

O ESTUDO DO DESENVOLVIMENTO DE DUAL RELEASE PARA COMBINAÇÃO DE DOIS IFAS

Elyon Calazans da Silva Catalano¹

Alcione Silva de Carvalho²

Leonardo Guimarães de Andrade³

RESUMO: A terapia combinada, envolvendo a união de dois ou mais ingredientes farmacêuticos ativos (IFAs) em um único medicamento ou tratamento, representa uma estratégia terapêutica significativa na medicina moderna. Esta abordagem visa tratar condições médicas específicas de forma mais eficaz, abordando diferentes aspectos da doença e minimizando o risco de resistência aos medicamentos. Este trabalho explora como a combinação de medicamentos se tornou uma prática cada vez mais comum para melhorar a eficácia do tratamento e diminuir os efeitos colaterais. Baseando-se em artigos de profissionais renomados, discute-se o uso de cápsulas de dual release, que contêm duas camadas de medicamento - uma externa e outra interna - projetadas para liberar os fármacos em momentos distintos durante a digestão. Ao longo deste estudo, analisaremos os objetivos, vantagens e desvantagens desta metodologia, enfatizando sua relevância para o tratamento de doenças crônicas. Destaca-se a importância da inovação e da pesquisa contínua na área farmacêutica, para o avanço de terapias mais eficientes e seguras.

3444

Palavras-chave: Dual release. Método. Cápsulas. Liberação.

ABSTRACT: Combination therapy, involving the union of two or more active pharmaceutical ingredients (APIs) in a single medicine or treatment, represents a significant therapeutic strategy in modern medicine. This approach aims to treat specific medical conditions more effectively by addressing different aspects of the disease and minimizing the risk of drug resistance. This work explores how combining medications has become an increasingly common practice to improve treatment effectiveness and decrease side effects. Based on articles by renowned professionals, we discuss the use of dual-release capsules, which contain two layers of medication - an outer layer and an inner layer - designed to release drugs at different times during digestion. Throughout this study, we will analyze the objectives, advantages and disadvantages of this methodology, emphasizing its relevance for the treatment of chronic diseases. The importance of innovation and continuous research in the pharmaceutical area is highlighted, to advance more efficient and safe therapies.

Keywords: Dual release. Method. Capsules. Release.

¹ Bacharel em Farmácia, Universidade Iguazu (UNIG).

² Coorientadora do curso de farmácia, Universidade Iguazu.

³ Orientador do Curso em Farmácia, Universidade Iguazu (UNIG).

INTRODUÇÃO

O método Dual Release é um método no qual consiste em utilizar duas formulas farmacêuticas ativas (IFAs) para o melhor tratamento possível do paciente, visando sempre o bem-estar do mesmo e sua adesão ao tratamento, com isso os IFAs são selecionados de acordo com a necessidade do paciente, para que poça haver uma boa eficácia no tratamento, no método dual release existe algumas características especificas, que são de suma importância, de certa forma obrigatórias para que o método seja executado de forma correta e tenha os seus efeitos desejados. (B. P. PATE *et.al*, D. M. PATEL. 2015.).

Para que a completude do tratamento seja eficaz, temos que abordar primeiramente assuntos como; tipo de cápsulas usadas, como são usadas e quais suas especificidades, devido ao fato de que, esse método possui características para cada cápsula envolvida, e por sua vez, as mesmas possuem suas características únicas, na qual devido a elas, o dual release é bem-sucedido. (B. P. PATE *et.al*, D. M. PATEL. 2015.).

Temos que abordar igualmente os motivos no qual o método é utilizado, seus benefícios e seus efeitos adversos, pois com isso estaremos abordando uma totalidade de pacientes, pois cada paciente é único e por sua vez, é tratado de forma individual de acordo com sua necessidade. Veremos de igual modo os principais casos terapêuticos na qual é utilizado o método de dual release, já adianto de agora que é usado bastante em caso de paciente com fortes dores crônicas e com o método temos uma abordagem mais eficaz na qual temos; uma liberação imediata agindo diretamente no foco da dor e em segunda estância uma liberação de forma mais gradual. (VITAL. 2012.).

Dissertaremos sobre os pros e os contras de utilizar esse método, falaremos sobre as vantagens, desvantagens e efeitos adversos e colaterais, tendo em vista as vantagens, temos que ter em mente os efeitos negativos, porem temos sempre que visar principalmente o tratamento ao paciente, escolhendo sempre a melhor opção de acordo com seu quadro, por esse motivo, mesmo apresentando algum efeito negativo, o Dual Release ainda pode ser a melhor escolha no tratamento de alguns pacientes, como por exemplo em paciente com dor associada à osteoartrite que por sua vez é

causada devido ao desgaste da cartilagem articular e por alterações óssea. (PRABHAKAR. 2012.).

3. O QUE É O METODO

O método Dual Release é um método inovador no qual consiste na junção de dois IFAs para dar o melhor tratamento possível ao paciente, tratamento esse que visa a melhor adesão ao mesmo e devido sua liberação em duas etapas ideal para o tratamento principalmente de dores crônicas, pois uma camada do medicamento é liberada rapidamente para o rompimento imediato da dor, enquanto a segunda camada é liberada gradualmente ao longo do tempo para manter o rompimento da dor por um período mais longo com isso o paciente se sentira aliviado por um período maior de tempo. (SOWMYAS *et.al*, REDDY *et.al*, TABASUM *et.al*, VARMA, 2012.).

Porem para entendermos melhor o método precisamos de fato ir a fundo em sua funcionalidade e em como é feito para que a mesma seja eficaz, primeiramente temos que abordar o fator cápsula, que é um dos mais se não o fator mais crucial para o sucesso do Dual Release, devido ao fato do mesmo ser dividido em dois esquemas de cápsulas, cápsulas essas especiais, na qual cada uma tem sua especificidade. (PATEL R *et.al*, PATEL J., 2010.).

De acordo com o método, geralmente, essas cápsulas contêm duas camadas diferentes de medicamento, uma camada externa e outra interna. Cada camada é formulada de maneira a liberar o medicamento em diferentes momentos durante o processo de digestão. Além das camadas internas e externas, a tecnologia de liberação dupla pode envolver o uso de recursos adicionais para controlar a liberação do medicamento. Isso pode incluir dispositivos de liberação controlada incorporados ao medicamento, como membranas de liberação programada ou microcápsulas. (MITHILESH *et.al*, HABIBUR. 2011.).

Em suma, o método consiste em tipos mais específicos de cápsulas, que podem variar de acordo com a necessidade do paciente, porem as mais usadas são; na camada externa (liberação imediata): Uma camada externa do medicamento é projetada para se dissolver ou desintegrar rapidamente, promovendo um alívio de forma quase que imediata, já na segunda camada, camada interna (liberação controlada): A segunda

camada, localizada dentro da camada externa, e possui uma liberação mais lenta, mantendo o alívio necessário de forma mais duradoura. Além das camadas externas e internas, as cápsulas de liberação dupla também podem incluir barreiras de proteção ou matrizes. Esses elementos adicionais podem ser específicos para controlar a liberação do medicamento de maneira mais precisa. (PATEL R *et.al.*, PATEL J. 2010.).

3. 1 CÁPSULA EXTERNA

A cápsula externa geralmente é a cápsula o que tende a ser a maior cápsula, pois dessa maneira ela consegue comportar o ativo que nela está e de igual modo consegue comportar a cápsula interna juntamente com o seu ativo, a cápsula externa tende a ser como foi dito anteriormente a maior cápsula, dessa maneira ela ainda ganha a especialidade de liberação imediata fazendo com que o sintoma seja diminuído de maneira significativa nos primeiros instantes, além de fazer o transporte da segunda cápsula, de modo que a mesma seja ativada no momento certo, tendo em vista que o paciente já se encontra mais aliviado do seu sintoma devido a capsula externa com seu primeiro ativo. (B. P. PATE *et.al*, D. M. PATEL. 2015.).

3447

3. 1. 1 CÁPSULA INTERNA

Por sua vez a cápsula interna, tende a ser uma cápsula menor, geralmente uma cápsula 2 ou 3, dependendo da concentração de ativo que nela será transportado. Por sua vez a cápsula interna pode aparecer de algumas formas, sendo as mais usadas as de liberação lenta e as de liberação controlada, dependendo do quadro clínico paciente e do que ele precisa no momento, porém as duas tendem a agir de maneira parecida, funcionando após a cápsula externa agir, dando um alívio mais prolongado dos sintomas. (B. P. PATE *et.al*, D. M. PATEL. 2015.).

Como mencionado anteriormente a cápsula interna geralmente é usada como liberação lenta ou controlada, e o que seria isso, bem, as cápsulas de liberação prolongada são uma forma de dosagem de medicamentos projetada para liberar o princípio ativo de forma controlada e gradual ao longo de um período prolongado de tempo. Essas cápsulas são formuladas para manter concentrações terapêuticas eficazes do medicamento no corpo por um período mais longo, o que geralmente permite doses

menos frequentes em comparação com medicamentos de liberação imediata. (LOPES *et.al*, JOSE *et.al*, JOAO *et.al*, PAULO. 2007.).

O principal objetivo das cápsulas de liberação prolongada é fornecer tratamento contínuo e estável para condições crônicas ou que requerem administração de longo prazo. Eles podem melhorar a aderência ao tratamento, reduzir os picos e valores nas concentrações do medicamento no sangue e, em alguns casos, minimizar os efeitos colaterais. Já as cápsulas controladas, são uma forma de dosagem de medicamentos projetada para liberar o princípio ativo de forma controlada e gradual ao longo de um período prolongado de tempo. (MOUNIKA *et.al*, SIRISHA *et.al*, RAO. 2015.).

Essas cápsulas são formuladas para manter concentrações terapêuticas eficazes do medicamento no corpo por um período mais longo, o que geralmente permite doses menos frequentes em comparação com medicamentos de liberação imediata, as cápsulas controladas utilizam várias tecnologias para controlar a liberação do medicamento. Isso pode incluir o uso de polímeros, matrizes, microesferas, membranas semipermeáveis e outras técnicas que afetam a taxa de dissolução e absorção do medicamento. (ABDUL *et.al*, PODDAR, 2004.).

4. QUAL A VANTAGEM DO DUAL RELEASE, FRENTE A OUTROS MÉTODOS

Dual release é como podemos ver um método inovador que tem como objetivo a melhor adesão ao tratamento e diminuir os sintomas em dois estágios, promovendo uma melhor sensação de bem-estar ao paciente, um método além de inovador, um método que busca deixar o paciente com o menor índice de sintomas possível. Com isso podemos ver como funcionalidade é precisa e eficaz, podendo ser utilizado em diversos casos, em doenças onde os sintomas podem variar ao longo do dia, como no caso de certas condições neurológicas, o Dual Release pode ajudar a reduzir as flutuações dos sintomas, proporcionando uma liberação constante do medicamento, tendo em vista, que a primeira etapa já tenha sido concluída, isso é, o paciente já teve o seu efeito imediato, agora está apenas recebendo pequenas doses para que mantenha-se estável ao longo do dia ou até a próxima dose da medicação. (MADHUSUDAN *et.al*, RAO, 2011.).

Tendo em vista pacientes idosos que em algumas situações fazem uso de mais de uma medicação e em alguns casos moram sozinhos ou não possuem alguém para

auxiliar no uso das suas medicações, o dual release possui uma dupla vantagem uma delas é; para pacientes idosos que frequentemente têm várias condições médicas e precisam tomar vários medicamentos, o Dual Release pode simplificar a administração de medicamentos, reduzir o número de doses permitidas ao longo do dia. (PATEL G *et.al*, PATEL D, 2010.).

Já a outra vantagem se torna mais significativa pois como citado com a diminuição das medicações devido método, também se tem uma diminuição grandiosa na sobredosegem acidental, pois o mesmo ajuda a minimizar esse risco, devido sua liberação controlada, que por sua vez, impede a absorção de uma quantidade excessiva de uma só vez. (MOUNIKA *et.al*, SIRISHA *et.al*, RAO, 2015.).

O Dual Release como vimos pode atuar de diversas formas, porem o mesmo é mais usado geralmente em conjunto para tratamentos de dores crônicas, devido seu efeito de dupla liberação, fazendo com que o paciente se sinta melhor por mais tempo, Doenças autoimunes, como a doença de Crohn e a colite ulcerosa, muitas vezes estão associadas à dor abdominal crônica. O dual release pode ser usado para controlar a dor e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. (PATEL R *et.al*, PATEL J. 2010.).

Como podemos ver o método possui grandes vantagens, vantagens essas que por sua vez corroboram para a melhor qualidade de vida de diversos tipos de paciente, mesmo que não promova a cura do paciente, o método em questão vai conseguir tratar e remediar os sintomas desse tal paciente que conseqüentemente vai conseguir ter uma qualidade de vida melhor e de forma menos dolorosa. (GREGÓRIO, P. M. G. 2017).

Porem com outros métodos não se tem tantas vantagens, mesmo que sejam métodos eficazes, a tecnologia de dupla liberação do Dual Release consegue se sobressair evitando diversos casos como sobredose, uso discriminado para saciar os efeitos da doença e também sua comodidade e praticidade, visto que o paciente pode de acordo com a prescrição tomar apenas uma cápsula ao dia e sentir-se tão bem quanto se tivesse consumindo duas ou três cápsulas para evitar os mesmos sintomas. Por esse motivo podemos dizer que o dual release é um método prático e vantajoso para todos os pacientes, tendo em vista sempre o bem-estar dos mesmos e sua melhor qualidade de vida. (MADHUSUDAN *et.al*, RAO, 2011.).

5. OBJETIVO DO MÉTODO

O Dual Release tem como objetivo promover, melhorar e facilitar a vida de paciente no que fazem o uso de diversos medicamentos, pois o mesmo torna a vida desses paciente mais cômoda, diminuindo a quantidade de medicações que ele faz uso, devido à combinação de dois IFAs em uma única cápsula que atuam de maneiras diferentes ao entrar no organismo, essa diferença dá ao paciente uma segurança e uma comodidade maior ao fazer uso de sua medicação, devido ao fato dele fazer uso apenas de uma única cápsula que por sua vez tem dupla função, uma de promover o alívio imediato que o paciente necessita e outra de conceder ao paciente pequenas doses da substância que ele precisa para se manter em um estado de bem-estar, estado esse que pode ser alcançado através do dual release, pois o paciente não vai tomar diversas formulas farmacêutica e sim apenas uma que tem a capacidade de o ajudar. (GREGORIO. 2016-2017).

Com esse ponto de vista podemos ver que o Dual Release consegue exercer de forma coesa e eficaz no tratamento de pacientes que em certos casos precisariam ingerir mais de uma cápsula ou um ou mais fármacos específicos para ajudar nos sintomas que ele vem sentido, porém com o método apenas uma única cápsula é capaz de auxiliar com essa necessidade. (VERMA *et.al*, GARG, 2001.).

Tendo em vista as características do Dual Release, podemos dizer que o mesmo serve principalmente em casos que os paciente fazem o uso de diversas medicações ou que precisam de auxílio para seus sintomas em ocasiões em diferentes momentos dia, como vimos anteriormente, ele é capaz que liberar pequenas doses ao longo do dia ou até mesmo tem a capacidade de ser programado para que as cápsulas programadas tenham um efeito ao entrar em contato com lugares específicos do paciente, liberando de forma gradativa seu ativo, deixando o paciente mais aliviado e com menos sintomas ao longo do dia. (MADHUSUDAN *et.al*, RAO, 2011.).

No geral, o principal objetivo é fornecer uma forma eficaz e controlada de administração de princípios ativos ao organismo, com o intuito de melhoria do tratamento de várias condições médicas. Essa tecnologia visa atender a diferentes necessidades terapêuticas de forma mais eficiente e conveniente, oferecendo uma série de benefícios. (GREGÓRIO. 2016-2017).

6. DESVANTAGENS DO DUAL RELEASE

Embora o Dual Release apresente várias vantagens terapêuticas, é importante considerar que essa tecnologia também pode apresentar algumas particularidades e considerações a serem levadas em conta, como por exemplo a criação de medicamentos de Dual Release podem ser mais complexo e requerem pesquisas e desenvolvimentos adicionais, o que pode aumentar os custos de produção, devido à complexidade da formulação e dos processos de fabricação, medicamentos podem ser mais caros do que suas contrapartes de liberação única, tornando ele uma tecnologia de difícil acesso para pessoas com uma renda menor do que a necessária para adquirir o fármaco.(GREGÓRIO, 2017; ALENCAR *et al*, 2018; BORJA-OLIVEIRA, 2013; ALLEN *et al*, 2013.).

Podem interagir de maneira complexa com outros medicamentos que o paciente está tomando, levando a efeitos colaterais indesejáveis ou excedentes da eficácia terapêutica e por ser uma tecnologia de dupla liberação não se tem uma facilidade no ajuste das doses individual das cápsulas. Assim como em outros casos o Dual Release não está fora do quadro das interações medicamentos indesejadas, pois embora sua tecnologia seja avançada e eficaz, e em diversos casos visa não promover a interação medicamentosa, isso é um fato que ainda pode ocorrer, por esse motivo, é imprescindível que o paciente informe ao seu prescritor que o mesmo faz uso de diversos medicamentos, dessa maneira pode ser encontrada uma forma melhor de adesão ao tratamento, buscando evitar a interação medicamentosa. (GREGÓRIO, 2017; ALENCAR *et al*, 2018; BORJA-OLIVEIRA, 2013; ALLEN *et al*, 2013).

Em alguns casos se o método for utilizado no combate a bactérias, podem ter uma desvantagem de contribuir para o desenvolvimento de resistência bacteriana, pois a liberação prolongada pode não erradicar completamente as bactérias patogênicas, tornando-as mais resistentes ao agente bacteriano, fazendo assim com que surja uma superbactéria. (SREE. 2012.).

Existe por sua vez uma desvantagem quando se trata de idosos, pois devido à idade avança os idosos podem ter dificuldades de deglutição, o que pode tornar a administração de cápsulas de Dual Release mais desafiadora. Isso pode afetar a aderência ao tratamento, já que a cápsula externa tende a ser uma cápsula oo que por

sua vez é uma cápsula grande, o que tornaria um desafio maior ainda para pessoa de maior idade fazer sua ingestão. (SOUZA *et.al*, NASCIMENTO *et.al*, ALVES *et.al*, SILVA *et.al*, CASSIANI *et.al*, ALVES *et.al*, DANTAS. 2019.).

7. EXEMPLOS DA UTILIZAÇÃO DO DUAL RELEASE EM CASOS CLINICOS

Os medicamentos de Dual Release se destacam como uma abordagem terapêutica significativa em diversas áreas da medicina. Essa tecnologia permite o controle completo de medicamentos, combinando uma liberação imediata com uma liberação sustentada, melhorando a eficácia, a adesão ao tratamento e a qualidade de vida dos pacientes. (GREGÓRIO, 2017; ALENCAR *et al*, 2018; BORJA-OLIVEIRA, 2013; ALLEN *et al*, 2013.).

Pode ser utilizado para dor crônica e analgesia, para pacientes que sofrem de dor crônica, como a dor associada à osteoartrite ou à fibromialgia, os medicamentos de Dual Release oferecem uma abordagem eficaz no problema da dor. Exemplos incluem analgésicos opioides de liberação prolongada e outro que terá o efeito de liberação contínua da dor, com frequência variável de doses. (PRABHAKAR. 2012.).

A utilização desse método vem como promessa promissória no tratamento da doença de Alzheimer e de outros distúrbios neurodegenerativos. Eles são indicados para oferecer uma administração consistente de agentes terapêuticos, auxiliando na melhoria dos sintomas cognitivos e comportamentais associados a essas doenças debilitantes, tendo em vista que, existe uma liberação imediata de um fármaco que vai agir de forma rápida e posteriormente uma liberação contínua, lenta e controlada de um segundo fármaco, que vai fazer com que o paciente fique estável e tenha uma diminuição dos sintomas. (MADHUSUDAN *et.al*, RAO, 2011.).

O mesmo também pode ser usado em terapia hormonal para controle da fertilidade, em métodos contraceptivos de liberação hormonal, o Dual Release pode ser aplicado para garantir uma liberação controlada de hormônios contraceptivos durante um período prolongado, diminuindo a necessidade de doses diárias, com isso tornando o uso de contraceptivos mais cômodo, eficaz e menos prejudicial à saúde, pois não vai dar uma constante ingestão hormonal, e sim apenas uma única cápsula de acordo com a prescrição que vai agir de forma segura e eficaz, liberando primeiramente

uma taxa hormonal imediata e ao longo do tempo, uma liberação gradual de outro fármaco. (VIVIANE. 2016.).

8. MÉTODO DE PREPARAÇÃO DO DUAL RELEASE

Para preparar o método Dual Release é preciso dois tipos de cápsulas, uma cápsula 00 e uma cápsula 2 ou 3 dependendo do fármaco que vai ser utilizado na cápsula interna, para começarmos a confecção, devemos organizar o tabuleiro de cápsulas para que as mesmas estejam aptas a receberem o IFA da cápsula externa e a cápsula interna juntamente com o seu IFA. (VERANO. 2022).

Após organizar o tabuleiro devemos organizar as cápsulas e os IFAs ao lado para que tenha uma ordem e uma organização maior durante o trabalho, com isso feito, podemos colocar as cápsulas 00 no tabuleiro e espalhar o fármaco que vai ser adicionado dentro da mesma sobre o tabuleiro, em seguida devemos espalhar o fármaco de forma que fique todo dentro da cápsula, lembrando sempre que a cápsula não pode ser cheia por completo pois, vai ser implementado uma nova cápsula com seu IFA. (DE LUCCA, *et.al*, J.M. 2005.).

Após encher as cápsulas 00 de forma que com que pelo menos metade da capacidade da cápsula ainda esteja disponível para a implementação da cápsula 2 ou 3, devemos bater o tabuleiro para que todo IFA se acerte de forma uniforme dentro da cápsula. Após isso iremos para cápsula 2 ou 3, faremos o basicamente o mesmo método de encapsulamento, porem dessa vez iremos colocar o IFA na capacidade máxima da cápsula completando com uma polímeros inertes para que tenha um completude do espaço da cápsula, após isso bateremos o tabuleiro de igual modo ao anterior, para que a substancia se acerte por inteiro, após isso fecharemos as cápsulas menores, em seguidas devemos tira-las dos tabuleiros e as separar em um recipiente adequado para que não haja contaminação. . (DE LUCCA, *et.al*, J.M. 2005.).

Ao terminarmos com a cápsula menor, e após separarmos as mesmas, iremos paga-las e iremos introduzi-las uma a uma dentro das cápsulas 00, devemos colocar as mesmas de forma cuidadosa e com bastante atenção para que não venha sair quantidade de fármaco das cápsulas 00, após introduzi-las devemos verificar se as cápsulas 00 estão comportando todo o fármaco que já havia dentro de si e as cápsulas menores sem maiores dificuldades. (DE LUCCA *et.al*, J.M. 2005.).

Após essa verificação, podemos fechar as cápsulas oo, devemos fechar com cuidado para que não venha acontecer nenhuma eventualidade, como vazamento de fármaco ou rompimento de cápsula, tanto da interna quanto da externa, posteriormente o ato de fechar, as cápsulas vão para o peso médio e o controle de qualidade, findando os testes, podemos envazar em um excipiente adequado que comporte as cápsulas e etiqueta-las como Dual Release, com suas especificidades adequadas. (VERANO. 2022).

9. CONTROLE DE QUALIDADE E PESO MÉDIO

Seguidamente após a preparação do Dual Release, é imprescindível que seja feito o controle de qualidade e o peso médio, para que tenhamos certeza de que todas as cápsulas possuam a mesma quantidade de ativos, para que as cápsulas tenham eficácia equivalente entre elas, de modo que, o paciente não esteja fazendo uso de quantidades irregulares das substancias que estão na medicação. (RDC nº 67, de 08 de outubro de 2007).

O peso médio é algo que não pode ser ignorado, pois com ele podemos confirmar que cada cápsula possui quantidade equivalente de IFAs, por conseguinte o paciente vai está fazendo uso da medicação de forma correta e obtendo os efeitos desejados. (ERICA *et.al*, MAIRIM. 2017.)

10. CONCLUSÃO

Conclui-se que, o Dual Release é um método inovador e altamente tecnológico, apesar de pouco ainda utilizado devido seu alto custo para o paciente, todavia é um método excelente para diversos quadros clínicos e diferentes paciente como por exemplo pacientes idosos ou que fazem uso de diversas medicações, pois o mesmo visa diminuir a quantidade de medicação que o paciente utiliza ao longo do dia e ao mesmo tempo mantem o tratamento do paciente de forma qualificada devido suas peculiaridades, como as duas formas de liberação.

(RATHBONE *et.al*, HADGRAFT *et.al*, ROBERTS. 2003.).

Devido ser um método que possui essa peculiaridade de dupla liberação de fármacos em etapas diferentes após sua administração, o paciente pode se sentir mais confortável e mais e mais cômodo em fazer seu uso, devido ao fato de não precisar usar

mais de uma medicação para que seja necessária ter o resultado desejado. (PATEL R *et.al*, PATEL J. 2010.).

Segurança, comodidade, tecnologia, viabilidade e eficácia, são as palavras que definem o Dual Release, contudo é pouco aplicado no tratamento de pacientes, devido sua falta de popularidade com os prescritores, entretanto o método vem ganhado notoriedade aos poucos e vem sendo implementado gradativamente no tratamento de diversos paciente, principalmente em paciente com dores crônicas. (GREGÓRIO, 2017; ALENCAR *et al*, 2018; BORJA-OLIVEIRA, 2013; ALLEN *et al*, 2013.).

II. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1 - Abdul S., Poddar S.S., **A flexible technology for modified release of drugs: multi layered tablets**, Journal of Controlled Release, 97(3), 2004, 393-405.

2 - Aulton M. E., Taylor K., Aulton's Pharmaceutics: **The Design and Manufacture of Medicines**, 3rd Ed, Elsevier Health Sciences, Churchill Livingstone, 2013, 678-86, 2013.

3 - Conte U., Maggi L., **Multi-layered hydrophilic matrices as constant release devices (Geomatrix™ Systems)**, Journal of Controlled Release, 26(1), 1993, 39-47.

4 - **Controle de qualidade de cápsulas magistrais de hidroclorotiazida manipuladas no município de Lagarto-SE/ Erica dos Santos Cruz; orientadora Mairim Russo Serafini.** – Lagarto/SE, 2017. 36 f. : il.

5 - DE LUCCA, J.M. *et al*. **Cápsulas duras com enchimento líquido ou semissólido: uma revisão sobre sua produção e aplicação na liberação de fármacos.** Farm. Bonaerense, Buenos Aires, v. 24, n. 3, p. 458-467, 2005.

6 - GREGÓRIO, P. M. G. **Sistemas terapêuticos para liberação prolongada de fármacos** (formas de dosagem sólidas). Dissertação (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade de Lisboa, Lisboa, 2017

7 - Inman S. J., Briscoe B.J., **Axial tensile fracture of MCC**, International Journal of Pharmaceutics, 34(2), 2007, 47-55.

8 - Inman S. J., Briscoe B.J., **Topographic characterization of bilayered tablets interfaces**, Chemical Engineering Research and Design, 85(A7), 2007, 1005-12.

9 - Lachman L., Lieberman H.A., Kanig J.L., **The Theory and Practice of Industrial Pharmacy**. 3rd Ed. Mumbai, Verghese Publication House, 1987, 296-301.

10 - Lopes C. M., Jose M. S., Joao F. P., and Paulo C. C., **Compressed Matrix Core Tablet as a Quick/Slow DualComponent Delivery System Containing Ibuprofen**, AAPS PharmSciTech, 8(3), 2007, Article 76.

- 11 - Madhusudan V. and Rao K. N., **dual release drug delivery system as gelatin coated tablets**, *Global Research & Development*, banner pharmacaps, Bangalore, India, 2011.
- 12 - Manoranjan S., **Formulation of dual component drug delivery of glimepiride and metformin hydrochloride for immediate and sustain release**, *Int. J. Res Ayurveda and Pharm*, 1(2), 2010, 624-33
- 13 - Marshall K., Sixsmith D., **Surface geometry of some microcrystalline cellulose**, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 24, 1972, Suppl: 138P.
- 14 - Mithilesh Kumar Jha, Habibur R and Mofizur, **Biphasic oral solid drug delivery system: A review**, *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 2(5), 2011, 1108- 15.
- 15 - Mounika A, Sirisha B, Rao V. **Pharmaceutical Mini Tablets , Its Advantages and Different Enteric Coating Processes**. 2015;4(8):523-41.
- 16 - . Patel G. M. and Patel D. H., **Formulation and evaluation of once a day regioselective dual component tablet of atorvastatin calcium and metoprolol succinate**; *Int. J. PharmTech Res.*, 2(3), 2010, 1870-82
- 17 - . Patel G. M., Patel M. M., **Compressed matrix dualcomponent vaginal drug delivery system containing metoclopramide hydrochloride**, *Acta Pharm*, 59, 2009, 273-88.
- 18 - Patel H. P., Patel N. J., **Formulation and evaluation of biphasic drug delivery system of diclofenac Sodium using compressed mini tablet**, *International Journal of Pharma Research and Development*, 3(1), 2011, 76-83.
- 19 - Patel R.R., Patel J.K., **Novel technologies of oral controlled release drug delivery system**, *Syst Rev Pharm*, 1, 2010, 128- 32.
- 20 - Prabhakar S., **Formulation and evaluation of bilayer tablets of diclofenac sodium with ranitidine hcl for sustained and immediate release**, *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 02(05), 2012, 136-41.
- 21 - . Rathbone M.J., Hadgraft J., Roberts M.S., **Modified-Release Drug Delivery Technology**, Weimar, Texas 78962. 2003.
- 22 - RDC n° 17, de 16 de abril de 2010, **dispõe sobre Boas Práticas de fabricação de Medicamentos**.
- 23 - RDC n° 67, de 08 de outubro de 2007, **que dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em farmácias**.

- 24 - Roberts R. J., Rowe R.C., **The relationship between the fracture properties, tensile strength and critical stress intensity factor of organic solids and their molecular structure**, International Journal of Pharmaceutics, 125(1), 1995, 157-62.
- 25 - Shiyani B., Gattani S., Surana S., **Formulation and evaluation of bi-layer tablet of metoclopramide hydrochloride and ibuprofen**, AAPS PharmSciTech, 9, 2008, 18-27.
- 26 - **SISTEMAS DE LIBERAÇÃO CONTROLADA: Mecanismos e aplicações.**, Alexa Bizerrai; Viviane Silva., Revista Saúde e Meio Ambiente – RESMA, Três Lagoas, v, 3, n.2, p. 1-12, ago /dez. 2016. ISSN: 2447-8822
- 27 - **Sistemas terapêuticos para liberação prolongada de fármacos** (formas de dosagem sólidas) Pedro Miguel Gomes Gregório, 2016-2017
- 28 - Souza LF, Nascimento WV, Alves LMT, Silva ACV, Cassiani RA, Alves DC, Dantas RO, Rev. CEFAC. 2019;21(4):e0119
- 29 - Sowmya C., Reddy S. C., Tabasum S. G., Varma V., **An overview on bi-layer tablets**, International Journal of Pharmacy & Technology, 4(2), 2012, 2143-56.
- 30 - Sree H., **Dual drug delivery system for targeting H. pylori in the stomach: preparation and in vitro characterization of amoxicillin-loaded Carbopol nanospheres**, International Journal of Nanomedicine, 7, 2012, 4787-96.
- 31 - Verano Costa Dutra **Rede de Tecnologia e Inovação do Rio de Janeiro - REDETEC** Maio/2012 Edição atualizada em Fevereiro/2022
- 32 - Verma R. K. and Garg S., **Current status of drug delivery technologies and future directions**, Pharmaceutical Technology On-Line, 25(2), 2001, 1-14
- 33 - Vittal G V R, Deveswaran R, Bharath S, Basavaraj B V, Madhavan V, **Fabrication of matrix core tablet as a bi phasic dual-component delivery system containing aceclofenac**, Int J Pharm Bio Sci, 2(1), 2012, 132-8.
- 34 - Wu C.Y., Best S. M., **A simple predictive model for the tensile strength of binary tablets**, European Journal of Pharmaceutical Sciences, 25(2), 2005, 331-6.