funcionais, com capacidade de modulação da liberação de fármacos.

## REFERÊNCIAS

- Advances in Delivery Science and Technology. (2012). Fundamentals and Applications of Controlled Release Drug Delivery (Fundamentos e aplicações da Administração de Drogas de Liberação Controlada). [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4614-0881-9\\_2](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4614-0881-9_2)
- Ailincăi, D., Agop, M., Marinas, I.C., Zala, A., Irimiciuc, S.A., Dobreci, L., Petrescu, T.D., & Volovat, C. (2021). “Theoretical Model for the Diclofenac Release from PEGylated Chitosan Hydrogels.” *Drug Delivery*, 28(1), 261-271, jan.2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33501878/>
- Bliden, K., Patrick K., Pennell A. T., Tantry U. S., & Gurbel P. A. (2016). “Drug Delivery and Therapeutic Impact of Extended-Release Acetylsalicylic Acid.” *Future Cardiology*, 12(1), 45–58, jan,2016. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26356085/>
- Dasankoppa, F. S., Ningangowdar, M., & Sholapur, H. (2013). “Formulation and Evaluation of Controlled Porosity Osmotic Pump for Oral Delivery of Ketorolac.” *Journal of Basic and Clinical Pharmacy*, 4(1), 1-8, Fev,2013. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24808662/>
- Fernandes, I. M. M., Lima, E. P. N., Santos, B. F. F., Cartaxo, J. M., Fook, M. V. L., & Silva, S. M. L. (2019). “Híbridos de Quitosana/Argila Para Encapsulamento E Liberação Controlada Do Fármaco Dexametasona.” *Revista Eletrônica de Materiais e Processos*, 14(3), 130-139, Fev,202 <http://www2.ufcg.edu.br/revista-remap/index.php/REMAP/article/viewFile/733/496>
- Ferreira, M. V., Filho, L. A. P., Santos, A. L., Takeuchi, R. M., & Assunção, R. M. N. (2019). “Avaliação do perfil de liberação do fármaco ibuprofeno em membranas simétricas e assimétricas de acetato de celulose: efeito da morfologia.” *Química Nova*, 42(8), 823-830, Ago, 2019. <https://www.scielo.br/j/qn/a/hkFkjyTB4JnGTb8zMz4sNCD/>
- Herrlich, S., Spieth, S., Messner, S., & Zengerle, R. (2013). “Microbombas osmóticas para entrega de drogas.” *Adv Drug Deliv Rev.*, 64(14) 1617-27, Fev,2013. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22370615/>
- Koutsamanis, I., Paudel, A., Nickisch, K., Eggenreich, K., Roblegg, E., & Eder, S. (2020). “Controlled-Release from High-Loaded Reservoir-Type Systems—a Case Study of Ethylene-Vinyl Acetate and Progesterone.” *Pharmaceutics*, 12(2), Jan, 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32013050/>
- Kovalczuk, E. R. (2017). “Desenvolvimento tecnológico de polímeros naturais aplicados à indústria farmacêutica.” [Dissertação de Mestrado, Universidade Tecnológica Federal do Paraná]. Repositório Institucional da Universidade Tecnológica Federal do Paraná (RIUT). <https://repositorio.utfpr.edu.br/jspui/handle/1/3285>
- Macedo, K. (2020). “Sistemas poliméricos aplicados em liberação controlada de princípios ativos.” [Trabalho de Conclusão de Curso, Universidade Federal Fluminense]. Repositório Institucional da Universidade Federal Fluminense (RIUFF). <https://app.uff.br/riuff/handle/1/21789>
- Messias, D. (2021). “Produção de filmes de Ecovio®/quitosana/poli (óxido de etileno) por eletrofição para liberação de ibuprofeno.” [Dissertação de Mestrado, Universidade

- Estadual do Oeste do Paraná]. Biblioteca Digital de Teses e Dissertações.  
<https://tede.unioeste.br/handle/tede/5755#preview-linko>
- Nascimento, I. V. S. R. (2014). “Desenvolvimento de sistemas quitosana/piperina para liberação controlada de fármacos.” [Dissertação de Mestrado, Universidade Federal de Campina Grande]. Biblioteca Central da UFCG.  
<http://dspace.sti.ufcg.edu.br:8080/jspui/handle/riufcg/340>
- Neves, M. C., Cellet, T. S. P., Romero, A. L., & Romero, R. B. (2017). “Desenvolvimento de nano e micropartículas de acetato de celulose para sistemas de liberação controlada de anti-inflamatórios não esteróides.” *Colloquium exactarum*, 9(4), 15–24, Oct. 2017.  
<https://revistas.unoeste.br/index.php/ce/article/view/2264/2091>
- Oliveira, E. G., Campos, R.S., Machado, A. S., Pereira, J. F., & Araújo, T.G. (2015). “Avaliação da Goma Guar no desenvolvimento de comprimidos matriciais de liberação controlada de teofilina.” *Polímeros*, 25(spe), 54–58, Dez, 2015.  
<https://www.scielo.br/j/po/a/9xcSJhKyP4kTPv8f4P5PJTk/?lang=pt>
- Patra, C. N., Swain, S., Sruti, J. Patro, A. P., Panigrahi, K. C., Beg, S., & Rao, M. E. (2013). “Sistemas osmóticos de entrega de drogas: conceitos básicos e abordagens de design.” *Recente Pat DrugDeliv Formul*, 7(2)150-61, Ago, 2013.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23286513/>
- Placha, D., Jampilek, J. (2021). “Chronic Inflammatory Diseases, Anti-Inflammatory Agents and Their Delivery Nanosystems.” *Pharmaceutics*, 13(1), 64, Jan, 2021.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33419176/>
- Santos, T. C. (2018). “Desenvolvimento de Sistemas Matriciais de Liberação Modificada a Partir de Dispersões Sólidas de Ibuprofeno”. [Dissertação de Mestrado, Universidade Federal Fluminense]. Repositório Institucional da Universidade Federal Fluminense (RIUFF). <https://app.uff.br/riuff/handle/1/7470>
- Singh, K., Walia, M. K., Agarwal, G., & Harikumar, S. L. (2013). “Osmotic pump drug delivery system: a novel approach.” *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 3(5), 15, Sept, 2013.  
<https://jddtonline.info/index.php/jddt/article/view/636>
- Yu, H., Yang, Z., Li, F., Xu, L., & Sun Y. (2020). “Cell-Mediated Targeting Drugs Delivery Systems.” *Drug Delivery*, 27(1), 1425–1437, Jan, 2020. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10717544.2020.1831103>